

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Piqray 50 mg filmsko obložene tablete
Piqray 150 mg filmsko obložene tablete
Piqray 200 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Piqray 50 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg alpeliziba.

Piqray 150 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg alpeliziba.

Piqray 200 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg alpeliziba.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Piqray 50 mg filmsko obložene tablete

Svetlo rožnata, okrogla, zaobljena filmsko obložena tableta z zaobljenimi robovi in vtisnjeno oznako "L7" na eni strani ter "NVR" na drugi. Približen premer tablete: 7,2 mm.

Piqray 150 mg filmsko obložene tablete

Bledo rdeča, ovalna, zaobljena filmsko obložena tableta z zaobljenimi robovi in vtisnjeno oznako "UL7" na eni strani ter "NVR" na drugi. Približna velikost tablete: 14,2 mm (dolžina) in 5,7 mm (širina).

Piqray 200 mg filmsko obložene tablete

Svetlo rdeča, ovalna, zaobljena filmsko obložena tableta z zaobljenimi robovi in vtisnjeno oznako "YL7" na eni strani in "NVR" na drugi. Približna velikost tablete: 16,2 mm (dolžina) in 6,5 mm (širina).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Piqray je v kombinaciji s fulvestrantom indicirano za zdravljenje postmenopavzalnih žensk in moških z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojke, ki je hormonsko odvisen (HR-pozitiven) in negativen na receptorje humanega epidermalnega rastnega faktorja 2 (HER2-negativen), ter s prisotno mutacijo PIK3CA, in sicer po tem, ko po monoterapiji s hormonskim zdravilom bolezen napreduje (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Piqray mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil proti raku.

Bolnike s HR pozitivnim in HER2 negativnim napredovalim rakom dojk je treba izbrati na osnovi prisotnosti mutacije PIK3CA v vzorcih tumorja ali plazme, kar je treba določiti z validiranim testom. Če v vzorcu plazme ni mogoče odkriti mutacije, je treba izvesti test na tumorskem tkivu, če je na voljo.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 300 mg alpeliziba (dve 150-miligramski filmsko obloženi tableti), kar bolnik jemlje enkrat na dan neprekinjeno. Najvišji priporočeni dnevni odmerek zdravila Piqray je 300 mg.

Če bolnik pozabi vzeti odmerek, ga lahko vzame takoj po jedi v obdobju 9 ur po času, ko ga običajno jemlje. Če od tega časa preteče že več kot 9 ur, naj odmerjanje za ta dan izpusti. Naslednji dan naj odmerek vzame ob običajnem času. Če bolnik po zaužitju odmerka bruha, naj istega dne ne vzame dodatnega odmerka, naslednji dan pa naj nadaljuje z običajnim razporedom odmerjanja ob običajnem času.

Zdravilo Piqray je treba uporabljati sočasno s fulvestrantom. Priporočeni odmerek fulvestranta je 500 mg intramuskularno 1., 15. in 29. dan, nato pa enkrat na mesec. Glejte celotne informacije za predpisovanje fulvestranta.

Zdravljenje je treba nadaljevati, dokler ima bolnik od zdravljenja klinično korist oziroma do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. Za boljše prenašanje je treba v nekaterih primerih prilagoditi odmerjanje zdravila.

Prilagajanje odmerkov

Za obvladovanje hudih ali neznosnih neželenih učinkov je treba v nekaterih primerih odmerjanje zdravila Piqray začasno prekiniti, zmanjšati in/ali dokončno ukiniti. Za primere, ko je potrebno odmerjanje zmanjšati, so v preglednici 1 navedene smernice za zmanjševanje odmerka v primeru neželenih učinkov. Odmerek je priporočeno zmanjšati največ dvakrat, po tem pa je treba bolniku zdravljenje z zdravilom Piqray dokončno ukiniti. Pri zmanjševanju odmerka je treba upoštevati najhujše predhodne toksične učinke.

Preglednica 1 Smernice za priporočeno zmanjševanje odmerka v primeru neželenih učinkov¹

Odmerna raven zdravila Piqray	Odmerek in razpored odmerjanja	Število in jakost tablet
začetni odmerek	300 mg/dan neprekinjeno	dve 150-miligramski tableti
prvo zmanjšanje odmerka	250 mg/dan neprekinjeno	ena 200-miligramska tableta in ena 50-miligramska tableta
drugo zmanjšanje odmerka	200 mg/dan neprekinjeno	ena 200-miligramska tableta

¹ V primeru pankreatitisa je dovoljeno samo eno zmanjšanje odmerka.

V preglednicah 2-5 so navedena priporočila za prekinitve ali zmanjšanje odmerka oziroma ukinitve zdravljenja z zdravilom Piqray pri obvladovanju posameznih neželenih učinkov. Načrt zdravljenja naj po svoji presoji, ki vključuje potrditev z laboratorijskimi izvidi, če je potrebno, pripravi lečeči zdravnik na osnovi ocene koristi in tveganj pri posameznem bolniku.

Hiperglikemija

O posvetu z zdravnikom specialistom, ki ima izkušnje z zdravljenjem hiperglikemije, velja razmisliti v vsakem primeru, priporočen pa je pri bolnikih, ki imajo predstopnjo sladkorne bolezni, in pri tistih, ki imajo vrednost glukoze na tešče >250 mg/dl ali 13,9 mmol/l, indeks telesne mase (ITM) ≥ 30 ali so stari ≥ 75 let.

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo se je treba v vsakem primeru posvetovati z diabetologom ali zdravnikom specialistom, ki ima izkušnje z zdravljenjem hiperglikemije.

Preglednica 2 Prilaganje odmerka in zdravljenje v primeru hiperglikemije

Vrednosti glukoze na tešče ¹	Priporočilo
O prilaganju odmerka in zdravljenju je mogoče odločati samo na osnovi vrednosti glukoze (v plazmi/v krvi) na tešče.	
>ZMN (zgornja meja normalnih vrednosti)-160 mg/dl ali >ZMN-8,9 mmol/l	Prilaganje odmerka zdravila Piqray ni potrebno. Začnite zdravljenje s peroralnimi antidiabetiki ali povečajte odmerek teh zdravil. ²
>160-250 mg/dl ali >8,9-13,9 mmol/l	Prilaganje odmerka zdravila Piqray ni potrebno. Začnite zdravljenje s peroralnimi antidiabetiki ali povečajte odmerek teh zdravil. ² Če se vrednost glukoze na tešče ne zniža na ≤ 160 mg/dl oziroma 8,9 mmol/l v 21 dneh ustreznega zdravljenja s peroralnimi antidiabetiki ^{2,3} , zmanjšajte odmerek zdravila Piqray za eno odmernostno raven in upoštevajte specifična priporočila glede na vrednost glukoze na tešče.
>250-500 mg/dl ali >13,9-27,8 mmol/l	Prekinite odmerjanje zdravila Piqray. Začnite zdravljenje s peroralnimi antidiabetiki ali povečajte odmerek teh zdravil ² in razmislite o uporabi dodatnih zdravil za sladkorno bolezen, kot je insulin ³ , za 1 dan ali 2, dokler hiperglikemija ne izzveni, v skladu s kliničnimi indikacijami. Uvedite intravensko nadomeščanje tekočin in razmislite o ustreznem zdravljenju (npr. uravnavanju elektrolitskega ravnovesja / ketoacidoze / hiperosmolarnih motenj). Če se ob uporabi ustreznih antidiabetičnih zdravil vrednost glukoze na tešče v 3 do 5 dneh zniža na ≤ 160 mg/dl oziroma 8,9 mmol/l, ponovno začnite z odmerjanjem zdravila Piqray z naslednjo nižjo ravno odmerjanja. Če ob uporabi ustreznih antidiabetičnih zdravil v 3 do 5 dneh ne pride do znižanja vrednosti glukoze na tešče na ≤ 160 mg/dl oziroma 8,9 mmol/l, je priporočen posvet z zdravnikom specialistom, ki ima ustrezno strokovno znanje za obvladovanje hiperglikemije. Če se vrednost glukoze na tešče ne zniža na ≤ 160 mg/dl oziroma 8,9 mmol/l v 21 dneh po uporabi ustreznih antidiabetičnih zdravil ^{2,3} , zdravljenje z zdravilom Piqray dokončno ukinite.

>500 mg/dl ali >27,8 mmol/l	Prekinite odmerjanje zdravila Piqray. Začnite ali intenzivirajte antidiabetično zdravljenje^{2,3} (uvedite intravensko nadomeščanje tekočin in razmislite o ustreznem zdravljenju [npr. uravnavanje elektrolitskega ravnovesja / ketoacidoze / hiperosmolarnih motenj]), stanje ponovno preverite v roku 24 ur in kadar je klinično indicirano. Če se vrednost glukoze na tešče zniža na ≤500 mg/dl oziroma ≤27,8 mmol/l, upoštevajte specifična priporočila za vrednost <500 mg/dl. Če je po 24 urah vrednost glukoze na tešče ponovno >500 mg/dl oziroma >27,8 mmol/l, zdravljenje z zdravilom Piqray dokončno ukinite.
¹ ² ³	Vrednosti glukoze na tešče kažejo stopnje hiperglikemije po verziji 4.03 Skupnih terminoloških kriterijev za neželene dogodke (CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events). Bolniku je treba uvesti ustrezna antidiabetična zdravila, kot so metformin, zaviralci natrijevih glukoznih koprenašalcev 2 (SGLT2) ali zdravila, ki povečujejo občutljivost za insulin (kot so tiazolidinioni ali zaviralci dipeptidil-peptidaze 4), in za odmerjanje in titracijo odmerka preveriti informacije za predpisovanje ustreznega zdravila vključno z lokalnimi smernicami za zdravljenje bolnikov s sladkorno boleznijo. V klinični študiji faze III je bila priporočena uporaba metformina po naslednjem navodilu: zdravljenje z metforminom je treba začeti z odmerkom 500 mg enkrat na dan. Glede na prenašanje je mogoče odmerek metformina zvišati na 500 mg dvakrat na dan, nato na 500 mg pri zajtrku in 1000 mg pri večerji ter nato odmerek še zvišati na 1000 mg dvakrat na dan, če je potrebno (glejte poglavje 4.4). Po priporočilih iz študije faze III je mogoče uporabljati insulin 1 dan ali 2, dokler hiperglikemija ne izzveni, vendar pri večini primerov hiperglikemije zaradi alpeliziba to verjetno ni potrebno, saj ima alpelizib kratek razpolovni čas in je mogoče pričakovati, da se bo vrednost glukoze normalizirala po prekinitvi odmerjanja zdravila Piqray.

Ugotovili so, da so prisotnost sladkorne bolezni oziroma predstopnje sladkorne bolezni ob začetku zdravljenja, izhodiščni ITM ≥ 30 in izhodiščna starost ≥ 75 let dejavniki tveganja za hiperglikemijo pri bolnikih, ki prejemajo alpelizib. Navedeni dejavniki tveganja so bili prisotni pri 74,9 % bolnikov s hiperglikemijo katerekoli stopnje in pri 84,7 % bolnikov s hiperglikemijo stopnje 3 ali 4 (glejte poglavje 4.4).

Izpuščaj

Ob uvedbi zdravljenja z zdravilom Piqray je smiselno razmisliti o profilaktični uporabi peroralnega antihistaminika, uporaba antihistaminikov pa je priporočena tudi za obvladovanje simptomov pri izpuščaju.

Pri pojavu prvih znakov izpuščaja je treba uporabiti kortikosteroide za lokalno uporabo, pri zmerno do zelo izraženih izpuščajih pa je treba pretehtati uporabo sistemskih kortikosteroidov. Glede na izraženost izpuščaja je treba v nekaterih primerih odmerjanje zdravila Piqray začasno prekiniti, zmanjšati odmerek ali zdravljenje dokončno ukiniti, kot je navedeno v preglednici 3 (glejte poglavje 4.8).

Preglednica 3 Prilagajanje odmerka in zdravljenje v primeru izpuščaja

Stopnja¹	Priporočilo
vse stopnje	V vsakem primeru velja razmisliti o posvetu z dermatologom.
stopnja 1 (aktivna toksična reakcija na koži prizadene <10 % telesne površine)	Prilagajanje odmerka zdravila Piqray ni potrebno. Začnite zdravljenje z lokalnim kortikosteroidom. Razmislite o dodatnem zdravljenju s peroralnim antihistaminikom za obvladovanje simptomov. Če se aktivni izpuščaj ne izboljša v 28 dneh ustreznega zdravljenja, dodajte majhen odmerek sistemskega kortikosteroida.
stopnja 2 (aktivna toksična reakcija na koži prizadene 10-30 % telesne površine)	Prilagajanje odmerka zdravila Piqray ni potrebno. Začnite ali intenzivirajte zdravljenje z lokalnim kortikosteroidom in peroralnim antihistaminikom. Razmislite o zdravljenju z majhnimi odmerki sistemskega kortikosteroida. Če se izpuščaj v 10 dneh izboljša do stopnje ≤1, lahko zdravljenje s sistemskim kortikosteroidom ukinite.
stopnja 3 (npr. hud izpuščaj, ki ni odziven na medikamentozno zdravljenje) (aktivna toksična reakcija na koži prizadene >30 % telesne površine)	Prekinite odmerjanje zdravila Piqray, dokler se izpuščaj ne izboljša do stopnje ≤1. Začnite ali intenzivirajte zdravljenje z lokalnim/sistemskim kortikosteroidom in antihistaminikom. Ko se izpuščaj izboljša do stopnje ≤1, ponovno začnite z odmerjanjem zdravila Piqray z naslednjo nižjo ravno odmerjanja.
stopnja 4 (npr. hude bulozne, mehurčkaste ali eksfoliativne kožne spremembe) (ne glede na odstotek prizadete telesne površine, v povezavi z obsežno superinfekcijo, z indiciranim intravenskim antibiotičnim zdravljenjem, z življenje ogrožajočimi posledicami)	Zdravilo Piqray dokončno ukinite.
¹ stopnje opredeljene po verziji 5.0 CTCAE	

Preglednica 4 Prilagajanje odmerka in zdravljenje v primeru diareje ali kolitisa

Stopnja ¹	Priporočilo
stopnja 1	Prilagajanje odmerka zdravila Piqray ni potrebno. Začnite ustrezno zdravljenje in spremljajte v skladu s kliničnimi indikacijami.
stopnja 2 ²	Prekinite odmerjanje zdravila Piqray. Začnite ali intenzivirajte ustrezno zdravljenje in spremljajte v skladu s kliničnimi indikacijami. Če se diareja ali kolitis izboljša do stopnje ≤ 1 , ponovno začnite z odmerjanjem zdravila Piqray z isto ravno odmerjanja. Pri ponovitvi diareje ali kolitisa s stopnjo ≥ 2 , prekinite odmerjanje zdravila Piqray, dokler ne pride do izboljšanja do stopnje ≤ 1 , nato ponovno začnite z odmerjanjem zdravila Piqray z naslednjo nižjo ravno odmerjanja.
stopnja 3 ^{2,3}	Prekinite odmerjanje zdravila Piqray. Začnite ali intenzivirajte ustrezno zdravljenje in spremljajte v skladu s kliničnimi indikacijami. Če se diareja ali kolitis izboljša do stopnje ≤ 1 , ponovno začnite z odmerjanjem zdravila Piqray z naslednjo nižjo ravno odmerjanja.
stopnja 4 ^{2,3}	Zdravilo Piqray dokončno ukinite.
¹	Stopnje so opredeljene po verziji 5.0 CTCAE.
²	Pri stopnji ≥ 2 razmislite o dodatnem zdravljenju, kot je uporaba steroidov.
³	Bolnike je treba dodatno zdraviti v skladu z lokalnim standardom oskrbe, kar vključuje spremljanje elektrolitskega ravnovesja, apliciranje antiemetikov in antidiaroidov in/ali nadomeščanje tekočin in elektrolitov v skladu s kliničnimi indikacijami.

Drugi toksični učinki

Preglednica 5 Prilagajanje odmerka in zdravljenje v primeru drugih toksičnih učinkov (razen hiperglikemije, izpuščaja in diareje ali kolitisa)

Stopnja ¹	Priporočilo
stopnja 1 ali 2	Prilagajanje odmerka zdravila Piqray ni potrebno. Začnite ustrezno zdravljenje in spremljajte v skladu s kliničnimi indikacijami. ^{2,3}
stopnja 3	Prekinite odmerjanje zdravila Piqray, dokler ne pride do izboljšanja do stopnje ≤ 1 , nato ponovno začnite z odmerjanjem zdravila Piqray z naslednjo nižjo ravno odmerjanja. ²
stopnja 4	Zdravilo Piqray dokončno ukinite. ³
¹	Stopnje opredeljene po verziji 5.0 CTCAE.
²	Pri pankreatitisu stopnje 2 in 3 prekinite odmerjanje zdravila Piqray do izboljšanja do stopnje ≤ 1 , nato ponovno začnite z naslednjo nižjo ravno odmerjanja. Dovoljeno je samo eno znižanje odmerka. Če se toksično delovanje ponovi, zdravilo Piqray dokončno ukinite.
³	Pri zvišanju vrednosti celokupnega bilirubina stopnje 2 prekinite odmerjanje zdravila Piqray do izboljšanja do stopnje ≤ 1 in nato ponovno začnite z isto ravno odmerjanja, če je do izboljšanja prišlo v ≤ 14 dneh, oziroma ponovno začnite z naslednjo nižjo ravno odmerjanja, če je do izboljšanja prišlo v >14 dneh.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Pri bolnikih, ki so stari 65 let ali več, ni treba prilagajati režima odmerjanja (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih, ki so stari ≥ 75 let, in še posebno pri tistih, ki so stari ≥ 85 let, je na voljo le malo podatkov.

Okvara ledvic

Po podatkih analize populacijske farmakokinetike pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je potrebna previdnost, saj pri tej skupini bolnikov ni izkušenj z uporabo zdravila Piqray.

Okvara jeter

Po podatkih študije okvare jeter pri preiskovancih z okvaro jeter, ki niso imeli raka, prilagajanje odmerka ni potrebno pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro jeter (Child-Pugh razreda A, B oziroma C) (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Piqray pri otrocih, starih 0-18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Piqray je namenjeno peroralni uporabi. Tablete je treba pogoltniti cele. Pred zaužitjem se jih ne sme žvečiti, drobiti ali lomiti. Tablet, ki so zlomljene, počene ali kako drugače poškodovane, se ne sme zaužiti.

Tablete je treba zaužiti takoj po jedi, vsak dan ob približno istem času (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Fulvestrant

Zaradi malo podatkov o uporabi pri bolnikih, ki so predhodno prejeli fulvestrant (n=39, študija CBYL719X2101), za to populacijo ni zanesljivo ugotovljena učinkovitost zdravljenja (glejte poglavje 5.1).

Preobčutljivost (vključno z anafilaktično reakcijo)

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Piqray, so poročali o resnih preobčutljivostnih reakcijah (vključno z anafilaktično reakcijo, anafilaktičnim šokom in angioedemom) s simptomi, ki so med drugim vključevali dispnejo, vročinske oblike, izpuščaj, zvišano telesno temperaturo in tahikardijo (glejte poglavje 4.8). Bolnikom, pri katerih pride do resne preobčutljivostne reakcije, je treba zdravilo Piqray dokončno ukiniti in ga ne smejo ponovno prejeti. Uvesti jim je treba ustrezno zdravljenje.

Hude kožne reakcije

Pri bolnikih, ki so prejeli alpelizib, so poročali o hudih kožnih reakcijah. V klinični študiji faze III so o Stevens-Johnsonovem sindromu poročali pri 1 bolniku (0,4 %), o multiformnem eritemu pa pri 3 bolnikih (1,1 %). V okviru izkušenj po prihodu zdravila na trg so poročali o reakciji na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS - drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) (glejte poglavje 4.8).

Bolnikom, ki imajo v anamnezi katero od hudih kožnih reakcij, se zdravljenja ne sme uvesti.

Bolnike je treba seznaniti z znaki in simptomi hudih kožnih reakcij (na primer s prodromi, kot so zvišana telesna temperatura, gripi podobni simptomi, spremembe na sluznicah in progresiven kožni izpuščaj). Če so pri bolniku prisotni znaki ali simptomi katere od hudih kožnih reakcij, je treba zdravljenje z zdravilom Piqray prekiniti, dokler ni ugotovljena etiologija bolezni. Priporočen je posvet z dermatologom.

Če je diagnoza hude kožne reakcije potrjena, je treba bolniku dokončno ukiniti zdravilo Piqray. Bolnikom, ki so preboleli katero koli od hudih kožnih reakcij, se zdravila ne sme ponovno uvesti. Če diagnoza hude kožne reakcije ni potrjena, je morda potrebno odmerjanje zdravila Piqray prekiniti, zmanjšati odmerek ali zdravilo dokončno ukiniti, kot je navedeno v preglednici 3 (glejte poglavje 4.2).

Hiperglikemija

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Piqray, so opazili hudo hiperglikemijo, v nekaterih primerih v povezavi s hiperglikemičnim hiperosmolarnim aketotičnim sindromom (HHNKS - hyperglycaemic hyperosmolar nonketotic syndrome) ali s ketoacidozo. V okviru izkušenj po prihodu zdravila na trg so poročali o nekaj primerih ketoacidoze s smrtnim izidom.

V klinični študiji faze III se je hiperglikemija pojavljala z večjo pogostnostjo pri bolnikih, ki so imeli v času presejanja za študijo sladkorno bolezen (0 od 12 bolnikov [0 %] je imelo hiperglikemijo stopnje 1-2 in 10 od 12 bolnikov [83,3 %] stopnje 3-4), predstopnjo sladkorne bolezni (43 od 159 bolnikov [27,0 %] je imelo hiperglikemijo stopnje 1-2 in 77 od 159 bolnikov [48,4 %] stopnje 3-4), ITM ≥ 30 (14 od 74 bolnikov [18,9 %] je imelo hiperglikemijo stopnje 1-2 in 38 od 74 bolnikov [51,4 %] stopnje 3-4) ali so bili stari ≥ 75 let (6 od 34 bolnikov [17,6 %] je imelo hiperglikemijo stopnje 1-2 in 19 od 34 bolnikov [55,9 %] stopnje 3-4).

Ker se po začetku zdravljenja lahko hiperglikemija pojavlja s hitrim nastopom, je priporočeno, da si bolnik v prvih 4 tednih in še zlasti v prvih 2 tednih zdravljenja pogosto sam meri vrednost glukoze v krvi v skladu s kliničnimi indikacijami. V preglednici 6 so podana specifična priporočila za spremljanje vrednosti glukoze na tešče.

V klinični študiji faze III so bolniki, ki so imeli sladkorno bolezen v anamnezi, v času zdravljenja z zdravilom Piqray intenzivirali uporabo antidiabetičnih zdravil.

Vsem bolnikom je treba dati navodila za spremembe življenjskega sloga, s katerimi lahko zmanjšajo hiperglikemijo (npr. prehranske omejitve in telesna dejavnost).

Preglednica 6 Razpored spremljanja vrednosti glukoze na tešče

	Priporočeni razpored spremljanja vrednosti glukoze na tešče in vrednosti HbA1c pri vseh bolnikih, ki prejemajo zdravilo Piqray	Priporočeni razpored spremljanja glukoze na tešče in vrednosti HbA1c pri bolnikih, ki imajo sladkorno bolezen, predstopnjo sladkorne bolezni, ITM ≥30 ali so stari ≥75 let in prejemajo zdravilo Piqray
V času presejanja, pred začetkom zdravljenja z zdravilom Piqray	Izmerite vrednosti glukoze v plazmi na tešče in HbA1c ter uredite bolnikove vrednosti glukoze v krvi (glejte preglednico 2).	
Po začetku zdravljenja z zdravilom Piqray	Vrednosti glukoze na tešče spremljajte v 1., 2., 4., 6. in 8. tednu po začetku zdravljenja, kasneje pa enkrat na mesec.	
	Redno spremljajte oz. naj bolnik sam spremlja vrednosti glukoze na tešče, in sicer pogosteje v prvih 4 tednih in še zlasti v prvih 2 tednih zdravljenja v skladu z navodili zdravnika specialista*.	V prvih dveh tednih zdravljenja spremljajte oz. naj bolnik sam spremlja vrednosti glukoze na tešče vsak dan. Kasneje vrednosti glukoze na tešče spremljajte tako pogosto, kot je po navodilu zdravnika specialista potrebno za zdravljenje hiperglikemije*.
	Vrednosti HbA1c je treba izmeriti po 4 tednih zdravljenja, kasneje pa vsake 3 mesece.	
Če se hiperglikemija razvije po začetku zdravljenja z zdravilom Piqray	Redno spremljajte vrednosti glukoze na tešče v skladu z lokalnim standardom oskrbe najmanj do takrat, ko se vrednosti glukoze na tešče znižajo na normalno raven.	
	V času zdravljenja z antidiabetiki bolniku 8 tednov še naprej merite vrednosti glukoze na tešče najmanj enkrat na teden, nato pa enkrat na 2 tedna, vrednosti glukoze na tešče pa mu merite po navodilu zdravnika specialista, ki ima ustrezno strokovno znanje za zdravljenje hiperglikemije.	
* O spremljanju vrednosti glukoze naj odloča zdravnik po svoji presoji, kot je klinično indicirano.		

Bolnike je treba seznaniti z znaki in simptomi hiperglikemije (kot so prekomerna žeja, uriniranje, ki je pogostejše kot običajno, ali količina urina, ki presega običajno, povečan apetit skupaj s hujšanjem).

Od 191 bolnikov s hiperglikemijo so jih 86,9 % (166/191) zdravili z antidiabetiki, 75,9 % (145/191) pa je poročalo o uporabi metformina samostojno ali v kombinaciji z drugimi antidiabetičnimi zdravili (kot so insulin, zaviralci dipeptidilpeptidaze-4 (DPP-4), zaviralci natrij-glukoznega prenašalnega sistema-2 (SGLT-2) in sulfonilsečnine).

Zdravljenje s peroralnimi antidiabetiki je prejelo 154 bolnikov. Izmed teh 154 bolnikov jih je 17 (11,0 %) prekinilo študijsko zdravljenje zaradi hiperglikemije. Sočasno zdravljenje z insulinom je prejelo 56 bolnikov: izmed teh jih je 13 (23,2 %) prekinilo študijsko zdravljenje zaradi hiperglikemije.

Izmed 164 bolnikov s hiperglikemijo stopnje ≥ 2 je pri 157 bolnikih prišlo do izboljšanja za najmanj 1 stopnjo, pri čemer je bil mediani čas do izboljšanja pri prvi hiperglikemiji 8 dni (95-odstotni IZ: 8 do 10 dni).

Od bolnikov, ki so imeli zvišane vrednosti glukoze v plazmi na tešče in so nadaljevali zdravljenje s fulvestrantom po tem, ko so prekinili zdravljenje z zdravilom Piqray (n=61), so se vrednosti glukoze v plazmi na tešče vrstile na izhodiščno vrednost pri 93,4 % (n=57).

Varnost uporabe zdravila Piqray pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 ali z neurejeno sladkorno boleznijo tipa 2 ni dokazana, saj so bili ti bolniki izključeni iz klinične študije faze III. V študijo so bili vključeni bolniki, ki so imeli sladkorno bolezen tipa 2 v anamnezi. Pri bolnikih, ki imajo sladkorno bolezen v anamnezi, je morda potrebno intenzivirano zdravljenje sladkorne bolezni in jih je treba skrbno spremljati.

Na osnovi izraženosti hiperglikemije je morda potrebno odmerjanje zdravila Piqray prekiniti, zmanjšati ali dokončno ukiniti, kot je navedeno v preglednici 2 (glejte poglavje 4.2).

Pnevmonitis

V kliničnih študijah so pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Piqray, poročali o pnevmonitisu, kar vključuje resne primere pnevmonitisa/akutne intersticijske pljučne bolezni. Bolnikom je treba naročiti, da takoj sporočijo, če se pojavijo novi ali poslabšajo že prej prisotni respiratorni simptomi. Pri bolnikih, pri katerih se pojavijo novi ali poslabšajo že prej prisotni respiratorni simptomi ali obstaja sum na pnevmonitis, je treba zdravljenje z zdravilom Piqray takoj prekiniti in opraviti preiskave za odkrivanje pnevmonitisa. Na diagnozo neinfekcijskega pnevmonitisa je treba pomisliti pri bolnikih, ki imajo klinično sliko nespecifičnih respiratornih znakov in simptomov, kot so hipoksija, kašelj, dispneja ali intersticijski infiltrati na rentgenskih posnetkih, in pri katerih so bili z ustreznimi preiskavami izključeni infekcijski, neoplastični in drugi vzroki. Vsem bolnikom s potrjeno diagnozo pnevmonitisa je treba zdravilo Piqray dokončno ukiniti.

Diareja ali kolitis

Bolnike je treba spremljati glede pojava diareje in drugih simptomov kolitisa, kot so bolečine v trebuhu in sluz ali kri v blatu.

V času zdravljenja z zdravilom Piqray so poročali o pojavu hude diareje in kliničnih posledic, kot sta dehidracija in akutna ledvična okvara, ki so ob ustreznem zdravljenju izzvenele. Do diareje je v času zdravljenja z zdravilom Piqray prišlo pri 59,9 % bolnikov (n=170). Do diareje stopnje 3 je prišlo pri 7,4 % bolnikov (n=21), primera diareje stopnje 4 ni bilo. Pri bolnikih, ki so imeli diarejo stopnje 2 ali 3 (n=79), je bil mediani čas do nastopa diareje 54 dni (od 1 do 1731 dni).

Odmerjanje zdravila Piqray je bilo treba zmanjšati pri 6,3 % bolnikov, 2,8 % bolnikov pa je zaradi diareje prenehalo jemati zdravilo Piqray. Med 170 bolniki, pri katerih je prišlo do diareje, je bilo treba za obvladovanje simptomov uporabiti antidiaroike (npr. loperamid) pri 65,3 % (111/170) bolnikov.

Glede na izraženost diareje ali kolitisa je treba v nekaterih primerih zdravljenje z zdravilom Piqray začasno prekiniti, zmanjšati odmerek ali zdravljenje dokončno ukiniti, kot je navedeno v preglednici 4 (glejte poglavje 4.2).

Bolnikom je treba svetovati, naj pričnejo z antidiaroičnim zdravljenjem, povečajo peroralni vnos tekočin in naj obvestijo zdravnika, če v času zdravljenja z zdravilom Piqray pri njih pride do diareje ali drugih simptomov kolitisa. V primeru pojava kolitisa presodite, če je uporaba dodatnega zdravljenja, kot na primer steroidov, klinično indicirana.

Osteonekroza čeljustnice

Previdnost je potrebna pri sočasni ali zaporedni uporabi zdravila Piqray in difosfonatov ali zaviralcev RANK-liganda (npr. denozumaba). Zdravljenja z zdravilom Piqray se ne sme uvajati bolnikom s prisotno osteonekrozo čeljustnice, do katere je prišlo zaradi predhodnega ali sočasnega zdravljenja z difosfonati oziroma denozumabom. Bolnikom je treba naročiti, naj takoj sporočijo, če v času zdravljenja z zdravilom Piqray opazijo pojavljanje novih ali poslabšanje že prej prisotnih simptomov v ustni votlini (kot so majavost zob, bolečine, oteklina, slabo celjenje ustnih razjed ali izcedek iz ran).

Bolnikom, pri katerih pride do osteonekroze čeljustnice, je treba uvesti standardno zdravljenje.

Simptomatska visceralna bolezen

Pri bolnikih s simptomatsko visceralno boleznijo učinkovitosti in varnosti tega zdravila niso proučevali.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na filmsko obloženo tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila, ki lahko zvišajo koncentracijo alpeliziba v plazmi

Zaviralci proteina odpornosti pri raku dojk (BCRP - breast cancer resistance protein)

Alpelizib je *in vitro* substrat proteina BCRP. Protein BCRP je vpleten v hepatobiliarno pot izločanja in intestinalno sekrecijo alpeliziba, zato bi zaviranje proteina BCRP v jetrih in črevesju v procesu izločanja lahko povečalo sistemsko izpostavljenost alpelizibu. Iz tega razloga sta v času sočasnega zdravljenja z zaviralci BCRP (npr. z eltrombopagom, lapatinibom ali pantoprazolom) priporočena previdnost in spremljanje bolnika glede toksičnih učinkov zdravil.

Zdravila, ki lahko znižajo koncentracijo alpeliziba v plazmi

Sredstva, ki zmanjšujejo kislost

Sočasno odmerjanje zaviralca histaminskih receptorjev H2 ranitidina skupaj z enkratnim peroralnim odmerkom 300 mg alpeliziba je nekoliko zmanjšalo biološko uporabnost alpeliziba, zmanjšalo pa je tudi skupno izpostavljenost alpelizibu. Z ranitidinom se je ob zaužitju nizkokaloričnega obroka z nizko vsebnostjo maščob (LFLC - low-fat low-calorie meal) AUC_{inf} v povprečju zmanjšala za 21 %, C_{max} pa znižala za 36 %. Brez zaužitja obroka je bil ta učinek bolj izrazit, in sicer je bila z ranitidinom AUC_{inf} manjša za 30 %, C_{max} pa nižja za 51 % v primerjavi z vrednostmi na tešče in brez sočasnega odmerjanja ranitidina. Po podatkih analize populacijske farmakokinetike sočasno odmerjanje sredstev za zmanjševanje kislosti, kar vključuje zaviralce protonske črpalke, zaviralce histaminskih receptorjev H2 in antacide, ne vpliva bistveno na farmakokinetiko alpeliziba. Alpelizib je torej mogoče uporabljati sočasno s sredstvi za zmanjševanje kislosti, pod pogojem, da bolnik alpelizib zaužije takoj po jedi (glejte poglavje 4.2).

Induktorji CYP3A4

Odmerjanje rifampicina (močan induktor CYP3A4) v odmerku 600 mg enkrat dnevno 7 dni, ki mu je 8. dan sledilo sočasno odmerjanje enkratnega peroralnega odmerka 300 mg alpeliziba, je pri zdravih odraslih (N=25) zmanjšalo C_{max} alpeliziba za 38 % in AUC za 57 %. Sočasno jemanje rifampicina v odmerku 600 mg enkrat dnevno 15 dni, z alpelizibom v odmerku 300 mg enkrat dnevno od 8. do 15. dne, je zmanjšalo C_{max} v stanju dinamičnega ravnovesja za 59 % in AUC za 74 %.

Sočasno odmerjanje z močnim induktorjem CYP3A4 zmanjša AUC alpeliziba, kar se lahko odraža v zmanjšani učinkovitosti alpeliziba. Izogibati se je treba sočasnemu odmerjanju alpeliziba z močnimi induktorji CYP3A4 (npr. apalutamidom, karbamazepinom, enzalutamidom, mitotanom, fenitoinom, rifampicinom, šentjanževko) in razmisliti o izboru alternativnega zdravila za sočasno zdravljenje, ki ne inducira ali ima minimalen potencial za indukcijo CYP3A4.

Zdravila, pri katerih alpelizib lahko vpliva na koncentracijo v plazmi

Substrati CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 in CYP2B6

Pri sočasni uporabi alpeliziba s substrati CYP3A4 (npr. z everolimusom ali midazolamom), substrati CYP2C8 (npr. z repaglinidom), substrati CYP2C9 (npr. z varfarinom) oziroma substrati CYP2C19 (npr. z omeprazolom) prilagajanje odmerjanja ni potrebno. Pri sočasni uporabi alpeliziba s substratom CYP2B6 niso opazali pomembnih sprememb v izpostavljenosti, vendar je zaradi majhnega števila podatkov pri presoji teh rezultatov potrebna previdnost (glejte poglavje 5.2).

V študiji interakcij med zdravili s sočasnim odmerjanjem alpeliziba skupaj z everolimusom, ki je občutljiv substrat CYP3A4, so dokazali, da med alpelizibom in substrati CYP3A4 ni klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij (prišlo je do povečanja AUC za 11,2 %). V razponu odmerkov alpeliziba od 250 do 300 mg niso opazali sprememb v izpostavljenosti everolimusu.

Pri zdravih preiskovancih je pri sočasnem odmerjanju substrata CYP2C9 (S-varfarina) z alpelizibom prišlo do povečanja izpostavljenosti S-varfarinu, in sicer se je AUC_{inf} v povprečju povečala za 34 %, C_{max} pa za 19 % v primerjavi z odmerjanjem samo S-varfarina, kar pomeni, da je alpelizib šibak zaviralec CYP2C9.

Snovi, ki so substrati prenašalcev

Pri testiranjih *in vitro* se je pokazalo, da alpelizib (in/ali njegov presnovek BZG791) lahko zmanjšujeta aktivnost prenašalca zdravil OAT3, intestinalnega proteina BCRP in P-gp. Pri uporabi alpeliziba v kombinaciji z občutljivimi substrati teh prenašalcev, ki imajo nizek terapevtski indeks, je potrebna previdnost, ker alpelizib lahko poveča sistemsko izpostavljenost tem zdravilom.

Hormonski kontraceptivi

Kliničnih študij za oceno potenciala za medsebojno delovanje med alpelizibom in hormonskimi kontraceptivi niso izvedli.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Zdravilo Piqray je indicirano za moške in postmenopavzalne ženske. Zdravilo ni namenjeno uporabi pri ženskah, ki so noseče, menijo, da bi lahko bile noseče, oziroma dojijo (glejte poglavje 4.1).

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske v rodni dobi je treba opozoriti, da študije na živalih in mehanizem delovanja kažejo, da alpelizib lahko škodljivo deluje na razvijajoči se plod. V študijah embriofetalnega razvoja na podganah in kuncih se je pokazalo, da je peroralno odmerjanje alpeliziba v času organogeneze delovalo embriotoksično, fetotoksično in teratogeno (glejte poglavje 5.3).

Če ženske v rodni dobi prejemajo zdravilo Piqray, morajo med zdravljenjem in še najmanj 1 teden po prekinitvi zdravljenja uporabljati učinkovito kontracepcijo (npr. zaščito z dvema pregradnima metodama).

Bolniki moškega spola, katerih spolne partnerke so noseče, bi lahko bile noseče ali bi lahko zanosile, morajo v času uporabe zdravila Piqray in še najmanj 1 teden po prekinitvi zdravljenja pri spolnih odnosih uporabljati kondom.

Glejte poglavje 4.6 v informacijah o predpisovanju za fulvestrant.

Nosečnost

Zdravilo Piqray ni indicirano za uporabo pri ženskah, ki so noseče ali bi lahko bile noseče, in se pri njih ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.1).

Podatkov o uporabi alpeliziba pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3). Zdravila Piqray ne uporabljajte pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Pri ženskah v rodni dobi je treba preveriti status nosečnosti pred začetkom zdravljenja z zdravilom Piqray.

Dojenje

Ni znano, ali se alpelizib izloča v materino ali živalsko mleko.

Zdravilo lahko povzroči resne neželene učinke pri dojenem otroku, zato je priporočeno, da ženske ne dojijo v času zdravljenja in še najmanj 1 teden po prejemu zadnjega odmerka zdravila Piqray.

Plodnost

Na voljo ni nobenih kliničnih podatkov o vplivu alpeliziba na plodnost. Po podatkih študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in študij plodnosti na živalih lahko alpelizib zmanjša plodnost pri moških in ženskah v rodni dobi (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Piqray ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnike je treba opozoriti, naj bodo pri vožnji in upravljanju strojev previdni, če imajo v času zdravljenja težave z utrujenostjo ali zamegljenim vidom (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnostni profil temelji na podatkih 284 bolnikov iz skupine, ki je prejemale zdravilo Piqray in fulvestrant v dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji faze III.

Najpogostejši neželeni učinki (o katerih so poročali s pogostnostjo >20 % v združeni študijski populaciji bolnikov z mutacijo in bolnikov brez mutacije) so bili zvišana vrednost glukoze v plazmi (79,2 %), zvišana vrednost kreatinina (68,0 %), diareja (59,9 %), znižano število limfocitov (55,6 %), zvišana vrednost gama-glutamyltransferaze (54,2 %), izpuščaj (52,1 %), navzea (46,8 %), anemija (45,4 %), zvišana vrednost alanin aminotransferaze (45,1 %), utrujenost (44,0 %), zvišana vrednost lipaze (43,3 %), zmanjšan apetit (37,0 %), stomatitis (30,6 %), bruhanje (29,6 %), zmanjšanje telesne mase (28,2 %), hipokalcemija (27,8 %), znižana vrednost glukoze v plazmi (27,5 %), podaljšan aktivirani parcialni tromboplastinski čas (aPTČ) (23,9 %) in alopecija (20,4 %).

Najpogostejši neželeni učinki stopnje 3 oziroma 4 (o katerih so poročali s pogostnostjo ≥ 2 %) so bili zvišana vrednost glukoze v plazmi (39,4 %), izpuščaj (19,4 %), zvišana vrednost gama-glutamyltransferaze (12,3 %), znižano število limfocitov (9,9 %), diareja (7,4 %), zvišana vrednost lipaze (7,0 %), hipokaliemija (6,7 %), zmanjšanje telesne mase (6,0 %), utrujenost (5,6 %), anemija (5,3 %), hipertenzija (5,3 %), zvišana vrednost alanin aminotransferaze (4,6 %), zvišana vrednost kreatinina (3,2 %), navzea (2,8 %), osteonekroza čeljustnice (2,8 %), stomatitis (2,5 %), hipokalcemija (2,1 %), akutna ledvična okvara (2,1 %) in vnetje sluznice (2,1 %).

Najpogostejši neželeni učinki, zaradi katerih je bilo treba prekiniti odmerjanje zdravila, so bili hiperglikemija (6,3 %), izpuščaj (4,2 %), diareja (2,8 %) in utrujenost (2,5 %).

Tabelarni prikaz neželenih učinkov

Neželeni učinki iz klinične študije faze III in izkušenj po prihodu zdravila na trg (preglednica 7) so navedeni po organskih sistemih klasifikacije MedDRA. Znotraj vsakega organskega sistema so neželeni učinki razvrščeni po pogostnosti, pri čemer so najpogostejši učinki navedeni najprej. V vsaki kategoriji pogostnosti so neželeni učinki razvrščeni po padajoči resnosti. Pri tem ustrezna kategorija pogostnosti posameznega neželenega učinka temelji na naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$) in pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 7 Neželeni učinki, ki so jih opažali v klinični študiji faze III in v okviru izkušenj po prihodu zdravila na trg

Neželeni učinek	Vse stopnje (%)		Stopnje 3 ali 4 (%)
Infekcijske in parazitske bolezni			
okužba sečil ¹	zelo pogosti	29 (10,2)	2 (0,7)*
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			
anemija	zelo pogosti	129 (45,4)	15 (5,3)*
znižano število limfocitov	zelo pogosti	158 (55,6)	28 (9,9)
znižano število trombocitov	zelo pogosti	42 (14,8)	3 (1,1)
Bolezni imunskega sistema			
preobčutljivost ²	pogosti	12 (4,2)	2 (0,7)*
Presnovne in prehranske motnje			
zvišana vrednost glukoze v plazmi	zelo pogosti	225 (79,2)	112 (39,4)
znižana vrednost glukoze v plazmi	zelo pogosti	78 (27,5)	1 (0,4)
zmanjšan apetit	zelo pogosti	105 (37,0)	3 (1,1)*
hipokaliemija	zelo pogosti	43 (15,1)	19 (6,7)
hipokalcemija	zelo pogosti	79 (27,8)	6 (2,1)
znižana vrednost magnezija	zelo pogosti	36 (12,7)	1 (0,4)*
dehidracija	pogosti	10 (3,5)	1 (0,4)*
ketoacidoza ³	pogosti	3 (1,1)	3 (1,1)
hiperglikemični hiperosmolarni aketotični sindrom (hyperglycaemic hyperosmolar nonketotic syndrome, HHNKS) [#]	neznana pogostnost	neznana pogostnost	neznana pogostnost
Psihiatrične motnje			
nespečnost	pogosti	22 (7,7)	
Bolezni živčevja			
glavobol	zelo pogosti	55 (19,4)	2 (0,7)*
disgevizija ⁴	zelo pogosti	44 (15,5)	1 (0,4)*
Očesne bolezni			
zamegljen vid	pogosti	15 (5,3)	1 (0,4)*
suho oko	pogosti	10 (3,5)	
uveitis	neznana pogostnost	neznana pogostnost	neznana pogostnost
Žilne bolezni			
hipertenzija	zelo pogosti	30 (10,6)	15 (5,3)
limfedem	pogosti	17 (6,0)	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			
pnevmonitis ⁵	pogosti	5 (1,8)	1 (0,4)*

Neželeni učinek	Vse stopnje (%)		Stopnje 3 ali 4 (%)
Bolezni prebavil			
diareja	zelo pogosti	170 (59,9)	21 (7,4)*
navzea	zelo pogosti	133 (46,8)	8 (2,8)*
stomatitis ⁶	zelo pogosti	87 (30,6)	7 (2,5)*
bruhanje	zelo pogosti	84 (29,6)	2 (0,7)*
bolečine v trebuhu	zelo pogosti	53 (18,7)	4 (1,4)*
dispepsija	zelo pogosti	33 (11,6)	
zobobol	pogosti	13 (4,6)	1 (0,4)*
vnetje dlesni	pogosti	11 (3,9)	1 (0,4)*
boleče dlesni	pogosti	11 (3,9)	
vnetje ustnice	pogosti	8 (2,8)	
pankreatitis	občasni	1 (0,4)	1 (0,4)
kolitis [#]	neznana pogostnost	neznana pogostnost	neznana pogostnost
Bolezni kože in podkožja			
izpuščaj ⁷	zelo pogosti	148 (52,1)	55 (19,4)*
alopecija	zelo pogosti	58 (20,4)	
srbenje	zelo pogosti	54 (19,0)	2 (0,7)*
suha koža ⁸	zelo pogosti	53 (18,7)	1 (0,4)*
eritem ⁹	pogosti	19 (6,7)	2 (0,7)*
dermatitis ¹⁰	pogosti	10 (3,5)	2 (0,7)*
sindrom palmarno-plantarne eritrodizesteziije	pogosti	5 (1,8)	
multiformni eritem	pogosti	3 (1,1)	2 (0,7)*
Stevens-Johnsonov sindrom	občasni	1 (0,4)	1 (0,4)*
reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) [#]	neznana pogostnost	neznana pogostnost	neznana pogostnost
angioedem [#]	neznana pogostnost	neznana pogostnost	neznana pogostnost
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			
mišični spazmi	pogosti	23 (8,1)	
mialgija	pogosti	20 (7,0)	1 (0,4)*
osteonekroza čeljustnice	pogosti	16 (5,6)	8 (2,8)*
Bolezni sečil			
akutna ledvična okvara	pogosti	17 (6,0)	6 (2,1)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			
utrujenost ¹¹	zelo pogosti	125 (44,0)	16 (5,6)*
vnetje sluznice	zelo pogosti	56 (19,7)	6 (2,1)*
periferni edemi	zelo pogosti	48 (16,9)	
zvišana telesna temperatura	zelo pogosti	48 (16,9)	2 (0,7)
suhost sluznic ¹²	zelo pogosti	37 (13,0)	1 (0,4)
edemi ¹³	pogosti	20 (7,0)	

Neželeni učinek	Vse stopnje (%)		Stopnje 3 ali 4 (%)
Preiskave			
zmanjšana telesna masa	zelo pogosti	80 (28,2)	17 (6,0)*
zvišana vrednost kreatinina v krvi	zelo pogosti	193 (68,0)	9 (3,2)
zvišana vrednost gama-glutamyltransferaze	zelo pogosti	154 (54,2)	35 (12,3)
zvišana vrednost alanin aminotransferaze	zelo pogosti	128 (45,1)	13 (4,6)
zvišana vrednost lipaze	zelo pogosti	123 (43,3)	20 (7,0)
podaljšani aktivirani parcialni tromboplastinski čas (aPTČ)	zelo pogosti	68 (23,9)	2 (0,7)*
znižana vrednost albuminov	zelo pogosti	44 (15,5)	1 (0,4)*
zvišana vrednost glikiranega hemoglobina	pogosti	9 (3,2)	
* Nobeden od teh neželenih učinkov ni bil stopnje 4.			
# Neželeni učinki, o katerih so poročali v času po prihodu zdravila na trg. Podatki o teh neželenih učinkih so pridobljeni iz spontanov poročil, iz katerih ni vedno mogoče zanesljivo ugotoviti pogostnosti in vzročne povezanosti z izpostavljenostjo zdravilu.			
1 Okužba sečil: vključuje tudi en primer urosepse.			
2 Preobčutljivost: vključuje tudi alergijski dermatitis.			
3 Ketoacidoza: vključuje tudi diabetično ketoacidozo (glejte poglavje 4.4).			
4 Disgevzija: vključuje tudi agevzijo in hipogevzijo.			
5 Pnevmonitis: vključuje tudi intersticijsko bolezen pljuč.			
6 Stomatitis: vključuje tudi aftozni ulkus in ulceracijo v ustni votlini.			
7 Izpuščaji: vključuje tudi makulopapulozen izpuščaji, makulozen izpuščaji, generaliziran izpuščaji, papulozen izpuščaji in srbeč izpuščaji.			
8 Suha koža: vključuje tudi razpokano kožo, kserozo in kseroderma.			
9 Eritem: vključuje tudi generaliziran eritem.			
10 Dermatitis: vključuje tudi akneiformni dermatitis.			
11 Utrujenost: vključuje tudi astenijo.			
12 Suhost sluznic: vključuje tudi suha usta in vulvovaginalno suhost.			
13 Edemi: vključujejo tudi otekanje obraza, obrazni edem in edem vek.			

Opis izbranih neželenih učinkov

Hiperglikemija

O hiperglikemiji so poročali pri 191 bolnikih (67,3 %): o hiperglikemiji stopnje 2 (vrednost glukoze v plazmi na tešče >160-250 mg/dl) so poročali pri 15,8 % bolnikov, stopnje 3 (vrednost glukoze v plazmi na tešče >250-500 mg/dl) pri 34,5 % bolnikov in stopnje 4 (vrednost glukoze v plazmi na tešče >500 mg/dl) pri 4,6 % bolnikov.

Na osnovi vrednosti glukoze v plazmi na tešče in HbA1c so pri 56 % bolnikov ocenili, da imajo predstopnjo sladkorne bolezni (vrednost glukoze v plazmi na tešče >100-125 mg/dl [5,6 do 6,9 mmol/l] in/ali HbA1c 5,7-6,4 %), pri 4,2 % bolnikov pa so ocenili, da imajo sladkorno bolezen (vrednost glukoze v plazmi na tešče $\geq$ 126 mg/dl [$\geq$ 7,0 mmol/l] in/ali HbA1c $\geq$ 6,5 %). Med bolniki, ki so imeli ob izhodišču predstopnjo sladkorne bolezni, je v času zdravljenja z alpelizibom pri 75,5 % prišlo do hiperglikemije (katere koli stopnje). Med vsemi bolniki s hiperglikemijo stopnje $\geq$ 2 (vrednost glukoze v plazmi na tešče $\geq$ 160 mg/dl) je bil mediani čas do prvega nastopa hiperglikemije 15 dni (od 5 dni do 1458 dni) (na osnovi laboratorijskih izvidov). Mediano trajanje hiperglikemije stopnje $\geq$ 2 je bilo 10 dni (95-odstotni IZ: 8 do 13 dni). Pri bolnikih s hiperglikemijo stopnje $\geq$ 2 je bil mediani čas do izboljšanja (za najmanj eno stopnjo od prvotne hiperglikemije) 8 dni (95-odstotni IZ: 8 do 10 dni). Pri 93,4 % bolnikov, ki so nadaljevali zdravljenje s fulvestrantom po tem, ko so prekinili zdravljenje z zdravilom Piqray, so se vrednosti glukoze v plazmi na tešče vrstile na izhodiščno (normalno) vrednost.

Hiperglikemijo so zdravili z antidiabetiki, glejte poglavje 4.4.

Izpuščaji

O pojavu izpuščaja (kar vključuje makulopapulozen, makulozen, generaliziran, papulozen in srbeč izpuščaj ter dermatitis in akneiformni dermatitis) so poročali pri 154 bolnikih (54,2 %). Izpuščaj je bil večinoma blag ali zmeren (stopnje 1 ali 2) in odziven na zdravljenje, v nekaterih primerih sta izpuščaj spremljala srbenje in suha koža. O izpuščaju s stopnjo izraženosti 2 so poročali pri 13,7 % bolnikov, s stopnjo izraženosti 3 pa pri 20,1 % bolnikov, pri čemer je bil mediani čas do prvega pojava izpuščaja 12 dni (od 2 dni do 220 dni).

Med bolniki, ki so prejeli zdravila za preprečevanje izpuščaja, vključno z antihistaminiki, so poročali o manjši pogostnosti izpuščaja kot pri celotni populaciji, kar je veljalo za izpuščaje vseh stopenj (25,8 % v primerjavi s 54,2 %), izpuščaj stopnje 3 (11,2 % v primerjavi z 20,1 %) in izpuščaj, zaradi katerega je bilo treba dokončno ukiniti zdravilo Piqray (3,4 % v primerjavi s 4,2 %). Glede na navedeno je mogoče antihistaminike uvesti profilaktično že ob začetku zdravljenja z zdravilom Piqray.

Gastrointestinalna toksičnost (navzea, diareja, bruhanje)

O diareji so poročali pri 59,9 % bolnikov, o navzei pri 46,8 % bolnikov in o bruhanju pri 29,6 % bolnikov (glejte preglednico 7).

O diareji stopnje 2 so poročali pri 20,4 % bolnikov, o diareji stopnje 3 pa pri 7,4 % bolnikov. Mediani čas do nastopa diareje stopnje najmanj 2 je bil 54 dni (od 1 dan do 1731 dni).

V času zdravljenja z zdravilom Piqray so poročali o pojavljanju hude diareje in kliničnih posledic, kot sta dehidracija in akutna ledvična okvara, ki so ob ustreznem zdravljenju izzvenele (glejte preglednico 4). Za obvladovanje simptomov so antiemetike (npr. ondansetron) uporabili pri 29/153 (19,0 %) bolnikov, antidiaroičke (npr. loperamid) pa pri 111/170 (65,3 %) bolnikov.

Osteonekroza čeljustnice

O osteonekrozi čeljustnice so poročali pri 6,0 % bolnikov (17/284) v skupini z zdravilom Piqray in fulvestrantom. Vsi bolniki, pri katerih je prišlo do osteonekroze čeljustnice, so bili predhodno ali sočasno izpostavljeni tudi difosfonatom (npr. zoledronski kislini) ali zaviralcem RANK-liganda (npr. denosumabu). Zaradi navedenega, pri bolnikih, ki prejemale zdravilo Piqray in difosfonate ali zaviralce RANK-liganda, ni mogoče izključiti povečanega tveganja za razvoj osteonekroze čeljustnice.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Pri bolnikih, ki so bili stari najmanj 65 let in so prejeli alpelizib skupaj s fulvestrantom, je bila pojavnost hiperglikemije stopnje 3-4 večja (45,3 %) kot pri bolnikih, ki so bili stari <65 let (34,7 %), medtem ko je bila pri bolnikih, ki so bili stari <75 let, pojavnost hiperglikemije stopnje 3-4 36,8 % v primerjavi s 55,9 % pri bolnikih, ki so bili stari ≥75 let.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Neželeni učinki, povezani s prevelikim odmerjanjem zdravila, se ujemajo z varnostnim profilom zdravila Piqray in so vključevali hiperglikemijo, navzeo, astenijo in izpuščaj.

Zdravljenje

V vseh primerih prevelikega odmerjanja je treba uvesti simptomatsko zdravljenje in podpirne ukrepe, kadar je potrebno. Antidot za zdravilo Piqray ni znan.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), zaviralci protein kinaz, zaviralci fosfatidilinozitol-3-kinaze (PI3K), oznaka ATC: L01EM03

Mehanizem delovanja

Alpelizib je α -specifičen zaviralec fosfatidilinozitol-3-kinaze razreda I (zaviralec PI3K α). Mutacije, ki omogočajo pridobitev funkcije (*gain-of-function*) v genu, ki kodira nastajanje katalitične- α -podenote PI3K, (mutacije PIK3CA) v *in vitro* in *in vivo* modelih, omogočajo aktivacijo signalnih poti PI3K α in AKT, celično transformacijo in razvoj tumorjev.

V celičnih linijah raka dojke je alpelizib zaviral fosforilacijo tarčnih molekul v nadaljevanju kaskade PI3K, vključno z AKT, in izkazoval aktivnost v celičnih linijah z mutacijo PIK3CA.

In vivo je alpelizib zaviral signalno pot PI3K/AKT in zmanjšal rast tumorja v modelih s heterolognim transplantatom, kar vključuje modele raka dojke.

Dokazali so, da zaviranje PI3K pri zdravljenju z alpelizibom inducira povečan obseg transkripcije gena za estrogenske receptorje (ER) v celicah raka dojke. V modelih s heterolognim transplantatom, ki izhajajo iz celičnih linij raka dojke s prisotnimi estrogenskimi receptorji in mutacijo PIK3CA, so dokazali, da ima kombinacija alpeliziba in fulvestranta večjo protitumorsko aktivnost kot vsaka od obeh učinkovin posebej.

Signalna pot PI3K/AKT je odgovorna za homeostazo glukoze in hiperglikemija je pričakovan neželeni učinek v skladu s ciljnim delovanjem zaviranja PI3K.

Klinična učinkovitost in varnost

Zdravilo Piqray so ocenjevali v ključni, randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji faze III z alpelizibom v kombinaciji s fulvestrantom pri postmenopavzalnih ženskah in moških s HR-pozitivnim HER2-negativnim napredovalim rakom dojke (z lokoregionalno ponovitvijo ali metastazami), pri katerih je bolezen napredovala ali se je ponovila v času ali po koncu zdravljenja, ki vključuje zaviralec aromataze (v kombinaciji z zaviralcem CDK4/6 ali brez njega).

Skupno 572 bolnikov je bilo vključenih v dve kohorti: eno kohorto bolnikov z rakom dojke z mutacijo PIK3CA in drugo kohorto bolnikov z rakom dojke brez mutacije PIK3CA. Bolnike so randomizirali v razmerju 1:1 na prejemanje bodisi alpeliziba 300 mg skupaj s fulvestrantom ali placeba skupaj s fulvestrantom. Randomizacija je bila stratificirana glede na prisotnost pljučnih in/ali jetrnih metastaz ter glede na predhodno zdravljenje z enim ali več zaviralci CDK4/6.

V kohorti z mutacijo PIK3CA so 169 bolnikov z eno ali več mutacij PIK3CA (C420R, E542K, E545A, E545D [samo 1635G>T], E545G, E545K, Q546E, Q546R, H1047L, H1047R ali H1047Y) randomizirali na prejetje alpeliziba v kombinaciji s fulvestrantom, 172 bolnikov pa so randomizirali na prejetje placeba v kombinaciji s fulvestrantom. V tej kohorti je imelo 170 (49,9 %) bolnikov jetrne/pljučne metastaze, 20 (5,9 %) bolnikov pa je predhodno prejelo zdravljenje z zaviralcem CDK4/6.

Mediana starost bolnikov je bila 63 let (od 25 do 92 let). 44,9 % bolnikov je bilo starih najmanj 65 let in ≤85 let. Med vključenimi bolniki so bili belci (66,3 %), pripadniki azijske rase (21,7 %) in pripadniki črne rase oziroma osebe afriško-ameriškega porekla (1,2 %). Študijska populacija je vključevala enega preiskovanca moškega spola, ki je bil vključen v kohorto bolnikov z mutacijo PIK3CA in je prejel alpelizib in fulvestrant. 66,0 % preiskovancev je imelo oceno stanja zmogljivosti po lestvici ECOG 0, 33,4 % preiskovancev pa 1.

97,7 % bolnikov je prej prejelo hormonsko zdravljenje. Pri 67,7 % preiskovancev je bilo zadnje zdravljenje pred vključitvijo v študijo hormonsko. Izmed hormonskih zdravil so najpogosteje uporabljali letrozol in anastrozol. Način zadnjega hormonskega zdravljenja pred vključitvijo v študijo je bil terapevtski pri 47,8 % preiskovancev in adjuvanten pri 51,9 % preiskovancev. Skupno je za 85,6 % bolnikov veljalo, da imajo hormonsko neodzivno bolezen, primarno hormonsko rezistenco (*de novo* rezistenco) so opazili pri 13,2 % bolnikov, sekundarno hormonsko rezistenco (recidiv oziroma napredovanje bolezni po začetnem odzivu na zdravljenje) pa pri 72,4 % bolnikov.

Demografske karakteristike in izhodiščne značilnosti bolezni, stanje zmogljivosti po lestvici ECOG, tumorsko breme in predhodno protitumorsko zdravljenje so bili približno enakovredno porazdeljeni med obema študijskima skupinama.

V fazi randomiziranega zdravljenja so bolniki jemali alpelizib 300 mg ali placebo peroralno enkrat na dan neprekinjeno. Fulvestrant 500 mg so v fazi zdravljenja odmerjali intramuskularno v prvem ciklusu na 1. in 15. dan, nato pa na 1. dan 28-dnevnega ciklusa (z dovoljenim odmikom odmerjanja ±3 dni).

Bolnikom ni bilo dovoljeno, da bi v času študije oziroma po napredovanju bolezni prešli s placeba na alpelizib.

Primarni cilj opazovanja te študije je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS - progression-free survival) po kriterijih vrednotenja odziva pri solidnih tumorjih (RECIST v 1.1 - Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) na osnovi ocene raziskovalca pri bolnikih z mutacijo PIK3CA. Ključni sekundarni cilj opazovanja je bilo celokupno preživetje (OS - overall survival) bolnikov z mutacijo PIK3CA.

Med drugimi sekundarnimi cilji opazovanja sta bila preživetje brez napredovanja bolezni pri bolnikih brez mutacije PIK3CA in celokupno preživetje pri bolnikih brez mutacije PIK3CA.

Primarna analiza za oceno učinkovitosti

Pri končni analizi podatkov o preživetju brez napredovanja bolezni (PFS) (presečni datum 12. junij 2018) je bil dosežen primarni cilj študije z rezultati, ki so pokazali statistično značilno izboljšanje preživetja brez napredovanja bolezni na osnovi ocene raziskovalca v kohorti z mutacijo PIK3CA pri bolnikih, ki so prejeli alpelizib in fulvestrant, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo in fulvestrant z ocenjenim 35-odstotnim zmanjšanjem tveganja za napredovanje bolezni ali smrt v korist zdravljenja z alpelizibom in fulvestrantom (glejte preglednico 8).

Preglednica 8 Študija C2301- primarna analiza za oceno učinkovitosti – povzetek rezultatov za oceno učinkovitosti na osnovi kriterijev RECIST (celotna populacija za analizo, full analysis set [FAS], kohorta z mutacijo PIK3CA). Presečni datum za zajem podatkov: 12. junij 2018

	Piqray + fulvestrant (n=169)	placebo + fulvestrant (n=172)
Mediana preživetja brez napredovanja bolezni (PFS) (meseci, 95-odstotni IZ)		
radiološka ocena raziskovalca [#]		
kohorta z mutacijo PIK3CA (N=341)	11,0 (7,5 do 14,5)	5,7 (3,7 do 7,4)
razmerje ogroženosti (95-odstotni IZ)	0,65 (0,50 do 0,85)	
vrednost p ^a	0,00065	
Ocena neodvisnega odbora za pregled zakritih podatkov**		
kohorta z mutacijo PIK3CA (N=173)	11,1 (7,3 do 16,8)	3,7 (2,1 do 5,6)
razmerje ogroženosti (95-odstotni IZ)	0,48 (0,32 do 0,71)	
vrednost p	NS	
IZ = interval zaupanja; N = število bolnikov; NS = navedba ni smiselna		
^a vrednost p pridobljena z enostranskim stratificiranim log-rank testom		
[#] po kriterijih RECIST 1.1		
[*] na osnovi revizijskega pristopa na osnovi 50-odstotnega vzorca		

V kohorti z mutacijo PIK3CA rezultati analize preživetja brez napredovanja bolezni po oceni raziskovalca po podskupinah, ki so se razlikovale po dejavnikih za stratifikacijo ob randomizaciji, kažejo na večinoma enak učinek zdravljenja po podskupinah v korist skupine bolnikov z alpelizibom ne glede na prisotnost ali odsotnost pljučnih/jetrnih metastaz.

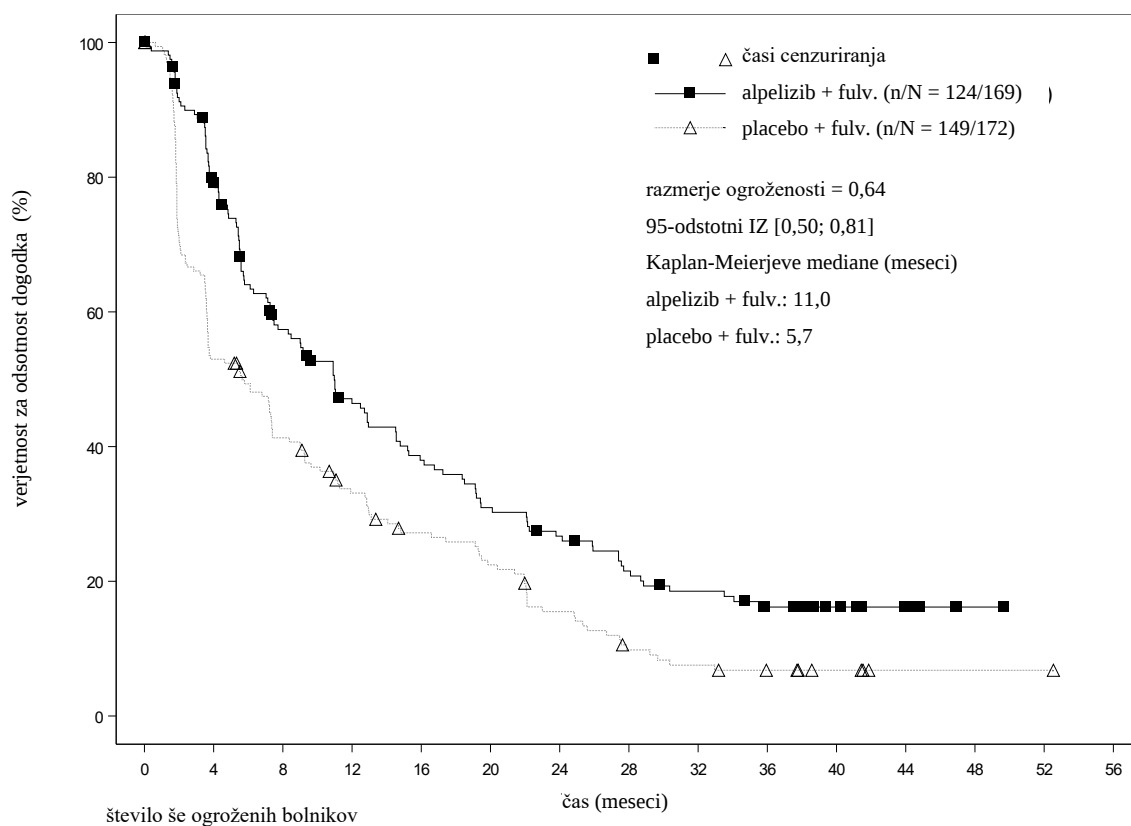
Med 20 bolniki, ki so se predhodno zdravili z zaviralcem CDK4/6, je bilo razmerje ogroženosti (hazard ratio, HR) za preživetje brez napredovanja bolezni 0,48 (95-odstotni IZ: 0,17; 1,36); mediano trajanje preživetja brez napredovanja bolezni je bilo 1,8 meseca (95-odstotni IZ: 1,7; 3,6) v skupini s placebom skupaj s fulvestrantom in 5,5 meseca (95-odstotni IZ: 1,6; 16,8) v skupini z alpelizibom skupaj s fulvestrantom.

Na osnovi podatkov, zbranih do presečnega datuma 12. junija 2018, rezultati preživetja brez napredovanja bolezni v podskupini bolnikov s hormonsko rezistenco (razmerje ogroženosti = 0,64; 95-odstotni IZ: 0,49; 0,85, n=292) in podskupini bolnikov s hormonsko občutljivim rakom (razmerje ogroženosti = 0,87; 95-odstotni IZ: 0,35; 2,17, n=39) kažejo na boljše rezultate v skupini z alpelizibom skupaj s fulvestrantom. Število bolnikov s hormonsko občutljivim rakom in mutacijo PIK3CA je bilo majhno (n=39) in pri interpretaciji teh rezultatov je potrebna previdnost.

Na osnovi podatkov, zbranih do presečnega datuma 12. junija 2018, je bila pri bolnikih z merljivo boleznijo ob izhodišču celokupna stopnja odziva v skupini z alpelizibom in fulvestrantom 35,7 % (95-odstotni IZ: 27,4; 44,7), v skupini s placebom in fulvestrantom pa 16,2 % (95-odstotni IZ: 10,4; 23,5).

Ob času končne analize celokupnega preživetja (presečni datum za zajem podatkov 23. april 2020) je bila izvedena analiza dodatnih opisnih podatkov za oceno učinkovitosti za preživetje brez napredovanja bolezni. Ob medianem trajanju zdravljenja od randomizacije do presečnega datuma približno 42 mesecev, so bili rezultati preživetja brez napredovanja bolezni skladni z rezultati primarne analize preživetja brez napredovanja bolezni. Ocenjeno je 36-odstotno zmanjšanje tveganja za napredovanje bolezni ali smrt v korist zdravljenja z alpelizibom in fulvestrantom (razmerje ogroženosti=0,64; 95-odstotni IZ: 0,50; 0,81) (Slika 1).

Slika 1 Študija C2301 - Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja bolezni po oceni raziskovalca (celotna populacija za analizo, full analysis set [FAS], kohorta z mutacijo PIK3CA): dopolnjeno z opisnimi podatki s presečnim datumom 23. april 2020

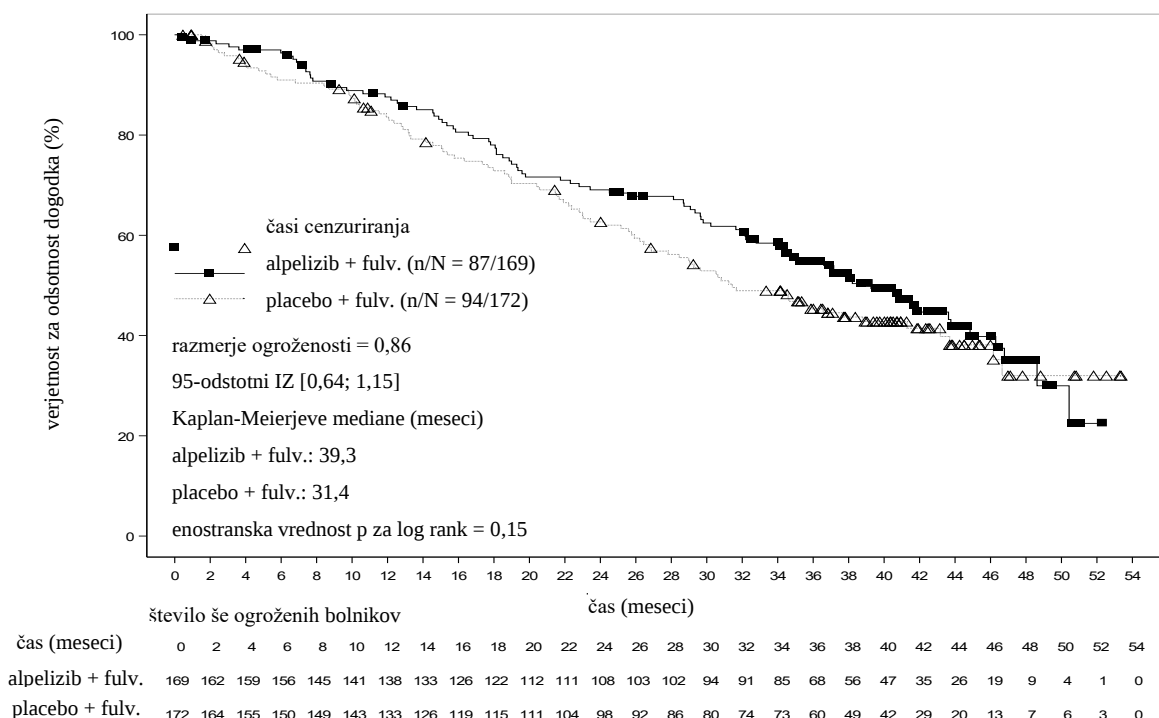


čas (meseci)	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56
alpelizib + fulv.	169	123	85	66	54	44	37	29	24	18	12	6	1	0	0
placebo + fulv.	172	89	67	51	40	33	22	13	10	7	4	1	1	1	0

Končna analiza celokupnega preživetja

Pri končni analizi celokupnega preživetja ni bil dosežen ključni sekundarni cilj študije. Do presečnega datuma za zajem podatkov 23. april 2020 so poročali o skupno 87 (51,5 %) smrtih v skupini z alpelizibom in fulvestrantom in 94 (54,7 %) v skupini s placebom in fulvestrantom. Razmerje ogroženosti je bilo 0,86 (95-odstotni IZ: 0,64; 1,15; $p=0,15$, enostranska vrednost), predhodno določena meja učinkovitosti (O'Brien-Fleming) $p \leq 0,0161$ pa ni bila presežena. Mediana celokupnega preživetja je bila 39,3 meseca (95-odstotni IZ: 34,1; 44,9) v skupini z alpelizibom in fulvestrantom in 31,4 meseca (95-odstotni IZ: 26,8; 41,3) v skupini s placebom in fulvestrantom (Slika 2).

Slika 2 Študija C2301 - ključna sekundarna analiza - Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja (celotna populacija za analizo, full analysis set [FAS], kohorta z mutacijo PIK3CA) s presečnim datumom 23. april 2020



Pri bolnikih, ki so se predhodno zdravili z zaviralci CDK4/6 (n=20), je bila mediana celokupnega preživetja 29,8 meseca (95-odstotni IZ: 6,7; 38,2) v skupini z alpelizibom in fulvestrantom v primerjavi z 12,9 meseca (95-odstotni IZ: 2,5; 34,6) v skupini s placebom in fulvestrantom (razmerje ogroženosti=0,67; 95-odstotni IZ: 0,21; 2,18).

Kohorta brez mutacije PIK3CA

Pri bolnikih brez prisotne mutacije PIK3CA v tumorskem tkivu niso opažali koristi glede preživetja brez napredovanja bolezni.

Predhodna uporaba fulvestranta v študiji CBYL719X2102

V ključno študijo niso vključili bolnikov, ki so predhodno uporabljali fulvestrant. V študiji faze I z oznako CBYL719X2101 je 39 preiskovancev navedlo predhodno uporabo fulvestranta. Pri 21 bolnikih z mutacijami PIK3CA in merljivo boleznijo ob izhodišču so bili doseženi naslednji najboljši odzivi v celotnem poteku zdravljenja (odzivi na zdravljenje z alpelizibom skupaj s fulvestrantom): delni odziv pri 7 preiskovancih, stabilna bolezen pri 11 preiskovancih in napredovanje bolezni pri 2 preiskovancih. To pomeni, da zaradi premajhnega obsega podatkov, ki so zaenkrat na voljo, ni mogoče potrditi učinkovitosti navedenega zdravljenja pri bolnikih, ki so predhodno prejeli fulvestrant (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Piqray za vse podskupine pediatrične populacije z rakom dojke (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko alpeliziba so raziskovali pri bolnikih na režimu peroralnega odmerjanja od 30 do 450 mg enkrat na dan. Zdravi preiskovanci so prejeli enkratne peroralne odmerke od 300 do 400 mg. Pri onkoloških bolnikih so bile farmakokinetične lastnosti primerljive s tistimi pri zdravih preiskovancih.

Absorpcija

Po peroralnem odmerjanju alpeliziba je bil mediani čas, potreben za doseganje najvišje koncentracije v plazmi (T_{max}), od 2,0 do 4,0 ure, in sicer neodvisno od velikosti odmerka ter časa ali režima odmerjanja. Na osnovi modeliranja absorpcije je bila ocenjena biološka razpoložljivost zelo velika (>99 %) v stanju sitosti in nižja na tešče (približno 68,7 % pri odmerku 300 mg). Pri vsakodnevem odmerjanju je pri večini bolnikov mogoče pričakovati, da alpelizib doseže plazemske koncentracije stanja dinamičnega ravnovesja 3. dan po začetku zdravljenja.

Vpliv hrane

Hrana vpliva na absorpcijo alpeliziba. Pri zdravih prostovoljcih je po enkratnem peroralnem odmerku 300 mg alpeliziba zaužitje visokokaloričnega obroka z visoko vsebnostjo maščob (HFHC - high-fat high-calorie meal: 985 kalorij z 58,1 g maščob) povečalo AUC_{inf} za 73 % in zvišalo C_{max} za 84 % v primerjavi s tešчим stanjem, medtem ko je zaužitje nizkokaloričnega obroka z nizko vsebnostjo maščob (LFLC - low-fat low-calorie meal: 334 kalorij z 8,7 g maščob) povečalo AUC_{inf} za 77 % in zvišalo C_{max} za 145 %. Glede AUC_{inf} ni bilo statistično pomembne razlike med zaužitjem nizkokaloričnega obroka z nizko vsebnostjo maščob in visokokaloričnega obroka z visoko vsebnostjo maščob, geometrijsko povprečje razmerja je znašalo 0,978 (IZ: 0,876; 1,09), kar kaže, da niti vsebnost maščob niti skupen vnos kalorij nimata pomembnega vpliva na absorpcijo. Možen mehanizem vpliva hrane je lahko povečana gastrointestinalna topnost zaradi žolča, ki se sprošča kot odziv na vnos hrane. Zaradi navedenega je treba zdravilo Piqray vzeti takoj po jedi, vsak dan ob približno istem času.

Porazdelitev

Alpelizib se v zmernem obsegu veže na beljakovine v plazmi, pri čemer prosta frakcija predstavlja 10,8 % ne glede na koncentracijo. Alpelizib se enakomerno porazdeli med eritrociti in plazmo s povprečnim *in vivo* razmerjem koncentracij v krvi in plazmi 1,03. Ker je alpelizib substrat humanih iztočnih prenašalcev, ni pričakovati, da bi pri človeku prišlo do prodiranja skozi krvno-možgansko pregrado. Ocenjen volumen porazdelitve alpeliziba v stanju dinamičnega ravnovesja (V_{ss}/F) je 114 litrov (koeficient interindividualne variabilnosti [KV%] je 49 %).

Biotransformacija

In vitro študije so pokazale, da je poglavitna metabolična pot nastajanje hidroliznega presnovka BZG791 s kemično ali encimsko hidrolizo amida, sledi pa ji presnovna pot s hidroksilacijo s posredovanjem CYP3A4. Hidroliza alpeliziba poteka sistemsko tako s kemično razgradnjo kot z encimsko hidrolizo s povsod prisotnimi encimi z veliko kapaciteto (z esterazami, amidazami, holin esterazami), kar ni omejeno samo na jetra. Presnovki, ki nastanejo s posredovanjem CYP3A4, in glukuronidi predstavljajo približno 15 % odmerka, BZG791 pa predstavlja približno 40-45 % odmerka. Preostali del odmerka, ki so ga zaznali kot nespremenjen alpelizib v urinu in blatu, se je izločil kot alpelizib ali se ni absorbiral.

Izločanje

Po podatkih populacijske farmakokinetične analize v stanju sitosti se alpelizib izloča z nizkim očistkom 9,2 l/h (koeficient variabilnosti KV% je 21 %). Po populacijskih podatkih je razpolovni čas izločanja neodvisen od velikosti odmerka ali časa odmerjanja in v stanju dinamičnega ravnovesja pri odmerjanju 300 mg enkrat na dan znaša 8 do 9 ur.

V študiji masnega ravnovesja pri ljudeh so po peroralnem odmerjanju zaznali alpelizib in njegove presnovke primarno v blatu (81,0 %), in sicer kot alpelizib ali presnovljen v BZG791. Obseg izločanja v urinu je majhen (13,5 %), z nespremenjenim alpelizibom (2 %). Po enkratnem peroralnem odmerku [14C]-alpeliziba se je 94,5 % celotnega radioaktivno označenega odmerka izločilo v 8 dneh.

Linearnost/nelinearnost

Ugotovili so, da je farmakokinetika linearna glede na velikost odmerka in čas odmerjanja v stanju sitosti v okviru odmerjanja od 30 do 450 mg. Po večkratnem odmerjanju je izpostavljenost alpelizibu (AUC) v stanju dinamičnega ravnovesja le malo večja kot po prejemu enkratnega odmerka, pri čemer je stopnja kopičenja od 1,3 do 1,5 pri odmerjanju enkrat na dan.

Metabolične interakcije

Substrati CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 in CYP2B6

V študiji interakcij med zdravili se je pokazalo, da pri sočasni uporabi večkratnih odmerkov alpeliziba 300 mg z enkratnim odmerkom občutljivih substratov CYP3A4 (midazolam), CYP2C8 (repaglinid), CYP2C9 (varfarin), CYP2C19 (omeprazol) in CYP2B6 (bupropion) v obliki koktajla, ne pride do klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij. Pri interpretaciji podatkov za substrat CYP2B6 (bupropion) je potrebna previdnost zaradi majhne velikosti vzorca.

Pri zdravih preiskovancih je pri sočasnem odmerjanju substrata CYP2C9 (S-varfarina) z večkratnimi odmerki 300 mg alpeliziba prišlo do povečanja izpostavljenosti S-varfarinu v stanju dinamičnega ravnovesja, in sicer se je AUC_{inf} v povprečju povečala za 34 %, C_{max} pa za 19 % v primerjavi z odmerjanjem samo S-varfarina. To pomeni, da je alpelizib šibek zaviralec CYP2C9.

V študiji interakcij med zdravili z everolimusom, ki je občutljiv substrat CYP3A4 in P-gp, pri bolnikih z napredujočimi solidnimi tumorji, se je AUC povečala za 11,2 %. Zaradi interakcij s substrati CYP3A4 ni pričakovati klinično pomembnih sprememb.

Induktorji CYP3A4

Študija interakcij med zdravili in sicer med alpelizibom in rifampicinom, ki je močan induktor CYP3A4, je potrdila prisotnost klinično pomembne farmakokinetične interakcije med alpelizibom in močnimi induktorji CYP3A4 (glejte poglavje 4.5).

Interakcije na ravni prenašalcev

Na osnovi podatkov *in vitro* ni mogoče ovreči možnosti, da alpelizib (in/ali njegov presnovek BZG791) v terapevtskih odmerkih pri bolnikih zavira delovanje prenašalca organskih anionov OAT3 v ledvicah.

Alpelizib je *in vitro* šibko zaviral povsod prisotne iztočne prenašalce (P-gp, BCRP, MRP2, BSEP), prenašalce topljencev pri vstopu v jetra (OATP1B1, OATP1B3, OCT1) in prenašalce topljencev v ledvicah (OAT1, OCT2, MATE1, MATE2K). To zaviranje pa ni klinično pomembno, saj so bile sistemske koncentracije nevezane učinkovine v stanju dinamičnega ravnovesja (oziroma koncentracije pri vstopu v jetra) tako pri terapevtskem odmerjanju kot pri največjem odmerjanju, ki so ga preiskovanci še prenašali, bistveno nižje od eksperimentalno ugotovljenih konstant zaviranja za nevezano učinkovino ali inhibitorne koncentracije IC_{50} . Ker je alpelizib v črevesni svetlini prisoten v visoki koncentraciji, ni mogoče povsem izključiti možnosti, da vpliva na intestinalna prenašalca P-gp in BCRP.

Posebne skupine bolnikov

Vpliv starosti, telesne mase in spola

Rezultati populacijske farmakokinetične analize so pokazali, da starost, telesna masa in spol nimajo klinično pomembnega vpliva na sistemsko izpostavljenost alpelizibu, zaradi katerega bi bilo treba prilagajati odmerjanje zdravila Piqray.

Pediatrični bolniki (stari manj kot 18 let)

Farmakokinetika zdravila Piqray pri otrocih, starih od 0-18 let, ni ugotovljena. Na voljo ni nobenih podatkov.

Starostniki (stari 65 let ali starejši)

Med 284 bolniki, ki so v klinični študiji faze III prejeli zdravilo Piqray (v skupini z alpelizibom in fulvestrantom), je bilo 117 bolnikov starih najmanj 65 let, 34 bolnikov pa je bilo starih med 75 in 87 let. Izpostavljenost zdravilu Piqray se pri vseh teh bolnikih ni razlikovala od izpostavljenosti pri mlajših bolnikih (glejte poglavje 4.2).

Rasa/etnična pripadnost

Rezultati populacijske farmakokinetične analize in farmakokinetične analize iz študije faze I pri japonskih bolnikih z rakom kažejo, da etnična pripadnost nima klinično pomembnega vpliva na sistemsko izpostavljenost zdravilu Piqray.

Ne-kompartmentalni farmakokinetični parametri po odmerjanju enkratnega odmerka in po večkratnem odmerjanju zdravila Piqray enkrat na dan so bili pri japonskih bolnikih zelo podobni tistim, o katerih so poročali pri populaciji belcev.

Okvara ledvic

Na osnovi populacijske farmakokinetične analize, ki je vključevala podatke 117 bolnikov z normalno ledvično funkcijo (z ocenjeno hitrostjo glomerulne filtracije $eGFR \geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) / (z očistkom kreatinina $\geq 90 \text{ ml/min}$), 108 bolnikov z blago okvaro ledvic (z $eGFR$ 60 do $<90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) / (z očistkom kreatinina 60 do $<90 \text{ ml/min}$) in 45 bolnikov z zmerno okvaro ledvic (z $eGFR$ 30 do $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), blaga in zmerna okvara ledvic nista vplivali na izpostavljenost alpelizibu (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Po podatkih farmakokinetične študije pri bolnikih z okvaro jeter sta imeli zmerna in huda okvara jeter zanemarljiv vpliv na izpostavljenost alpelizibu (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je bila srednja vrednost izpostavljenosti alpelizibu 1,26-krat večja (z geometričnim povprečjem 1,00 za C_{max} in 1,26 za razmerje AUC_{last}/AUC_{inf}).

Na osnovi rezultatov populacijske farmakokinetične analize, ki je vključevala podatke 230 bolnikov z normalno jetrno funkcijo, 41 bolnikov z blago okvaro jeter in nobenega bolnika z zmerno okvaro jeter, blaga in zmerna okvara jeter nista vplivali na izpostavljenost alpelizibu, kar dodatno potrjuje ugotovitve iz posebne študije okvare jeter (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Farmakološka varnost in toksičnost pri ponavljajočih odmerkih

Učinki, ki so jih opazili pri uporabi alpeliziba, so bili večinoma povezani s farmakološko aktivnostjo alpeliziba kot zaviralca presnovne poti PI3K, specifičnega za podenoto p110 α , pri čemer gre za učinke, kot je vpliv na homeostazo glukoze, ki povzroča hiperglikemijo in tveganje za zvišan krvni tlak. Glavni tarčni organi za neželene dogodke so bili kostni mozeg in limfatično tkivo, trebušna slinavka in nekateri reproduktivni organi pri obeh spolih. Učinki na kostni mozeg in limfatično tkivo so večinoma izzveneli po prekinitvi odmerjanja. Učinki na trebušno slinavko in reproduktivne organe niso povsem izzveneli, vendar je potek sprememb kazal težnjo vračanja v prvotno stanje. V eksplorativnih študijah pri podganah so dokazali pojav vnetnih sprememb na koži.

Kardiovaskularna farmakološka varnost

In vitro so opazili zaviranje hERG kanalčkov (inhibitorna koncentracija IC₅₀ 9,4 μ M) pri koncentracijah, ki so bile približno 13-krat višje od izpostavljenosti pri ljudeh ob priporočenem odmerku 300 mg/dan. Pri psih niso opazili nobenega pomembnega elektrofiziološkega učinka.

Kancerogenost in mutagenost

Študij kancerogenosti niso izvajali.

Rezultati običajnih *in vitro* študij genotoksičnosti z alpelizibom so bili negativni. Alpelizib ni bil genotoksičen v študiji toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih na podganah, ki je vključevala analizo mikronukleusnega testa, in sicer do ravni izpostavljenosti, ki je ustrezala približno dvakratni ocenjeni izpostavljenosti (AUC) pri ljudeh pri priporočenem odmerku 300 mg.

Škodljiv vpliv na razmnoževanje

V študijah embriofetalnega razvoja pri podganah in kuncih so pri peroralnem odmerjanju v času organogeneze ugotavljali embriotoksično, fetotoksično in teratogeno delovanje alpeliziba. Pri podganah in kuncih so pri izpostavljenosti alpelizibu v prenatalnem obdobju opazili povečano incidenco predimplantacijskih in postimplantacijskih izgub, zmanjšanje telesne mase ploda in povečano incidenco nepravilnosti pri plodu (razširjeni možganski prekati, slabša osifikacija skeleta in skeletne razvojne nepravilnosti) z začetkom pri izpostavljenosti, ki je bila manjša od izpostavljenosti pri ljudeh ob največjem priporočenem odmerku 300 mg, kar lahko pomeni, da so te ugotovitve potencialno klinično pomembne.

V študiji ponavljajočih odmerkov so pri podganah opazili neželene dogodke na reproduktivnih organih, kot so atrofija nožnice ali maternice in variacije ciklusa estrusa, zmanjšanje mase prostate in testisov pri podganah in psih ter atrofijo prostate pri psih pri odmerjanju, ki je klinično relevantno na osnovi AUC.

V študijah plodnosti, ki so jih izvedli pri podganjih samcih in samicah so opazili podobne učinke na plodnost. Pri samicah so opazili povečano incidenco predimplantacijske in poimplantacijske izgube, kar je vodilo do manjšega števila mest implantacije in manj živih zarodkov, in sicer pri ravni izpostavljenosti (AUC), ki je ustrezala približno dvakratni izpostavljenosti pri ljudeh pri priporočenem odmerku 300 mg. Pri samcih niso opazili vpliva na plodnost in razmnoževanje, vključno s številom spermijev in parametri gibljivosti, pri ravni izpostavljenosti, ki je ustrezala približno dvakratni ocenjeni izpostavljenosti (AUC) pri ljudeh pri priporočenem odmerku 300 mg. Vendar pa je bila pri ravni izpostavljenosti (AUC), ki je bila enaka ali manjša od izpostavljenosti pri ljudeh pri priporočenem odmerku 300 mg, masa akcesornih žlez (semenjak, prostata) zmanjšana in je bila povezana z mikroskopsko ugotovljeno atrofijo in/ali zmanjšano sekrecijo v prostati in semenjaku.

Fototoksičnost

Pri *in vitro* testu fototoksičnosti v celičnih linijah mišjih fibroblastov Balb/c 3T3 niso ugotovili pomembnega potenciala alpeliziba za fototoksičnost.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza
manitol
natrijev škrobni glikolat
hipromeloza
magnezijev stearat

Filmska obloga

hipromeloza
železov oksid, črni (E 172)
železov oksid, rdeči (E 172)
titanov dioksid (E 171)
makrogol
smukec

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz PVC/PCTFE/aluminija (polivinilklorid/poliklorotrifluoroetilen/aluminij) zataljen v kartico, ki vsebuje 14 filmsko obloženih tablet.

Piqray 50 mg in 200 mg filmsko obložene tablete

Pakiranje vsebuje 28 filmsko obloženih tablet (14 po 50 mg in 14 po 200 mg) ali 56 filmsko obloženih tablet (28 po 50 mg in 28 po 200 mg).

Skupno pakiranje vsebuje 168 filmsko obloženih tablet (3 x 56 tablet, vsako vsebuje 28 tablet po 50 mg in 28 tablet po 200 mg).

Piqray 150 mg filmsko obložene tablete

Pakiranje vsebuje 28 ali 56 filmsko obloženih tablet.

Skupno pakiranje vsebuje 168 (3 x 56) filmsko obloženih tablet.

Piqray 200 mg filmsko obložene tablete

Pakiranje vsebuje 14 ali 28 filmsko obloženih tablet.
Skupno pakiranje vsebuje 84 (3 x 28) filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/20/1455/001-009

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 27. julij 2020
Datum zadnjega podaljšanja: 07. februar 2025

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

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

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred prihodom zdravila Piqray na trg se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v vsaki državi članici s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti glede vsebine in oblike izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načinom razdeljevanja in vsemi drugimi vidiki programa.

Izobraževalni program je namenjen izboljšanju poznavanja in predstavitvi informacij o znakih in simptomih hude hiperglikemije, vključno s ketoacidozo, ter načinih obvladovanja teh težav.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bo v vseh državah članicah, kjer je zdravilo Piqray na trgu, vsem zdravstvenim delavcem, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali zdravilo Piqray, na voljo oziroma da bodo prejeli izobraževalno gradivo za zdravnike.

Izobraževalno gradivo za zdravnike mora vsebovati:

- Povzetek glavnih značilnosti zdravila
- Vodnik za zdravstvene delavce

Vodnik za zdravstvene delavce mora vsebovati naslednje ključne vsebine:

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Piqray, so opazili hudo hiperglikemijo, v nekaterih primerih v povezavi s hiperglikemičnim hiperosmolarnim aketotičnim sindromom (HHNKS) ali s ketoacidozo. V okviru izkušenj po prihodu zdravila na trg so poročali o nekaj primerih ketoacidoze s smrtnim izidom.

- **Pred začetkom zdravljenja**

- Zdravilo Piqray je povezano s povečanim tveganjem za hiperglikemijo.
- Bolniki z večjim tveganjem (sladkorna bolezen, predstopnja sladkorne bolezni, vrednost glukoze v plazmi na tešče >250 mg/dl, ITM ≥ 30 ali starost najmanj 75 let) potrebujejo posvet z zdravnikom specialistom, ki ima izkušnje z zdravljenjem hiperglikemije.
- Bolnikom izmerite vrednosti glukoze v plazmi na tešče in HbA1c ter uredite njihove vrednosti glukoze v krvi pred začetkom zdravljenja z alpelizibom.
- Bolnike seznajte s tveganjem za hiperglikemijo, potrebo po spremembi življenjskega sloga, z znaki in simptomi hiperglikemije (kot so prekomerna žeja, uriniranje, ki je pogostejše kot običajno, ali količina urina, ki presega običajno, povečan apetit skupaj s hujšanjem, oteženo dihanje, glavobol, navzea, bruhanje) in poudarite, kako pomembno je, da v primeru pojava simptomov takoj pokličejo katerega od zdravstvenih delavcev.

- **V času zdravljenja**

- Upoštevajte razpored spremljanja vrednosti glukoze na tešče v skladu z informacijami o zdravilu Piqray. Pozorni bodite na to, da se razpored za bolnike s prisotnimi dejavniki tveganja razlikuje od razporeda za bolnike brez dejavnikov tveganja.
- V primeru hiperglikemije upoštevajte preglednico prilagajanja odmerjanja in zdravljenja v primeru hiperglikemije, ki je del informacij o zdravilu Piqray.
- Pri uvajanju antidiabetičnega zdravljenja je treba upoštevati možnost interakcij z zdravili.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA PAKIRANJA, KI VSEBUJE 150-MILIGRAMSKE TABLETE

1. IME ZDRAVILA

Piqray 150 mg filmsko obložene tablete
alpelizib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg alpeliziba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

28 tablet

14-dnevna zaloga pri **odmerku 300 mg dnevno**

56 tablet

28-dnevna zaloga pri **odmerku 300 mg dnevno**

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1455/001	28 150-miligramskih filmsko obloženih tablet
EU/1/20/1455/002	56 150-miligramskih filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

Piqray 150 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA, KI VSEBUJE 150-MILIGRAMSKE TABLETE (Z "BLUE BOX" PODATKI)

1. IME ZDRAVILA

Piqray 150 mg filmsko obložene tablete
alpelizib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg alpeliziba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

Skupno pakiranje: 168 (3 x 56) tablet
3 x 28-dnevna zaloga pri **odmerku 300 mg dnevno**

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1455/003

168 (3 x 56) 150-miligramskih filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

Piqray 150 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

**VMESNA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA, KI VSEBUJE 150-MILIGRAMSKE
TABLETE (BREZ "BLUE BOX" PODATKOV)**

1. IME ZDRAVILA

Piqray 150 mg filmsko obložene tablete
alpelizib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg alpeliziba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

56 tablet
28-dnevna zaloga pri **odmerku 300 mg dnevno**
Del skupnega pakiranja. Ni namenjen ločeni prodaji.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1455/003

168 (3 x 56) 150-miligramskih filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

Piqray 150 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

KARTICA S PRETISNIMI OMOTI -PAKIRANJE, KI VSEBUJE 150-MILIGRAMSKE TABLETE

1. IME ZDRAVILA

Piqray 150 mg tablete
alpelizib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PON
TOR
SRE
ČET
PET
SOB
NED

Obe tableti v isti barvno označeni vrsti vzemite takoj po jedi na ustrezen dan v tednu.

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA PAKIRANJA, KI VSEBUJE 200-MILIGRAMSKE TABLETE

1. IME ZDRAVILA

Piqray 200 mg filmsko obložene tablete
alpelizib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg alpeliziba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

14 tablet

14-dnevna zaloga pri **odmerku 200 mg dnevno**

28 tablet

28-dnevna zaloga pri **odmerku 200 mg dnevno**

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1455/007

14 200-miligramskih filmsko obloženih tablet

EU/1/20/1455/008

28 200-miligramskih filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

Piqray 200 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA, KI VSEBUJE 200-MILIGRAMSKE TABLETE (Z "BLUE BOX" PODATKI)

1. IME ZDRAVILA

Piqray 200 mg filmsko obložene tablete
alpelizib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg alpeliziba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

Skupno pakiranje: 84 (3 x 28) tablet
3 x 28-dnevna zaloga pri **odmerku 200 mg dnevno**

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1455/009

84 (3 x 28) 200-miligramskih filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

Piqray 200 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

**VMESNA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA, KI VSEBUJE 200-MILIGRAMSKE
TABLETE (BREZ "BLUE BOX" PODATKOV)**

1. IME ZDRAVILA

Piqray 200 mg filmsko obložene tablete
alpelizib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg alpeliziba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

28 tablet
28-dnevna zaloga pri **odmerku 200 mg dnevno**
Del skupnega pakiranja. Ni namenjen ločeni prodaji.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1455/009

84 (3 x 28) 200-miligramskih filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

Piqray 200 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

KARTICA S PRETISNIMI OMOTI - PAKIRANJE, KI VSEBUJE 200-MILIGRAMSKE TABLETE

1. IME ZDRAVILA

Piqray 200 mg tablete
alpelizib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PON
TOR
SRE
ČET
PET
SOB
NED

Eno tableto vzemite takoj po jedi na ustrezen dan v tednu.

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA PAKIRANJA, KI VSEBUJE 50-MILIGRAMSKE IN 200-MILIGRAMSKE TABLETE

1. IME ZDRAVILA

Piqray 50 mg filmsko obložene tablete
Piqray 200 mg filmsko obložene tablete
alpelizib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg ali 200 mg alpeliziba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

14 50-miligramskih tablet
14 200-miligramskih tablet
14-dnevna zaloga pri **odmerku 250 mg dnevno**
28 50-miligramskih tablet
28 200-miligramskih tablet
28-dnevna zaloga pri **odmerku 250 mg dnevno**

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1455/004

14 50-miligramskih filmsko obloženih tablet in

14 200-miligramskih filmsko obloženih tablet

EU/1/20/1455/005

28 50-miligramskih filmsko obloženih tablet in

28 200-miligramskih filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

Piqray 50 mg + 200 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA, KI VSEBUJE 50-MILIGRAMSKE IN 200-MILIGRAMSKE TABLETE (Z "BLUE BOX" PODATKI)

1. IME ZDRAVILA

Piqray 50 mg filmsko obložene tablete
Piqray 200 mg filmsko obložene tablete
alpelizib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg ali 200 mg alpeliziba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

Skupno pakiranje:
84 (3 x 28) 50-miligramskih tablet
84 (3 x 28) 200-miligramskih tablet
3 x 28-dnevna zaloga pri **odmerku 250 mg dnevno**

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1455/006

84 (3 x 28) 50-miligramskih filmsko obloženih tablet in 84 (3 x 28)
200-miligramskih filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

Piqray 50 mg + 200 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

VMESNA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA, KI VSEBUJE 50-MILIGRAMSKE IN 200-MILIGRAMSKE TABLETE (BREZ "BLUE BOX" PODATKOV)

1. IME ZDRAVILA

Piqray 50 mg filmsko obložene tablete
Piqray 200 mg filmsko obložene tablete
alpelizib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg ali 200 mg alpeliziba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

28 50-miligramskih tablet
28 200-miligramskih tablet
28-dnevna zaloga pri **odmerku 250 mg dnevno**
Del skupnega pakiranja. Ni namenjen ločeni prodaji.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/20/1455/006

84 50-miligramskih filmsko obloženih tablet in 84 200-miligramskih filmsko obloženih tablet (3 x 28 + 28)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

Piqray 50 mg + 200 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

KARTICA S PRETISNIMI OMOTI - PAKIRANJE, KI VSEBUJE 50-MILIGRAMSKE IN 200-MILIGRAMSKE TABLETE

1. IME ZDRAVILA

Piqray 50 mg tablete
Piqray 200 mg tablete
alpelizib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PON
TOR
SRE
ČET
PET
SOB
NED

Obe tableti v isti barvno označeni vrsti vzemite takoj po jedi na ustrezen dan v tednu.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Piqray 50 mg filmsko obložene tablete
Piqray 150 mg filmsko obložene tablete
Piqray 200 mg filmsko obložene tablete
alpelizib

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Piqray in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Piqray
3. Kako jemati zdravilo Piqray
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Piqray
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Piqray in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Piqray

Zdravilo Piqray vsebuje učinkovino alpelizib in sodi v skupino zdravil, ki jih imenujemo zaviralci fosfatidilinozitol-3-kinaze (zaviralci PI3K).

Za kaj uporabljamo zdravilo Piqray

Zdravilo Piqray uporabljamo za zdravljenje postmenopavzalnih žensk in moških z vrsto raka dojk, ki ga imenujemo napredovali rak dojk, pozitiven na hormonske receptorje (HR) in negativen na receptorje humanega epidermalnega ravnega faktorja 2 (HER2). Zdravilo Piqray uporabljamo v kombinaciji s fulvestrantom, ki je hormonsko protitumorsko zdravilo, in sicer pri bolnikih, pri katerih se rak ni odzval na zdravljenje z drugimi hormonskimi zdravili in ki imajo določene spremembe (mutacije) na genu imenovanem PIK3CA.

Pri zdravniku vam bodo odvzeli vzorec krvi in/ali tumorskega tkiva, na katerem bodo opravili test za prisotnost teh mutacij na genu PIK3CA. Če bo rezultat pozitiven, se bo vaš rak zelo verjetno ugodno odzval na zdravljenje z zdravilom Piqray.

Kako deluje zdravilo Piqray

Zdravilo Piqray deluje tako, da zavira delovanje encimov, ki jih imenujemo fosfatidilinozitol-3-kinaze (PI3K). Ti encimi pomagajo rakavim celicam, da rastejo in se množijo. Z zaviranjem delovanja teh encimov lahko zdravilo Piqray zmanjša rast in širjenje raka in pomaga pri uničevanju rakavih celic.

Če imate kakršno koli vprašanje o tem, kako zdravilo Piqray deluje ali zakaj so vam predpisali to zdravilo, se obrnite na zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Piqray

Natančno upoštevajte navodila, ki vam jih daje zdravnik. Zdravnikova navodila se lahko razlikujejo od splošnih informacij, ki so v tem navodilu. Če glede česar koli niste povsem prepričani, vprašajte zdravnika.

Ne jemljite zdravila Piqray

- če ste alergični na alpelizib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če menite, da ste morda alergični, se posvetujte z zdravnikom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Piqray se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če pred začetkom zdravljenja z zdravilom Piqray za vas velja karkoli od spodaj navedenega, povejte zdravniku ali farmacevtu:

- če imate ali ste kdaj imeli zvišano raven sladkorja v krvi ali sladkorno bolezen (ali znake zvišane ravni sladkorja v krvi, kot so huda žeja in suha usta, potreba po uriniranju, ki je pogostejša kot običajno, odvajanje večje količine urina kot običajno, utrujenost, slabost, povečan apetit in sočasno izguba telesne mase),
- če ste imeli kdaj Stevens-Johnsonov sindrom (SJS, zelo resna reakcija z gripi podobnimi simptomi in bolečim izpuščajem, ki prizadene kožo, usta, oči in spolovila), multiformni eritem (ME, kožna reakcija, ki povzroča rdeče madeže ali lise na koži, ki lahko izgleda kot tarča ali obročasta sprememba s temnordečo sredino, obkroženo z obroči svetlejših rdečih barv), reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS, kožna reakcija v kombinaciji z zvišano telesno temperaturo, oteklino obraza, povečanimi bezgavkami ter okvaro ledvic ali jeter) ali toksično epidermalno nekrolizo (TEN, resna kožna reakcija z rdečo kožo, mehurčki na ustnicah, očeh ali v ustih, luščenjem kože, z zvišano telesno temperaturo ali brez nje in izpuščajem),
- če imate hudo bolezen kosti, ki se pojavi v čeljusti (osteonekroza čeljustnice, ONČ).

Če v času zdravljenja z zdravilom Piqray opazate karkoli od spodaj navedenega, takoj obvestite zdravnika ali farmacevta:

- izpuščaj, srbenje, urtikarija, zadihanost, oteženo dihanje, piskajoče dihanje, kašelj, občutek, da boste izgubili zavest, omotičnost, motnje zavesti, nizek krvni tlak, pordelost kože, otekanje obraza ali grla oziroma žrela, pomodrelost ustnic, jezika ali kože (možni znaki hude alergijske reakcije).
- pojavljanje novih ali spreminjanje že prej prisotnih težav z dihanjem, kot so oteženo ali boleče dihanje, kašelj, hitro dihanje, pomodrelost ustnic, jezika ali kože, kolcanje (možni znaki neinfekcijskega pnevmonitisa ali pljučnice).
- huda žeja in suha usta, potreba po uriniranju, ki je pogostejša kot običajno, utrujenost, povečan apetit in sočasno izguba telesne mase, zmedenost, slabost, bruhanje, zadah s sadnim vonjem, oteženo dihanje ter suha in pordela koža, kar so lahko znaki zvišane ravni sladkorja v krvi (hiperglikemije) in njenih zapletov.
- izpuščaj, pordelost kože, pojavljanje mehurčkov na ustnicah, očeh ali v ustih, luščenje kože, v nekaterih primerih z zvišano telesno temperaturo (možni znaki katere od naslednjih kožnih bolezni: Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), multiformni eritem (ME), reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) ali toksična epidermalna nekroliza (TEN)).
- pojav novih ali poslabšanje že prej prisotnih simptomov v ustih (kot so majavost zob, bolečine, oteklina, slabo celjenje ustnih razjed ali izcedek iz ran).
- huda driska ali močne bolečine v trebuhu ali sluz ali kri v blatu, kar so lahko znaki vnetja črevesja (kolitis).

Morda bo moral zdravnik zdraviti te simptome, začasno prekiniti zdravljenje z zdravilom Piqray ali zmanjšati odmere oziroma to zdravilo dokončno ukiniti.

Krvne preiskave pred in med zdravljenjem z zdravilom Piqray

Zdravnik vas bo pred začetkom zdravljenja in nato redno med zdravljenjem z zdravilom Piqray napotil na krvne preiskave za meritve ravni sladkorja v krvi. Na osnovi izvidov bo ukrepal, če bo treba, in vam na primer predpisal zdravila za zniževanje ravni sladkorja v krvi. Če bo treba, se bo zdravnik morda odločil, da vam začasno prekine zdravljenje z zdravilom Piqray ali zmanjša odmerek tega zdravila, da omogoči znižanje vrednosti sladkorja v krvi. Zdravnik se lahko tudi odloči, da vam dokončno ukine zdravljenje z zdravilom Piqray.

Poskrbite, da si boste redno merili vrednosti sladkorja v krvi, in sicer preden začnete z zdravljenjem, v času zdravljenja in po zaključku zdravljenja z zdravilom Piqray.

- Zdravnik vam bo natančno razložil, kdaj in kje boste opravljali meritve vrednosti sladkorja v krvi. Zdravljenje z zdravilom Piqray smete začeti samo v primeru, da vaši izvidi kažejo ustrezne ravni sladkorja v krvi. To je pomembno zato, ker zdravilo Piqray lahko povzroči zvišanje vrednosti sladkorja v krvi (hiperglikemijo), kar je lahko resno stanje in zahteva zdravljenje. Zdravnik lahko opazi razvoj hiperglikemije samo na osnovi izvidov rednih krvnih preiskav na tešče.
- Zdravnik vam bo natančno pojasnil, kdaj in kje morate opraviti meritve vrednosti sladkorja v krvi. V prvih 4 tednih in še zlasti v prvih 2 tednih zdravljenja z zdravilom Piqray morajo biti te meritve pogostejše. Kasneje boste te meritve opravljali najmanj enkrat na mesec, odvisno od vrednosti sladkorja v krvi.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Piqray ni namenjeno uporabi pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Piqray

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To vključuje zlasti:

- eltrombopag, zdravilo za zdravljenje majhnega števila trombocitov,
- zdravila za zdravljenje raka dojke (kot sta lapatinib in ribociklib),
- everolimus, apalutamid, enzalutamid in mitotan, zdravila za zdravljenje določenih vrst raka,
- pantoprazol, zdravilo za zdravljenje zgage in zmanjšanje izločanja kisline v želodcu,
- midazolam, zdravilo za sedacijo (pomiritev), tudi pri motnjah spanja,
- rifampicin, zdravilo za zdravljenje tuberkuloze in nekaterih drugih resnih okužb,
- karbamazepin in fenitoin, zdravila za zdravljenje epileptičnih napadov ali konvulzij,
- šentjanževko, zdravilo rastlinskega izvora za zdravljenje depresije in drugih stanj,
- enkorafenib, zdravilo za zdravljenje določene vrste kožnega raka,
- varfarin, zdravilo za zmanjšanje sposobnosti strjevanja krvi.

Če ne veste zagotovo, ali zdravilo, ki ga jemljete, sodi med zgoraj naštetá zdravila, vprašajte zdravnika ali farmacevta.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Zdravila Piqray ne smejo prejemati ženske, ki so noseče ali bi lahko bile noseče, in ženske, ki dojijo. Zdravilo Piqray lahko škoduje nerojenemu otroku. Če menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo. Ženske ne smejo dobiti v času zdravljenja in še vsaj 1 teden po prejemu zadnjega odmerka zdravila Piqray. Zdravnik vam bo pojasnil možna tveganja, ki jih predstavlja jemanje zdravila Piqray v času nosečnosti ali dojenja.

Če ste ženska, ki bi lahko zanosila, mora zdravnik izključiti možnost, da ste noseči, preden vam uvede zdravilo Piqray. To lahko vključuje opravljanje nosečnostnega testa.

Ženske, ki bi lahko zanosile, morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še najmanj 1 teden po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Piqray. Zdravnika vprašajte, katere kontracepcijske metode so primerne. Če po začetku zdravljenja z zdravilom Piqray sumite, da ste zanosili, takoj obvestite zdravnika.

Bolniki moškega spola morajo v času zdravljenja in še najmanj 1 teden po prekinitvi zdravljenja uporabljati kondom pri spolnih odnosih z ženskami, ki lahko zanosijo. Če bolnikova partnerka sumi, da je v tem času zanosila, mora takoj obvestiti zdravnika.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravljenje z zdravilom Piqray lahko povzroča utrujenost ali zamegljen vid. Iz tega razloga morate biti previdni, kadar v času zdravljenja z zdravilom Piqray vozite ali upravljate stroje.

Zdravilo Piqray vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na filmsko obloženo tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Piqray

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Koliko zdravila Piqray je treba jemati

Običajni začetni odmerek zdravila Piqray je 300 mg enkrat na dan. Zdravnik bo določil, kateri odmerek je pravi za vas.

Število tablet, ki jih je potrebno jemati, je odvisno od predpisanega odmerka, in sicer:

- za odmerek 300 mg: dve 150-miligramski tableti,
- za odmerek 250 mg: ena 200-miligramska tableta in ena 50-miligramska tableta,
- za odmerek 200 mg: ena 200-miligramska tableta.

Glede na to, kako se bo vaše telo odzvalo na zdravljenje z zdravilom Piqray, vam bo zdravnik morda prilagodil odmerek zdravila Piqray. Zelo pomembno je, da upoštevate zdravnikova navodila. Če boste imeli določene neželene učinke, vam bo zdravnik naročil, da zmanjšate ali začasno prekinete odmerjanje zdravila ali da ga dokončno prenehate jemati.

Zdravnik bo določil odmerek fulvestranta, ki ga morate prejeti in kdaj ga boste prejeli.

Kdaj je treba jemati zdravilo Piqray

Tablete zdravila Piqray so na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo kartico s pretisnim omotom. Na vsaki kartici s pretisnim omotom je označeno, katero tableto oziroma kateri dve tableti vzamete na posamezen dan v tednu. Upoštevajte navodila na kartici s pretisnim omotom.

Zdravilo Piqray jemljite enkrat na dan takoj po jedi. Jemanje zdravila Piqray vsak dan ob istem času vam bo pomagalo, da ne pozabite, kdaj morate vzeti zdravilo.

Kako je treba jemati zdravilo Piqray

Tablete zdravila Piqray je treba pogoltniti cele, pred zaužitjem se jih ne sme gristi, drobiti ali lomiti. Tablet, ki so zlomljene, zdrobljene ali kako drugače poškodovane, ne smete zaužiti, ker se lahko zgodi, da s tako tableto ne prejmete celotnega odmerka.

Če po zaužitju tablet zdravila Piqray bruhate, ne vzemite novih tablet, dokler ni čas za naslednji odmerek po razporedu.

Kako dolgo je treba jemati zdravilo Piqray

Zdravilo Piqray jemljite tako dolgo, kot vam naroči zdravnik.

Gre za dolgotrajno zdravljenje, ki lahko traja več mesecev ali let. Zdravnik vas bo redno pregledoval in preverjal, ali zdravljenje dosega želeni učinek.

Z vprašanji o tem, kako dolgo morate jemati zdravilo Piqray, se obrnite na zdravnika ali farmacevta.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Piqray, kot bi smeli

Pri ljudeh, ki so vzeli preveč tablet zdravila Piqray, je prišlo do učinkov, ki so znani kot neželeni učinki zdravila Piqray, med drugim do zvišane ravni sladkorja v krvi, občutka slabosti, utrujenosti in izpuščaja. Če ste pomotoma vzeli preveč tablet ali če nekdo drug pomotoma zaužije vaše zdravilo, takoj pokličite zdravnika ali se posvetujete z osebjem bolnišnice. Morda bo potrebna zdravniška pomoč.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Piqray

Če pozabite vzeti odmerek zdravila Piqray, ga še vedno lahko vzamete takoj po jedi do 9 ur po tem, ko bi ga morali vzeti. Če se na pozabljeni odmerek spomnite šele več kot 9 ur po tem, ko bi ga morali vzeti, tega dne ne vzemite izpuščenega odmerka. Naslednji dan vzemite odmerek ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili izpušчени odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Piqray

Če prenehate jemati zdravilo Piqray, se vam lahko bolezen poslabša. Zdravila Piqray ne prenehajte jemati, razen če vam to naroči zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni

Če pride do katerega koli resnega neželenega učinka, **prenehajte jemati to zdravilo in takoj obvestite zdravnika.**

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- huda žeja, odvajanje urina bolj pogosto kot običajno ali odvajanje večje količine urina kot običajno, povečan apetit in sočasno izguba telesne mase (možni simptomi zvišane ravni sladkorja v krvi, kar imenujemo tudi hiperglikemija)
- zvišana telesna temperatura, kašelj, izcedek iz nosu, povečane bezgavke, bolečine v sklepih, izpuščaj, nočno potenje, izguba telesne mase (možni simptomi zmanjšane števila limfocitov, ki so vrsta belih krvnih celic)

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov):

- izpuščaj, srbenje, urtikarija, zadihanost, oteženo dihanje, piskajoče dihanje, kašelj, občutek, da boste izgubili zavest, omotičnost, motnje zavesti, nizek krvni tlak, pordelost kože, otekanje obraza in/ali grla ter žrela, pomodrelost ustnic, jezika ali kože (možni znaki hude alergijske reakcije)
- oteženo dihanje, glavobol, slabost, bruhanje (možni simptomi stanja, ki ga imenujemo ketoacidoza in vključuje visoko raven kislin v telesu)
- težave z dihanjem, med drugim oteženo ali boleče dihanje, kašelj, hitro dihanje, pomodrelost ustnic, jezika ali kože, kolcanje (možni simptomi pnevmonitisa)
- odvajanje urina manj pogosto kot običajno ali odvajanje manjše količine urina kot običajno, otekanje nog, gležnjev in predela okoli oči, utrujenost, zmedenost, slabost, epileptični napad, bolečine v prsnem košu (možni simptomi akutne odpovedi ledvic)
- bolečine, otekanje ali odrevenelost čeljusti, občutek teže v čeljusti ali majanje zoba (možni simptomi osteonekroze čeljustnice)
- izpuščaj, pordelost kože, pojavljanje mehurčkov na ustnicah, očeh ali v ustih, luščenje kože (možni simptomi multififormnega eritema)

Občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov):

- huda bolečina v zgornjem delu trebuha (možen simptom vnetja trebušne slinavke)
- izpuščaj, rdeča koža, pojavljanje mehurčkov na ustnicah, očeh ali v ustih, luščenje kože, zvišana telesna temperatura (možni simptomi Stevens-Johnsonovega sindroma)

Neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- driska, pogostejše izločanje blata kot običajno, kri v blatu ali temneje obarvano blato, bolečine ali občutljivost v predelu trebuha (možni simptomi kolitisa, to je vnetja črevesja)
- zmedenost, suha usta, suha ali pordela koža, slabost, bruhanje, utrujenost, pogosta potreba po uriniranju, žeja (možni simptomi hiperglikemičnega hiperosmolarnega aketotičnega sindroma (HHNKS))
- otekanje obraza ali žrela in oteženo dihanje (možni simptomi angioedema, ki je oblika hude alergične reakcije)
- izpuščaj, zvišana telesna temperatura (možni simptomi reakcije na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS))
- rdečina očesa, bolečine v očesu, občutljivost na svetlobo, temne motnjave v vidnem polju, zamegljen vid, poslabšanje vida, majhna zenica (možni simptomi uveitisa)

Drugi možni neželeni učinki

Drugi možni neželeni učinki vključujejo spodaj našteje učinke. Če navedeni neželeni učinki postanejo bolj izraženi, obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.

Zelo pogosti (*lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov*):

- boleče in pogosto uriniranje (možni simptomi okužbe sečil)
- utrujenost, bleda koža (možni simptomi anemije, stanja z zmanjšanim številom rdečih krvnih celic)
- spontana krvavitev ali pojavljanje podplutb (znaki zmanjšane števila trombocitov, imenovanih tudi krvne ploščice, v krvi)
- izguba apetita
- glavobol
- nenavaden okus v ustih (disgevizija)
- driska
- slabost
- bruhanje
- ranice ali razjede v ustih z vnetjem dlesni (stomatitis)
- bolečine v trebuhu
- razdražen želodec, prebavne motnje (dispepsija)
- izpuščaj
- izpadanje ali redčenje las (alopecija)
- srbenje (pruritus)
- suha koža
- utrujenost
- bolečine, rdečina in otekanje sluznice v dihalnih poteh, požiralniku ali na spolovilih (vnetje sluznic)
- otekanje rok, gležnjev ali stopal (periferni edemi)
- zvišana telesna temperatura (vročina)
- suhost sluznic
- izguba telesne mase
- znižana raven kalcija v krvi, ki lahko v nekaterih primerih povzroča krče (hipokalcemija)
- znižana raven kalija v krvi, ki je povezana s šibkostjo mišic, mišičnimi spazmi in/ali motnjami srčnega ritma (hipokaliemija)
- glavobol, omotica (možni simptomi visokega krvnega tlaka)

Pogosti (*lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov*):

- dehidracija
- težave z uspanjem (nespečnost)
- suhe oči
- zamegljen vid
- otekanje dela ali cele roke (vključno s prsti) ali noge (vključno s prsti), občutek teže, omejena gibljivost, neprijeten občutek, zadebelitev kože ali ponavljajoče se okužbe (možni simptomi limfedema)
- zobobol
- krvaveče, občutljive ali nabrekle dlesni (znaki vnetja dlesni)
- suhe, razpokane ustnice (heilitis)
- bolečine v dlesnih
- rdečina kože (eritem)
- kožno vnetje z izpuščajem (dermatitis)
- pordelost in/ali oteklina, lahko z luščenjem kože na dlaneh in podplatih, lahko s pridruženim mravljinčenjem in pekočo bolečino (znaki sindroma dlani in podplatov)
- mišični spazmi
- bolečine v mišicah (mialgija)
- otekanje celega telesa (generaliziran edem)

V času zdravljenja z zdravilom Piqray lahko pride do nenormalnih vrednosti v izvidih nekaterih krvnih preiskav, kot je navedeno spodaj:

Zelo pogosti (*lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov*):

- zvišane krvne vrednosti naslednjih encimov: gama-glutamiltransferaze, alanin aminotransferaze, lipaze
- zvišana raven sladkorja v krvi
- zvišana raven kreatinina in/ali kalcija v krvi
- znižane ravni limfocitov, trombocitov, sladkorja, hemoglobina in/ali albuminov
- podaljšan aktivirani parcialni tromboplastinski čas (test strjevanja krvi)

Pogosti (*lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov*):

- zvišana vrednost glikiranega hemoglobina (kazalca ravni sladkorja v krvi v obdobju zadnjih 8 do 12 tednov)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Piqray

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in kartici s pretisnim omotom poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je ovojnina poškodovana ali da je bila že odprta.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Piqray

- Učinkovina v zdravilu Piqray je alpelizib.
- Ena 50-miligramska filmsko obložena tableta zdravila Piqray vsebuje 50 mg alpeliziba.
- Ena 150-miligramska filmsko obložena tableta zdravila Piqray vsebuje 150 mg alpeliziba.
- Ena 200-miligramska filmsko obložena tableta zdravila Piqray vsebuje 200 mg alpeliziba.
- Druge sestavine zdravila so:
 - Jedro tablete: mikrokristalna celuloza, manitol, natrijev škrobni glikolat (glejte poglavje 2 »Zdravilo Piqray vsebuje natrij«), hipromeloza, magnezijev stearat.
 - Obloga tablete: hipromeloza, rdeči in črni železov oksid (E172), titanov dioksid (E171), makrogol, smukec.

Izgled zdravila Piqray in vsebina pakiranja

Piqray 50 mg filmsko obložene tablete so svetlo rožnate okrogle tablete z vtisnjeno oznako "L7" na eni strani ter "NVR" na drugi. Približen premer tablete: 7,2 mm.

Piqray 150 mg filmsko obložene tablete so blede rdeče ovalne tablete z vtisnjeno oznako "UL7" na eni strani ter "NVR" na drugi. Približna velikost tablete: 14,2 mm (dolžina) in 5,7 mm (širina).

Piqray 200 mg filmsko obložene tablete so svetlo rdeče ovalne tablete z vtisnjeno oznako "YL7" na eni strani in "NVR" na drugi. Približna velikost tablete: 16,2 mm (dolžina) in 6,5 mm (širina).

Zdravilo Piqray je na voljo v obliki filmsko obloženih tablet v pretisnih omotih. Zdravilo Piqray je na voljo v naslednjih velikostih pakiranja:

- Pakiranja, ki vsebujejo 50-miligramske in 200-miligramske filmsko obložene tablete (za bolnike, ki jemljejo odmerek 250 mg na dan):
 - pakiranja s 14-dnevno zalogo: 28 filmsko obloženih tablet (14 po 50 mg in 14 po 200 mg),
 - pakiranja z 28-dnevno zalogo: 56 filmsko obloženih tablet (28 po 50 mg in 28 po 200 mg),
 - skupna pakiranja, ki vsebujejo 168 filmsko obloženih tablet (3 x 56, vsako vsebuje 28 tablet po 50 mg in 28 tablet po 200 mg).
- Pakiranja, ki vsebujejo 150-miligramske filmsko obložene tablete (za bolnike, ki jemljejo odmerek 300 mg na dan):
 - pakiranja s 14-dnevno zalogo: 28 filmsko obloženih tablet,
 - pakiranja z 28-dnevno zalogo: 56 filmsko obloženih tablet,
 - skupna pakiranja, ki vsebujejo 168 (3 x 56) filmsko obloženih tablet.
- Pakiranja, ki vsebujejo 200-miligramske filmsko obložene tablete (za bolnike, ki jemljejo odmerek 200 mg na dan):
 - pakiranja s 14-dnevno zalogo: 14 filmsko obloženih tablet,
 - pakiranja z 28-dnevno zalogo: 28 filmsko obloženih tablet,
 - skupna pakiranja, ki vsebujejo 84 (3 x 28) filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.