

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Piqray 50 mg plėvele dengtos tabletės
Piqray 150 mg plėvele dengtos tabletės
Piqray 200 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Piqray 50 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 50 mg alpelisibo (*alpelisibum*).

Piqray 150 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg alpelisibo (*alpelisibum*).

Piqray 200 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg alpelisibo (*alpelisibum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Piqray 50 mg plėvele dengtos tabletės

Šviesiai rausvos spalvos, apvali, išgaubta, nuožulniais kraštais plėvele dengta tabletė (maždaug 7,2 mm skersmens), kurios vienoje pusėje įspausta „L7“, o kitoje pusėje – „NVR“.

Piqray 150 mg plėvele dengtos tabletės

Rausvos spalvos, ovali, išgaubta, nuožulniais kraštais plėvele dengta tabletė (maždaug 14,2 mm ilgio ir 5,7 mm pločio), kurios vienoje pusėje įspausta „UL7“, o kitoje pusėje – „NVR“.

Piqray 200 mg plėvele dengtos tabletės

Šviesiai raudonos spalvos, ovali, išgaubta, nuožulniais kraštais plėvele dengta tabletė (maždaug 16,2 mm ilgio ir 6,5 mm pločio), kurios vienoje pusėje įspausta „YL7“, o kitoje pusėje – „NVR“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Piqray skirtas moterų po menopauzės ir vyrų lokaliai progresavusio arba metastazavusio krūties vėžio gydymui derinyje su fulvestrantu, kai nustatoma hormonų receptorių (HR) ir nenustatoma žmogaus epidermio augimo faktoriaus receptoriaus 2 (angl. *human epidermal growth factor receptor 2 – HER2*) rodmens bei kai nustatoma PIK3CA mutacija, po to, kai liga progresavo po anksčiau skirtos endokrininės terapijos kaip monoterapijos (žr. 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Piqray turi pradėti skirti gydymo nuo vėžio patirties turintis gydytojas.

Pacientai, kuriems nustatomas HR-teigiamas, HER2-neigiamas progresavęs krūties vėžys, turi būti atrenkami gydymui Piqray, remiantis validuotais tyrimais nustatyta PIK3CA mutacija naviko ar plazmos mėginiuose. Jeigu ši mutacija nenustatoma plazmos mėginyje, reikia iširti naviko audinio mėginį (jei jis prieinamas).

Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra 300 mg alpelisibo (2 x 150 mg plėvele dengtos tabletės), vaistinis preparatas vartojamas kartą per parą nepertraukiamai. Piqray reikia vartoti iškart po valgio, kiekvieną dieną maždaug tuo pačiu laiku (žr. 5.2 skyrių). Didžiausia rekomenduojama Piqray paros dozė yra 300 mg.

Praleidus Piqray dozę, ją galima suvartoti iškart po valgio per 9 valandas nuo to laiko, kai vaistinis preparatas įprastai vartojamas. Jeigu praėjo daugiau kaip 9 valandos, tos dienos dozę reikia praleisti. Kitą dieną Piqray reikia vartoti įprastu laiku. Jeigu po Piqray dozės vartojimo pacientui pasireiškia vėmimas, tą dieną papildomos dozės pacientui vartoti negalima, o įprastas dozavimas turi būti atnaujinamas kitą dieną vaistinio preparato vartojant įprastu laiku.

Piqray reikia skirti kartu su fulvestrantu. Rekomenduojama fulvestranto dozė yra po 500 mg leidžiant į raumenis 1-ąją, 15-ąją ir 29-ąją dienomis, o vėliau kartą per mėnesį. Išsamią informaciją žiūrėkite fulvestranto informaciniuose dokumentuose.

Gydymą reikia tęsti tol, kol stebima klinikinė nauda arba kol nepasireiškia nepriimtinas toksinis poveikis. Siekiant pagerinti vaistinio preparato toleravimą, gali prireikti keisti jo dozę.

Dozės keitimas

Siekiant suvaldyti sunkias ar netoleruojamas nepageidaujamas reakcijas į vaistinį preparatą (NRV), gali reikėti laikinai nutraukti vaistinio preparato vartojimą, sumažinti jo dozę ir (arba) visam laikui nutraukti gydymą Piqray. Jeigu reikia mažinti vaistinio preparato dozę, jos mažinimo rekomendacijos pasireiškus NRV nurodytos 1 lentelėje. Dozę rekomenduojama mažinti daugiausia 2 kartus, o vėliau pacientas turėtų visam laikui nutraukti gydymą Piqray. Dozė turi būti mažinama atsižvelgiant į pasireiškusį sunkiausią toksinį poveikį.

1 lentelė. Piqray dozės mažinimo rekomendacijos pasireiškus NRV¹

Piqray dozės lygmuo	Dozė ir dozavimas	Tablečių skaičius ir stiprumas
Pradinė dozė	300 mg per parą nepertraukiamai	2 x 150 mg tabletės
Pirmasis dozės mažinimas	250 mg per parą nepertraukiamai	1 x 200 mg tabletė ir 1 x 50 mg tabletė
Antrasis dozės mažinimas	200 mg per parą nepertraukiamai	1 x 200 mg tabletė

¹ Pasireiškus pankreatitui dozė leidžiama sumažinti tik vieną kartą.

2-5 lentelėse pateikiamos apibendrintos laikino vaistinio preparato vartojimo nutraukimo, jo dozės mažinimo arba gydymo Piqray nutraukimo visam laikui rekomendacijos, siekiant suvaldyti specifines NRV. Klinikiniu gydančio gydytojo sprendimu, įskaitant reikalingų laboratorinių tyrimų rodmenų vertinimą, kiekvienam pacientui atskirai turi būti sudarytas NRV valdymo planas, atsižvelgiant į individualų gydymo Piqray naudos ir rizikos santykio įvertinimą.

Hiperglikemija

Visada reikia apsvarstyti paciento nukreipimo sveikatos priežiūros specialisto, turinčio hiperglikemijos gydymo patirties, konsultacijai galimybę; tokio specialisto konsultacija rekomenduojama pacientams, kuriems nustatytas prediabetas arba kuriems gliukozės koncentracija nevalgius (GKN) yra > 250 mg/dl arba 13,9 mmol/l, kūno masės indeksas (KMI) ≥ 30 ar amžius ≥ 75 metai.

Diabetu sergančius pacientus visada reikia nukreipti diabetologo arba sveikatos priežiūros specialisto, turinčio hiperglikemijos gydymo patirties, konsultacijai.

2 lentelė. Dozės keitimas ir hiperglikemijos valdymas

Gliukozės koncentracijos nevalgius (GKN) reikšmės¹	Rekomendacijos
Dozės keitimas ir valdymas turi būti pagrįstas tik gliukozės (plazmos/kraujo) koncentracijos nevalgius reikšmėmis	
> VNR (viršutinė normos riba)-160 mg/dl arba > VNR-8,9 mmol/l	Piqray dozės koreguoti nereikia. Pradėti skirti geriamųjų vaistinių preparatų nuo diabeto arba suintensyvinti gydymą šiais vaistiniais preparatais ² .
> 160-250 mg/dl arba > 8,9-13,9 mmol/l	Piqray dozės koreguoti nereikia. Pradėti skirti geriamųjų vaistinių preparatų nuo diabeto arba suintensyvinti gydymą šiais vaistiniais preparatais ² . Jeigu GKN rodmuo nesumažėja iki ≤ 160 mg/dl arba $\leq 8,9$ mmol/l per 21 dieną skiriant tinkamą gydymą geriamaisiais vaistiniais preparatais nuo diabeto ^{2,3} , sumažinti Piqray dozę 1 dozės pakopa ir laikytis GKN rodmeniui specifinių rekomendacijų.

<p>> 250-500 mg/dl arba > 13,9-27,8 mmol/l</p>	<p>Laikiniai nutraukti Piqray skyrimą. Pradėti skirti geriamųjų vaistinių preparatų nuo diabeto arba suintensyvinti gydymą šiais vaistiniais preparatais² bei apsvarstyti papildomo vaistinio preparato nuo diabeto, pavyzdžiui, insulino³ skyrimą 1-2 dienas, kol hiperglikemija išnyks, kai kliniškai reikalinga. Paskirti intraveninių skysčių ir apsvarstyti tinkamą gydymą (pvz., koreguoti elektrolitų disbalansą, ketoacidozę ar hiperosmosinę būklę). Jeigu GKN rodmuo sumažėja iki ≤ 160 mg/dl arba $\leq 8,9$ mmol/l per 3-5 dienas skiriant tinkamą gydymą nuo diabeto, atnaujinti Piqray vartojimą skiriant 1 pakopa mažesnę dozę. Jeigu GKN rodmuo nesumažėja iki ≤ 160 mg/dl arba $\leq 8,9$ mmol/l per 3-5 dienas skiriant tinkamą gydymą nuo diabeto, rekomenduojama pasikonsultuoti su sveikatos priežiūros specialistu, turinčiu hiperglikemijos gydymo patirties. Jeigu GKN rodmuo nesumažėja iki ≤ 160 mg/dl arba $\leq 8,9$ mmol/l per 21 dieną po tinkamo gydymo nuo diabeto paskyrimo^{2,3}, reikia visam laikui nutraukti gydymą Piqray.</p>
<p>> 500 mg/dl arba > 27,8 mmol/l</p>	<p>Laikiniai nutraukti Piqray skyrimą. Pradėti skirti tinkamų vaistinių preparatų nuo diabeto arba suintensyvinti gydymą šiais vaistiniais preparatais^{2,3} (paskirti intraveninių skysčių ir apsvarstyti tinkamą gydymą [pvz., koreguoti elektrolitų disbalansą, ketoacidozę ar hiperosmosinę būklę]), būklę pakartotinai įvertinti ir gydymą koreguoti per 24 valandas ar kai kliniškai reikalinga. Jeigu GKN rodmuo sumažėja iki ≤ 500 mg/dl arba $\leq 27,8$ mmol/l, tuomet laikytis GKN rodmeniui specifinių rekomendacijų, kai glikemija yra < 500 mg/dl. Jeigu po 24 valandų dar kartą nustatomas GKN rodmuo yra > 500 mg/dl arba $> 27,8$ mmol/l, reikia visam laikui nutraukti gydymą Piqray.</p>
<p>¹</p>	<p>Gliukozės koncentracijos nevalgius reikšmė atspindi hiperglikemijos sunkumo laipsnius pagal CTCAE versiją 4.03 (CTCAE – angl. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> [Bendrieji nepageidaujamų reiškinų terminologijos kriterijai]).</p> <p>² Reikia pradėti skirti tinkamus vaistinius preparatus nuo diabeto, kaip metformino, SGLT2 inhibitorių ar insulinių jautrinančių vaistinių preparatų (pavyzdžiui, tiazolidindionų arba dipeptidilpeptidazės-4 (DPP-4) inhibitorių), ir vadovautis atitinkamomis jų dozavimo bei dozės titravimo rekomendacijomis, pateikiamomis vaistinių preparatų informaciniuose dokumentuose, įskaitant ir vietines diabeto gydymo gaires. III fazės klinikinio tyrimo metu buvo rekomenduojama skirti metformino vadovaujantis šiomis gairėmis: metformino reikia pradėti skirti po 500 mg kartą per parą. Atsižvelgiant į jo toleravimą, metformino dozę galima didinti iki po 500 mg du kartus per parą, vėliau skiriant 500 mg dozę su pusryčiais ir 1 000 mg dozę su vakariene, o paskui prirėikus didinti dozę iki po 1 000 mg du kartus per parą (žr. 4.4 skyrių).</p> <p>³ Kaip buvo rekomenduota III fazės klinikinio tyrimo metu, insulino galima skirti 1-2 dienas, kol hiperglikemija išnyks. Tačiau daugeliu alpelisibo vartojimo sukeltos hiperglikemijos atvejų to gali neprireikti, kadangi alpelisibo pusinės eliminacijos laikas yra trumpas ir tikėtina, jog gliukozės koncentracija normalizuosis laikinai nutraukus Piqray vartojimą.</p>

Buvo nustatyta, kad prieš pradėdant gydymą jau diagnozuotas diabetas ar prediabetas, pradinis KMI ≥ 30 ir pradinis amžius ≥ 75 metų yra hiperglikemijos pasireiškimo alpelisibu gydomiems pacientams rizikos veiksniai. Šių rizikos veiksnių buvo nustatyta 74,7 % pacientų, kuriems pasireiškė bet kurio laipsnio hiperglikemija, ir 86,2 % pacientų, kuriems pasireiškė 3-iojo ar 4-ojo laipsnių hiperglikemija (žr. 4.4 skyrių).

Išbėrimas

Pradedant gydymą Piqray galima apsvarstyti profilaktinio geriamųjų antihistamininių vaistinių preparatų vartojimo galimybę. Be to, antihistamininių vaistinių preparatų rekomenduojama skirti gydant išbėrimo simptomus.

Pasireiškus pirmiesiems išbėrimo požymiams, reikia pradėti skirti gydymą vietiniais kortikosteroidais, o sisteminių kortikosteroidų skyrimo galimybę reikėtų svarstyti pasireiškus vidutinio sunkumo ar sunkiam išbėrimui. Atsižvelgiant į išbėrimo sunkumą, gali reikėti laikinai nutraukti Piqray vartojimą, sumažinti jo dozę arba visam laikui nutraukti gydymą, kaip nurodyta 3 lentelėje (žr. 4.8 skyrių).

3 lentelė. Dozės keitimas ir išbėrimo valdymas

Sunkumo laipsnis ¹	Rekomendacijos
Visi laipsniai	Visada reikėtų apsvarstyti dermatologo konsultacijos poreikį.
1-ojo laipsnio (< 10 % kūno paviršiaus ploto [KPP] su aktyviu toksiniu poveikiu odai)	Piqray dozės koreguoti nereikia. Pradėti gydymą vietiniu kortikosteroidu. Simptominiam gydymui svarstyti papildomai paskirti geriamųjų antihistamininių vaistinių preparatų. Jei aktyvus išbėrimas nepagerėja per 28 dienas po paskirto gydymo, papildomai skirkite nedidelę sisteminių kortikosteroidų dozę.
2-ojo laipsnio (10-30 % KPP su aktyviu toksiniu poveikiu odai)	Piqray dozės koreguoti nereikia. Pradėti skirti vietinių kortikosteroidų ir geriamųjų antihistamininių vaistinių preparatų arba suintensyvinti gydymą šiais vaistiniais preparatais. Apsvarstyti gydymo nedidele sisteminių kortikosteroidų doze poreikį. Jei per 10 dienų išbėrimas susilpnėja iki ≤ 1-ojo laipsnio, sisteminių kortikosteroidų vartojimą galima nutraukti.
3-iojo laipsnio (pvz., sunkus išbėrimas, nereaguojantis į skiriamą medikamentinį gydymą) (> 30 % KPP su aktyviu toksiniu poveikiu odai)	Laikinau nutraukti Piqray skyrimą, kol išbėrimas susilpnės iki ≤ 1-ojo laipsnio. Pradėti skirti vietinių ar sisteminių kortikosteroidų ir antihistamininių vaistinių preparatų arba suintensyvinti gydymą šiais vaistiniais preparatais. Išbėrimo simptomams susilpnėjus iki ≤ 1-ojo laipsnio, atnaujinti gydymą Piqray skiriant viena pakopa mažesnę dozę.
4-ojo laipsnio (pvz., sunkus pūslinis, pūslelinis arba ekfoliacinis odos išbėrimas) (bet kokia procentinė KPP dalis, kai kartu pasireiškia išplitusi superinfekcija, kai reikia skirti intraveninių antibiotikų; pavojų gyvybei lemiančios pasekmės)	Visam laikui nutraukti gydymą Piqray.

¹ Sunkumo laipsniai apibrėžiami pagal CTCAE versiją 5.0

4 lentelė. Dozės keitimas ir viduriavimo arba kolito valdymas

Sunkumo laipsnis ¹	Rekomendacijos
1-ojo laipsnio	Piqray dozės koreguoti nereikia. Pradėti skirti atitinkamą medikamentinį gydymą ir stebėti būklę, kaip kliniškai reikalinga.
2-ojo laipsnio ²	Nutraukti Piqray skyrimą. Pradėti skirti atitinkamą medikamentinį gydymą arba suintensyvinti šį gydymą ir stebėti būklę, kaip kliniškai reikalinga. Jei viduriavimo arba kolito simptomai nepalengvės iki ≤ 1-ojo laipsnio, tuomet atnaujinti gydymą Piqray skiriant tokią pat dozę. Atsinaujinus viduriavimo arba kolito simptomams iki ≥ 2-ojo laipsnio, laikinai nutraukti Piqray skyrimą, kol simptomai nepalengvės iki ≤ 1-ojo laipsnio, tuomet atnaujinti gydymą Piqray, skiriant viena pakopa mažesnę dozę.
3-ojo laipsnio ^{2,3}	Nutraukti Piqray skyrimą. Pradėti skirti atitinkamą medikamentinį gydymą arba suintensyvinti šį gydymą ir stebėti būklę, kaip kliniškai reikalinga. Jei viduriavimo arba kolito simptomai palengvės iki ≤ 1-ojo laipsnio, tuomet atnaujinti gydymą Piqray skiriant viena pakopa mažesnę dozę.
4-ojo laipsnio ^{2,3}	Visam laikui nutraukti gydymą Piqray.
¹	Sunkumo laipsniai apibrėžiami pagal CTCAE versiją 5.0.
²	≥ 2-ojo sunkumo laipsnio gydymui, apsvarstyti dėl papildomo gydymo, pvz. steroidais.
³	Pacientams reikia skirti papildomų priemonių pagal vietines gydymo gaires, įskaitant elektrolitų pusiausvyros stebėseną ir koregavimą, vaistinių preparatų nuo pykinimo ir viduriavimo skyrimą ir (arba) skysčių atstatymą bei elektrolitų papildus, kaip kliniškai reikalinga.

Kitoks toksinis poveikis

5 lentelė. Dozės keitimas ir kitokio toksinio poveikio (išskyrus hiperglikemiją, išbėrimą bei viduriavimą arba kolitą) valdymas

Sunkumo laipsnis ¹	Rekomendacijos
1-ojo arba 2-ojo laipsnių	Piqray dozės koreguoti nereikia. Pradėti skirti atitinkamą medikamentinį gydymą ir stebėti būklę, kaip kliniškai reikalinga ^{2,3} .
3-ojo laipsnio	Laikinai nutraukti Piqray skyrimą, kol simptomai nepalengvės iki ≤ 1-ojo laipsnio, tuomet atnaujinti gydymą Piqray skiriant viena pakopa mažesnę dozę ² .
4-ojo laipsnio	Visam laikui nutraukti gydymą Piqray ³ .
¹	Sunkumo laipsniai apibrėžiami pagal CTCAE versiją 5.0
²	Pasireiškus 2-ojo arba 3-ojo laipsnių pankreatitui, laikinai nutraukti Piqray skyrimą, kol simptomai palengvės iki ≤ 1-ojo laipsnio, tuomet atnaujinti gydymą skiriant viena pakopa mažesnę dozę. Dozę leidžiama sumažinti tik vieną kartą. Jeigu šis toksinis poveikis atsinaujina, reikia visam laikui nutraukti gydymą Piqray.
³	Pasireiškus 2-ojo laipsnio bendrojo bilirubino koncentracijos padidėjimui, laikinai nutraukti Piqray skyrimą, kol reiškinys nepalengvės iki ≤ 1-ojo laipsnio, tuomet atnaujinti gydymą skiriant tokią pat dozę (jeigu reiškinys išnyko per ≤ 14 dienų) arba atnaujinti gydymą skiriant viena pakopa mažesnę dozę (jeigu reiškinys išnyko per > 14 dienų).

Ypatingosios populiacijos

Senyvi asmenys

65 metų ir vyresniems pacientams dozavimo schemos koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Duomenų ≥ 75 metų pacientams, o ypačiai ≥ 85 metų pacientams, yra nedaug.

Inkstų veiklos sutrikimas

Remiantis populiacijos farmakokinetikos duomenų analize, pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimas, vaistinio preparato dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Vaistinio preparato reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų veiklos sutrikimas, kadangi neturima Piqray vartojimo patirties šioje populiacijoje.

Kepenų veiklos sutrikimas

Remiantis tyrimo, kuriame dalyvavo vėžiu nesirgę tiriamieji asmenys su sutrikusia kepenų funkcija, duomenimis, pacientams, kuriems yra nesunkus, vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų veiklos sutrikimas (atitinkamai A, B arba C klasių pagal *Child-Pugh*), vaistinio preparato dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Piqray saugumas ir veiksmingumas 0-18 metų vaikams neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Piqray skirtas vartoti per burną. Tabletes reikia nurodyti nepažeistas. Prieš nuryjant jų negalima kramtyti, smulkinti ar dalyti. Negalima vartoti tablečių, kurios yra sulaužytos, suskilusios ar kitaip pažeistos.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Fulvestrantas

Atsižvelgiant į ribotus duomenis apie pacientus, kurie anksčiau vartojo fulvestrantą ($n = 39$, klinikinis tyrimas CBYL719X2101), manoma, kad veiksmingumas šioje populiacijoje nenustatytas (žr. 5.1 skyrių).

Padidėjęs jautrumas (įskaitant anafilaksinę reakciją)

Piqray vartojusiems pacientams nustatyta sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų (įskaitant anafilaksines reakcijas, anafilaksinį šoką ir angioneurozinę edemą), kurios pasireiškė šiais simptomais (tačiau neapsiribojant tik jais) – dusuliu, karščio pylimu, išbėrimu, karščiavimu ar tachikardija (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, kuriems pasireiškė sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų, gydymą Piqray reikia visam laikui nutraukti ir daugiau niekada neatnaujinti. Pacientams nedelsiant reikia paskirti atitinkamą gydymą.

Sunkios odos reakcijos

Alpelisibo vartojusiems pacientams nustatyta sunkių odos reakcijų. III fazės klinikinio tyrimo metu *Stevens-Johnson* sindromo (SJS) ir daugiaformės eritemos (DE) atvejų nustatyta atitinkamai 1 pacientui (0,4 %) ir 3 pacientams (1,1 %). Po vaistinio preparato registracijos buvo nustatyta reakcijos į vaistinių preparatų su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms; DRESS*) atvejų (žr. 4.8 skyrių).

Gydymo Piqray negalima pradėti skirti pacientams, kuriems anksčiau yra pasireiškę sunkių odos reakcijų.

Pacientams reikia nurodyti galimus sunkių odos reakcijų požymius ir simptomus (pvz., prasidedančius karščiavimu, į gripą panašius simptomus, gleivinių pažeidimas arba progresuojantį odos išbėrimą). Jeigu pasireiškia sunkių odos reakcijų požymių ar simptomų, Piqray vartojimą reikia laikinai nutraukti, kol bus nustatyta šių reakcijų etiologija. Rekomenduojama pacientą nukreipti dermatologo konsultacijai.

Jeigu patvirtinama sunkios odos reakcijos diagnozė, gydymą Piqray reikia visam laikui nutraukti. Pacientams, kuriems anksčiau yra pasireiškę sunkių odos reakcijų, negalima vėl pradėti skirti gydymo Piqray. Jeigu sunkios odos reakcijos diagnozė nepasitvirtina, gali reikėti laikinai nutraukti Piqray vartojimą, sumažinti jo dozę arba visam laikui nutraukti gydymą, kaip nurodyta 3 lentelėje (žr. 4.2 skyrių).

Hiperglikemija

Piqray vartojusiems pacientams nustatyta sunkios hiperglikemijos, kai kuriais atvejais susijusios su hiperglikeminiu hiperosmoliniu neketozininiu sindromu (angl. *hyperglycaemic hyperosmolar nonketotic syndrome*, HHNKS) arba ketoacidoze, atvejais. Kai kurie mirtini ketoacidozės atvejai buvo užregistruoti po vaistinio preparato pateikimo į rinką.

III fazės klinikinio tyrimo duomenimis, hiperglikemijos atvejų dažniau pasireiškė tiems pacientams, kuriems atrankos laikotarpiu buvo nustatytas diabetas (0 iš 12 pacientų [0 %], kuriems pasireiškė 1-2-ojo laipsnių, ir 10 iš 12 pacientų [83,3 %], kuriems pasireiškė 3-4-ojo laipsnių hiperglikemija) ar prediabetas (42 iš 159 pacientų [26,4 %], kuriems pasireiškė 1-2-ojo laipsnių, ir 77 iš 159 pacientų [48,4 %], kuriems pasireiškė 3-4-ojo laipsnių hiperglikemija), kurių KMI buvo ≥ 30 (13 iš 74 pacientų [17,6 %], kuriems pasireiškė 1-2-ojo laipsnių, ir 38 iš 74 pacientų [51,4 %], kuriems pasireiškė 3-4-ojo laipsnių hiperglikemija) arba kurių amžius buvo ≥ 75 metai (6 iš 34 pacientų [17,6 %], kuriems pasireiškė 1-2-ojo laipsnių, ir 19 iš 34 pacientų [55,9 %], kuriems pasireiškė 3-4-ojo laipsnių hiperglikemija).

Kadangi hiperglikemija gali pasireikšti gana greitai po gydymo pradžios, pacientams rekomenduojama patiems dažnai tirti gliukozės koncentraciją per pirmąsias 4 savaites, o ypač per pirmąsias 2 savaites nuo gydymo pradžios, kaip kliniškai reikalinga. Rekomenduojamas specifinis gliukozės koncentracijos nevalgius rodmenų tyrimų planas nurodytas 6 lentelėje.

III fazės klinikinio tyrimo duomenimis, pacientai, kuriems anksčiau buvo diagnozuotas cukrinis diabetas ir kuriems buvo paskirtas gydymas Piqray, turėjo intensyviai vartoti vaistinių preparatų nuo diabeto vartojimą.

Visiems pacientams reikia nurodyti keisti gyvenimo būdą, kad sumažėtų hiperglikemija (pvz., laikytis dietos ir užsiimti fizine veikla).

6 lentelė. Gliukozės koncentracijos nevalgius rodmenų tyrimų planas

	Rekomenduojamas gliukozės koncentracijos nevalgius ir HbA1c rodmenų tyrimų atlikimo grafikas visiems Piqray vartojantiems pacientams	Rekomenduojamas gliukozės koncentracijos nevalgius ir HbA1c rodmenų tyrimų atlikimo grafikas Piqray vartojantiems pacientams, kuriems nustatytas diabetas ar prediabetas arba kurių KMI ≥ 30 ar amžius ≥ 75 metai
Atrankos laikotarpiu, prieš pradėdant skirti gydymą Piqray	Ištirti gliukozės koncentraciją plazmoje nevalgius (GKPN) ir HbA1c rodmenis bei optimizuoti paciento gliukozės koncentraciją kraujyje (žr. 2 lentelę).	
Pradėjus skirti gydymą Piqray	Tirti gliukozės koncentracijos nevalgius rodmenį praėjus 1, 2, 4, 6 ir 8 savaitėms nuo gydymo pradžios, o vėliau kas mėnesį.	
	Reguliariai tirti arba patiems tirtis gliukozės koncentracijos nevalgius rodmenį; šiuos tyrimus dažniau atlikti per pirmąsias 4 savaites, o ypatingai per pirmąsias 2 savaites nuo gydymo pradžios, atsižvelgiant į sveikatos priežiūros specialisto pateiktus nurodymus*.	Gliukozės koncentracijos nevalgius rodmenį per pirmąsias 2 gydymo savaites tirti arba patiems tirtis kasdien. Vėliau gliukozės koncentracijos nevalgius rodmenį tirti tokiu dažniu, kad būtų užtikrintas hiperglikemijos valdymas, atsižvelgiant į sveikatos priežiūros specialisto pateiktus nurodymus*.
	HbA1c rodmenį reikia nustatyti po 4 savaitių nuo gydymo pradžios, o vėliau kas 3 mėnesius.	
Jeigu hiperglikemija pasireiškia pradėjus skirti gydymą Piqray	Reguliariai tirti gliukozės koncentracijos nevalgius rodmenį, atsižvelgiant į vietines gydymo rekomendacijas ir bent iki tada, kai gliukozės koncentracijos nevalgius rodmuo sumažėja iki normalių reikšmių.	
	Vartojant vaistinių preparatų nuo diabeto, pacientams reikia toliau tirti gliukozės koncentracijos rodmenį bent kartą per savaitę 8 savaites, o vėliau kartą kas 2 savaites, taip pat gliukozės koncentracijos nevalgius rodmenį reikia tirti atsižvelgiant į sveikatos priežiūros specialisto, turinčio hiperglikemijos gydymo patirties, pateiktus nurodymus.	
* Visi gliukozės koncentracijos tyrimai turi būti atlikti gydytojo nuožiūra, jei kliniškai reikalinga.		

Pacientams reikia nurodyti galimus hiperglikemijos požymius ir simptomus (pvz., pernelyg stiprų troškulį, dažnesnį nei įprastai šlapinimąsi ir išskiriamą didesnę šlapimo kiekį nei įprastai, padidėjusį apetitą su kūno svorio mažėjimu).

Tarp 190 pacientų, kuriems pasireiškė hiperglikemija, 87,4 % (166 iš 190) buvo skirtas gydymas vaistiniais preparatais nuo diabeto, o 75,8 % (144 iš 190) vartojo vien metformino ar jo derinio su kitais vaistiniais preparatais nuo diabeto (pvz., insulinu, dipeptidilpeptidazės-4 (DPP-4) inhibitoriais, SGLT2 inhibitoriais ir sulfonilkarbamido preparatais).

Geriamieji vaistiniai preparatai nuo diabeto buvo skirti 154 pacientams. Iš šios 154 pacientų grupės, 17 pacientų (11,0 %) dėl pasireiškusios hiperglikemijos nutraukė tiriamojo vaistinio preparato vartojimą. Gretutinis gydymas insulinu skirtas 54 pacientams; iš pastarųjų 13 pacientų (24,1 %) dėl pasireiškusios hiperglikemijos nutraukė tiriamojo vaistinio preparato vartojimą.

Iš 162 pacientų grupės, kuriems pasireiškė ≥ 2 -ojo laipsnio hiperglikemija, 155 pacientams būklė pagerėjo bent 1 laipsniu, nustatyta laiko nuo pirmojo reiškinio pasireiškimo iki pagerėjimo mediana buvo 8 dienos (95 % PI: 8-10 dienų).

Tarp tų pacientų, kuriems nustatytas padidėjęs GKPN rodmuo ir kuriems buvo tęstas gydymas fulvestrantu po to, kai buvo nutrauktas Piqray vartojimas (n = 58), 98,3 % (n = 57) GKPN rodmenys sugrįžo į pradines reikšmes.

Piqray saugumas pacientams, sergantiems 1-ojo tipo diabetu arba nekontroliuojamu 2-ojo tipo diabetu, neištirtas, kadangi tokie pacientai nebuvo įtraukiami į III fazės klinikinį tyrimą. Į tyrimą buvo įtraukiami pacientai, kuriems anksčiau buvo nustatytas 2-ojo tipo diabetas. Pacientams, kuriems anksčiau diagnozuotas cukrinis diabetas, gali reikėti skirti intensyvesnį gydymą nuo diabeto ir jų būklę atidžiai stebėti.

Atsižvelgiant į hiperglikemijos sunkumą, gali reikėti laikinai nutraukti Piqray vartojimą, sumažinti jo dozę arba visam laikui nutraukti gydymą, kaip nurodyta 2 lentelėje (žr. 4.2 skyrių).

Pneumonitas

Klinikinių tyrimų metu Piqray vartojusiems pacientams nustatyta pneumonito atvejų, įskaitant sunkius pneumonito ar ūminės intersticinės plaučių ligos atvejus. Pacientams reikia nurodyti nedelsiant pranešti gydytojui apie visus pasireiškusius naujus ar pasunkėjusius ankstesnius kvėpavimo sutrikimų simptomus. Pacientams, kuriems pasireiškia naujų ar pasunkėjusių kvėpavimo sutrikimų simptomų, arba kai įtariama, jog pacientui išsivystė pneumonitas, Piqray vartojimą reikia nedelsiant nutraukti, o paciento būklę iširti dėl galimos pneumonito diagnozės. Ne infekcinės kilmės pneumonito diagnozės galimybę reikia apsvarstyti pacientams, kuriems pasireiškia nespecifinių kvėpavimo sutrikimų požymių ir simptomų, tokių kaip hipoksija, kosulys, dusulys arba atlikus radiologinį tyrimą aptinkami intersticiniai infiltratai, bei tiems pacientams, kuriems atlikus reikiamus tyrimus buvo atmetos infekcinės, navikinės ir kitos priežastys. Visiems pacientams, kuriems patvirtinama pneumonito diagnozė, gydymą Piqray reikia visam laikui nutraukti.

Viduriavimas arba kolitas

Reikia stebėti pacientus dėl viduriavimo ir kitų kolito simptomų, tokių kaip pilvo skausmas ir gleivės ar kraujas išmatose.

Gydymo Piqray metu buvo nustatyta stipraus viduriavimo su klinikinėmis pasekmėmis, tokiomis kaip dehidratacija ir ūminė inkstų pažeida, atvejų, o paskyrus atitinkamų priemonių šie reiškiniai išnyko. Gydymo Piqray metu viduriavimas pasireiškė 59,5 % pacientams (n = 169). 3-iojo laipsnio viduriavimas pasireiškė 7 % pacientų (n = 20), o 4-ojo laipsnio atvejų nebuvo nustatyta. Tarp tų pacientų, kuriems pasireiškė 2-ojo ar 3-iojo laipsnių viduriavimas (n = 76), laiko iki reiškinio pradžios mediana buvo 50 dienų (svyravo nuo 1 iki 954 dienų).

Piqray dozę mažinti prireikė 5,6 % pacientų, o 2,8 % pacientų dėl pasireiškusio viduriavimo nutraukė Piqray vartojimą. Iš 169 pacientų, kuriems pasireiškė viduriavimas, siekiant suvaldyti pasireiškusius simptomus, vaistinių preparatų nuo viduriavimo (pvz., loperamido) prireikė paskirti 64,5 % pacientų (109 iš 169).

Priklausomai nuo viduriavimo arba kolito stiprumo, gali reikėti mažinti Piqray dozę arba laikinai ar visam laikui nutraukti jo vartojimą, kaip nurodyta 4 lentelėje (žr. 4.2 skyrių).

Pacientams reikia nurodyti, kad tais atvejais, jeigu Piqray vartojimo metu pasireiškė viduriavimas ar kitų kolito simptomų, jie pradėtų vartoti vaistinių preparatų nuo viduriavimo, pradėtų gerti daugiau skysčių ir praneštų apie tai gydytojui. Kolito atvejais, jei kliniškai būtina, gali būti svarstoma dėl papildomo gydymo, pvz., steroidais.

Žandikaulio osteonekrozė

Reikia laikytis atsargumo priemonių, kai Piqray ir bisfosfonatai ar RANK ligando inhibitoriai (pvz., denozumabas) yra skiriami kartu arba vieni po kitų. Gydymo Piqray negalima pradėti skirti pacientams, kuriems po anksčiau skirto arba šiuo metu skiriamo gydymo bisfosfonatais ar denozumabu tęsiasi žandikaulio osteonekrozės požymiai. Pacientams reikia nurodyti, kad nedelsdami praneštų apie bet kokius gydymo Piqray metu pasireiškusius naujus ar pablogėjusius burnos ertmės sutrikimų simptomus (tokius kaip danties išklibimas, žandikaulio skausmas ar patinimas, negyjančios burnos opos ar išskyros iš jų).

Pacientams, kuriems pasireiškia žandikaulio osteonekrozė, reikia pradėti skirti įprastinį medikamentinį gydymą.

Simptomus sukelianti vidaus organų liga

Šio vaistinio preparato veiksmingumas ir saugumas pacientams, kuriems pasireiškia simptomus sukelianti vidaus organų liga, neištirti.

Natris

Kiekvienoje šio vaistinio preparato plėvele dengtoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistiniai preparatai, kurie gali didinti alpelisibo koncentraciją plazmoje

Krūties vėžio atsparumo baltymo (BCRP) inhibitoriai

Alpelisibas *in vitro* yra BCRP substratas. BCRP dalyvauja alpelisibo šalinimo su tulžimi ir sekrecijos žarnyne procesuose, todėl BCRP slopinimas kepenyse ir žarnyne eliminacijos procesų metu gali lemti padidėjusią sisteminę alpelisibo ekspoziciją. Todėl rekomenduojama laikytis atsargumo priemonių ir stebėti dėl toksinio poveikio pasireiškimo, kai alpelisibo skiriama kartu su BCRP inhibitoriais (pvz., eltrombopagu, lapatinibu, pantoprazolu).

Vaistiniai preparatai, kurie gali mažinti alpelisibo koncentraciją plazmoje

Skrandžio rūgštingumą mažinantys vaistiniai preparatai

Paskyrus H₂ receptorių blokatoriaus ranitidino kartu su vienkartinę 300 mg geriamojo alpelisibo doze, nedaug sumažėjo biologinis alpelisibo prieinamumas ir sumažėjo bendroji alpelisibo ekspozicija. Vaistinio preparato skiriant kartu su ranitidinu ir nedaug riebalų turinčiu nekaloringu maistu, AUC_{inf} rodmuo sumažėjo vidutiniškai 21 %, o C_{max} rodmuo – 36 %. Šių vaistinių preparatų skiriant nevalgius, ranitidino poveikis buvo didesnis, kai 30 % sumažėjo AUC_{inf} rodmuo ir 51 % sumažėjo C_{max} rodmuo, lyginant su šiais rodmenimis, nustatytais vaistinio preparato skiriant nevalgius ir kartu neskiriant ranitidino. Populiacijos farmakokinetikos duomenų analizė neparodė reikšmingos kartu vartojamų skrandžio rūgštingumą mažinančių vaistinių preparatų, įskaitant protonų siurblio inhibitorių, H₂ receptorių blokatorių ir antacidinių vaistinių preparatų, įtakos alpelisibo farmakokinetikai. Todėl alpelisibo galima skirti kartu su skrandžio rūgštingumą mažinančiais vaistiniais preparatais, jeigu alpelisibo vartojama iškart po valgio (žr. 4.2 skyrių).

CYP3A4 induktoriai

Vieną kartą per parą vartojant 600 mg rifampino (stipraus CYP3A4 induktoriaus) 7 dienas, o vėliau 8-ąją dieną kartu su vienkartinę 300 mg geriamojo alpelisibo doze, sveikų suaugusiųjų (N = 25) alpelisibo C_{max} ir AUC rodmuo sumažėjo atitinkamai 38 % ir 57 %. Paskyrus 600 mg rifampino dozę vieną kartą per parą 15 dienų kartu su 300 mg alpelisibo vieną kartą per parą nuo 8 iki 15 dienos, alpelisibo C_{max} pusiausvyrinė koncentracija sumažėjo 59 %, o AUC – 74 %.

Vartojant kartu su stipriais CYP3A4 induktoriais, sumažėja alpelisibo AUC rodmuo, o tai gali sumažinti alpelisibo veiksmingumą. Reikia vengti alpelisibo skirti kartu su stipriais CYP3A4 induktoriais (pvz., apalutamidu, karbamazepinu, enzalutamidu, mitotanu, fenitoinu, rifampinu, jonažolės preparatais) ir reikėtų apsvarstyti galimybę skirti kitą kartu vartojamą vaistinį preparatą, kuris neindukuotų CYP3A4 arba jis būtų minimalus.

Vaistiniai preparatai, kurių koncentracijas plazmoje gali keisti alpelisibo vartojimas

CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ir CYP2B6 substratai

Dozės nereikia koreguoti, kai Piqray skiriama kartu su CYP3A4 substratais (pvz., everolimuzu, midazolamu), CYP2C8 substratais (pvz., repaglinidu), CYP2C9 substratais (pvz., varfarinu), CYP2C19 substratais (pvz., omeprazolu). Nebuvo pastebėta reikšmingų everolimuzo ekspozicijos pokyčių, kai Piqray buvo skiriamas kartu su CYP2B6 substratais, tačiau dėl ribotų duomenų rezultatus reikia vertinti atsargiai (žr. 5.2 skyrių).

Vaistinių preparatų sąveikos tyrimo duomenimis, alpelisibo paskyrus kartu su jautriu CYP3A4 substratu everolimuzu, buvo nustatyta, kad nepasireiškia kliniškai reikšmingų farmakokinetikos sąveikų tarp alpelisibo ir CYP3A4 substratų (AUC rodmuo padidėjo 11,2 %). Nebuvo pastebėta everolimuzo ekspozicijos pokyčių, kai buvo skiriamos nuo 250 mg iki 300 mg alpelisibo dozės.

Sveikiems asmenims CYP2C9 substrato (S-varfarino) skiriant kartu su alpelisibu, S-varfarino AUC_{inf} ir C_{max} ekspozicijos rodmenys padidėjo atitinkamai 34 % ir 19 %, lyginant su šiais rodmenimis, kai S-varfarinas buvo skiriamas vienas, tai rodo, kad alpelisibas yra silpnas CYP2C9 inhibitorius.

Medžiagos, kurios yra nešiklių substratais

In vitro atlikti tyrimai parodė, kad alpelisibas (ir (arba) jo metabolitas BZG791) gali slopinti vaistinių preparatų nešiklių OAT3 ir žarnyno BCRP bei P-gp poveikį. Piqray reikia atsargiai skirti kartu su jautriais šių nešiklių substratais, kuriems būdingas siauras terapinio poveikio indeksas, kadangi Piqray vartojimas gali didinti šių substratų sisteminę ekspoziciją.

Hormoniniai kontraceptikai

Nebuvo atlikta klinikinių tyrimų, kurių metu būtų vertinama vaistinių preparatų sąveika tarp alpelisibo ir hormoninių kontraceptikų.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Piqray skirtas vartoti vyrams ir moterims po menopauzės. Šio vaistinio preparato negalima skirti nėščiosioms, galimai pastojusioms ar žindančioms moterims (žr. 4.1 skyrių).

Vaisingo amžiaus moterų bei vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterims reikia nurodyti, kad remiantis su gyvūnais atliktais tyrimais ir vaistinio preparato veikimo mechanizmu buvo nustatyta, jog alpelisibo vartojimas gali pakenkti besivystančiam vaisiui. Su žiurkėmis ir triušiais atliktų poveikio embrionų ir vaisių vystymuisi tyrimų duomenys parodė, kad alpelisibo skiriant per burną organogenezės metu pasireiškė toksinis poveikis embrionams ir vaisiams bei teratogeninis poveikis (žr. 5.3 skyrių).

Vaisingo amžiaus moterų, vartojančių Piqray, turi naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones (pvz., dvigubą barjerinį metodą) gydymosi Piqray metu ir dar bent 1 savaitę po Piqray vartojimo nutraukimo.

Pacientai vyrai, kurie turi lytinių santykių su nėščiomis, galimai pastojusiomis arba pastoti galinčiomis partnerėmis, lytinių santykių metu turi naudoti prezervatyvus viso gydymosi Piqray metu ir dar bent 1 savaitę po Piqray vartojimo nutraukimo.

Prašytume žiūrėti ir fulvestranto informacinių dokumentų 4.6 skyrių.

Nėštumas

Piqray nėra skirtas ir jo negalima vartoti moterims, kurios yra arba gali būti nėščios (žr. 4.1 skyrių).

Duomenų apie alpelisibo vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Piqray nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, kurios nevarato kontracepcijos priemonių.

Prieš pradėdant skirti gydymą Piqray vaisingo amžiaus moterims reikia atlikti nėštumo nustatymo testus ir sužinoti jų rezultatus.

Žindymas

Nežinoma, ar alpelisibo išsiskiria į motinos pieną arba į gyvūnų patelių pieną.

Kadangi gali pasireikšti sunkių nepageidaujamų reakcijų žindomam kūdikiui, moterims nerekomenduojama žindyti gydymosi metu ir dar bent 1 savaitę po paskutiniosios Piqray dozės vartojimo.

Vaisingumas

Klinikinių duomenų apie alpelisibo poveikį vaisingumui nėra. Remiantis su gyvūnais atliktų kartotinių dozių toksiškumo ir vaisingumo tyrimų duomenimis, alpelisibas gali pažeisti vyrų ir vaisingo amžiaus moterų vaisingumą (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Piqray gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Pacientams reikia nurodyti, kad atsargiai vairuotų ar valdytų mechanizmus tais atvejais, kai gydymosi metu jiems pasireiškia nuovargis ar neryškus matymas (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Saugumo savybės pagrįstos 284 pacientų duomenimis, kurie dvigubai koduoto, placebo kontroliuojamo, III fazės klinikinio tyrimo metu buvo priskirti Piqray ir fulvestranto vartojusiųjų grupei.

Dažniausiai pasireiškusios NRV (kurių dažnis > 20 % apibendrintais tiriamųjų asmenų, kuriems buvo nustatyta mutacija ar jos nenustatyta, populiacijoje duomenimis) buvo padidėjusi gliukozės koncentracija plazmoje (79,2 %), padidėjusi kreatinino koncentracija (67,6 %), viduriavimas (59,5 %), padidėjęs gama-gliutamilttransferazės aktyvumas (53,2 %), išbėrimas (51,8 %), sumažėjęs limfocitų kiekis (55,3 %), pykinimas (46,8 %), padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas (44,0 %), anemija (44,0 %), nuovargis (43,3 %), padidėjęs lipazės aktyvumas (42,6 %), sumažėjęs apetitas (35,9 %), stomatitas (30,3 %), vėmimas (28,5 %), sumažėjęs kūno svoris (27,8 %), hipokalcemija (27,8 %), sumažėjusi gliukozės koncentracija plazmoje (26,8 %), pailgėjęs dalinis aktyvintasis tromboplastino laikas (DATL) (22,2 %) ir alopecija (20,4 %).

Dažniausiai pasireiškusios 3-iojo ar 4-ojo laipsnių NRV (kurių dažnis ≥ 2 %) buvo padidėjusi gliukozės koncentracija plazmoje (39,1 %), išbėrimas (19,4 %), padidėjęs gama-gliutamilttransferazės aktyvumas (12,0 %), sumažėjęs limfocitų kiekis (9,2 %), viduriavimas (7,0 %), padidėjęs lipazės aktyvumas (7,0 %), hipokalcemija (6,3 %), nuovargis (5,6 %), sumažėjęs kūno svoris (5,3 %), anemija (4,6 %), hipertenzija (4,6 %), padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas (4,2 %), pykinimas (2,8 %), padidėjusi kreatinino koncentracija (2,8 %), stomatitas (2,5 %), hipokalcemija (2,1 %) ir gleivinių uždegimas (2,1 %).

Dažniausiai pasireiškusios NRV, dėl kurių prirėkė nutraukti gydymą, buvo hiperglikemija (6,3 %), išbėrimas (4,2 %), viduriavimas (2,8 %) ir nuovargis (2,5 %).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

III fazės klinikinio tyrimo metu ir po vaistinio preparato registracijos pasireiškusių NRV (7 lentelė) išvardytos pagal MedDRA klasifikacijos organų sistemų klases. Kiekvienoje organų sistemų klasėje NRV pateiktos pagal jų pasireiškimo dažnį, pirmiausia nurodant dažniausias reakcijas. Kiekvienoje dažnio grupėje NRV išvardytos mažėjančio sunkumo tvarka. Be to, kiekvienos nepageidaujamos reakcijos pasireiškimo dažnis nurodytas naudojant tokius apibūdinimus: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$); labai retas ($< 1/10\ 000$); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

7 lentelė. III fazės klinikinio tyrimo metu ir po vaistinio preparato registracijos pastebėtos NRV

Nepageidaujama reakcija į vaistinį preparatą	Bet kurio laipsnio (%)		3-iojo ar 4-ojo laipsnių (%)
Infekcijos ir infestacijos			
Šlapimo takų infekcija ¹	Labai dažnas	29 (10,2)	2 (0,7)*
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai			
Anemija	Labai dažnas	125 (44,0)	14 (4,9)*
Sumažėjęs limfocitų kiekis	Labai dažnas	157 (55,3)	26 (9,2)
Sumažėjęs trombocitų kiekis	Labai dažnas	43 (15,1)	4 (1,4) *
Imuninės sistemos sutrikimai			
Padidėjęs jautrumas ²	Dažnas	11 (3,9)	2 (0,7) *
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai			
Padidėjusi gliukozės koncentracija plazmoje	Labai dažnas	225 (79,2)	111 (39,1)
Sumažėjusi gliukozės koncentracija plazmoje	Labai dažnas	76 (26,8)	1 (0,4)
Sumažėjęs apetitas	Labai dažnas	102 (35,9)	2 (0,7)*
Hipokalemija	Labai dažnas	42 (14,8)	18 (6,3)
Hipokalcemija	Labai dažnas	79 (27,8)	6 (2,1)
Sumažėjusi magnio koncentracija	Labai dažnas	34 (12,0)	1 (0,4)
Dehidratacija	Dažnas	10 (3,5)	1 (0,4)*
Ketoacidozė ³	Nedažnas	2 (0,7)	2 (0,7)
Hiperglikeminis hiperosmolinis neketozinis sindromas (HHNKS)	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas
Psichikos sutrikimai			
Nemiga	Dažnas	22 (7,7)	
Nervų sistemos sutrikimai			
Galvos skausmas	Labai dažnas	55 (19,4)	2 (0,7)*
Dizgeuzija ⁴	Labai dažnas	44 (15,5)	1 (0,4)*
Akių sutrikimai			
Neryškus matymas	Dažnas	15 (5,3)	1 (0,4)*
Akių sausmė	Dažnas	10 (3,5)	
Kraujagyslių sutrikimai			
Hipertenzija	Dažnas	27 (9,5)	13 (4,6)
Limfedema	Dažnas	16 (5,6)	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai			
Pneumonitas ⁵	Dažnas	5 (1,8)	1 (0,4)*

Virškinimo trakto sutrikimai			
Viduriavimas	Labai dažnas	169 (59,5)	20 (7,0)*
Pykinimas	Labai dažnas	133 (46,8)	8 (2,8)*
Stomatitas ⁶	Labai dažnas	86 (30,3)	7 (2,5)*
Vėmimas	Labai dažnas	81 (28,5)	2 (0,7)*
Pilvo skausmas	Labai dažnas	50 (17,6)	4 (1,4)*
Dispepsija	Labai dažnas	33 (11,6)	
Dantų skausmas	Dažnas	13 (4,6)	1 (0,4)*
Gingivitas	Dažnas	11 (3,9)	1 (0,4)*
Dantenu skausmas	Dažnas	9 (3,2)	
Cheilitas	Dažnas	8 (2,8)	
Pankreatitas	Nedažnas	9 (3,2)	20 (7,0)*
Kolitas [#]	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai			
Išbėrimas ⁷	Labai dažnas	147 (51,8)	55 (19,4)*
Alopecija	Labai dažnas	58 (20,4)	
Niežulys	Labai dažnas	53 (18,7)	2 (0,7)*
Sausa oda ⁸	Labai dažnas	53 (18,7)	1 (0,4)*
Eritema ⁹	Dažnas	18 (6,3)	2 (0,7)*
Dermatitas ¹⁰	Dažnas	10 (3,5)	2 (0,7)*
Delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas	Dažnas	5 (1,8)	
Daugiaformė eritema	Dažnas	3 (1,1)	2 (0,7)*
Stevens-Johnson sindromas	Nedažnas	1 (0,4)	1 (0,4)*
Reakcija į vaistinių preparatų su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. <i>Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms; DRESS</i>) [#]	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas
Angioneurozinė edema [#]	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas	Dažnis nežinomas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai			
Raumenų spazmai	Dažnas	22 (7,7)	
Mialgija	Dažnas	19 (6,7)	1 (0,4)*
Žandikaulio osteonekrozė	Dažnas	16 (5,6)	5 (1,8)*
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai			
Ūminė inkstų pažeida	Dažnas	16 (5,6)	5 (1,8)
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai			
Nuovargis ¹¹	Labai dažnas	123 (43,3)	16 (5,6)*
Gleivinių uždegimas	Labai dažnas	56 (19,7)	6 (2,1)*
Periferinė edema	Labai dažnas	47 (16,5)	
Karščiavimas	Labai dažnas	45 (15,8)	2 (0,7)
Gleivinių sausumas ¹²	Labai dažnas	36 (12,7)	1 (0,4)
Edema ¹³	Dažnas	18 (6,3)	

Tyrimai			
Sumažėjęs kūno svoris	Labai dažnas	79 (27,8)	15 (5,3)*
Padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje	Labai dažnas	192 (67,6)	8 (2,8)*
Padidėjęs gama-gliutamiltransferazės aktyvumas	Labai dažnas	151 (53,2)	34 (12,0)
Padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas	Labai dažnas	125 (44,0)	12 (4,2)*
Padidėjęs lipazės aktyvumas	Labai dažnas	121 (42,6)	20 (7,0)
Pailgėjęs dalinis aktyvintasis tromboplastino laikas (DATL)	Labai dažnas	63 (22,2)	2 (0,7)
Sumažėjęs albumino kiekis	Labai dažnas	41 (14,4)	1 (0,4)
Padidėjęs glikozilinto hemoglobino rodmuo	Dažnas	8 (2,8)	0
*	Nenustatyta nė vieno 4-ojo laipsnio NRV atvejo.		
#	Nepageidaujamos reakcijos nustatytos po vaistinio preparato registracijos. Apie jas pranešta teikiant spontaniškus pranešimus, kai ne visada galima patikimai nustatyti pasireiškimo dažnį ar priežastinį ryšį su vaistinio preparato ekspozicija.		
1	Šlapimo takų infekcija: taip pat įskaitant vieną urosepsio atvejį.		
2	Padidėjęs jautrumas: taip pat įskaitant alerginį dermatitą.		
3	Ketoacidozė: taip pat įskaitant diabetinę ketoacidozę (žr. 4.4 skyrių).		
4	Dizgeuzija: taip pat įskaitant ageuziją, hipogeuziją.		
5	Pneumonitas: taip pat įskaitant intersticinę plaučių ligą.		
6	Stomatitas: taip pat įskaitant aftines opas ir burnos gleivinės išopėjimą.		
7	Išbėrimas: taip pat įskaitant makulopapulinį išbėrimą, makulinį išbėrimą, generalizuotą išbėrimą, papulinį išbėrimą, niežtintį išbėrimą.		
8	Sausa oda: taip pat įskaitant odos įtrūkimą, kserozę, kserodermą.		
9	Eritema: taip pat įskaitant generalizuotą eritemą.		
10	Dermatitas: taip pat įskaitant akneforminį dermatitą.		
11	Nuovargis: taip pat įskaitant asteniją.		
12	Gleivinių sausumas: taip pat įskaitant burnos sausumą, išorinių lytinių organų ir makšties sausumą.		
13	Edema: taip pat įskaitant veido patinimą, veido edemą, akių vokų edemą.		

Atrinktų NRV apibūdinimas

Hiperglikemija

Hiperglikemijos atvejų (kai GKPN rodmuo > 160 mg/dl) buvo nustatyta 190 pacientų (66,9 %); 2-ojo laipsnio (GKPN 160-250 mg/dl), 3-iojo laipsnio (GKPN > 250-500 mg/dl) ir 4-ojo laipsnio (GKPN > 500 mg/dl) reiškinių nustatyta atitinkamai 16,2 %, 33,8 % ir 4,6 % pacientų.

Remiantis pradiniais GKPN ir HbA1c rodmenimis, 56 % pacientų buvo nustatytas prediabetas (GKPN > 100-126 mg/dl [5,6-6,9 mmol/l] ir (arba) HbA1c 5,7-6,4 %), o 4,2 % pacientų buvo nustatytas diabetas (GKPN ≥ 126 mg/dl [≥ 7,0 mmol/l] ir (arba) HbA1c ≥ 6,5 %). 74,8 % pacientų, kuriems tyrimo pradžioje buvo nustatytas prediabetas, paskyrus gydymą alpelisibu pasireiškė hiperglikemija (bet kurio laipsnio). Tarp visų pacientų, kuriems pasireiškė ≥ 2-ojo laipsnio hiperglikemija (GKPN ≥ 160 mg/dl), laiko iki pirmojo reiškinio pasireiškimo trukmės mediana buvo 15 dienų (svyravo nuo 5 dienų iki 900 dienų) (remiantis laboratorinių tyrimų rodmenimis). ≥ 2-ojo laipsnio hiperglikemijos trukmės mediana buvo 10 dienų (95 % PI: 8-13 dienų). Pacientams, kuriems pasireiškė ≥ 2-ojo laipsnio hiperglikemija, laiko iki būklės pagerėjimo (bent vienu laipsniu nuo pirmojo reiškinio sunkumo) trukmės mediana buvo 8 dienos (95 % PI: 8-10 dienų). Visiems pacientams, kurie tęsė fulvestranto vartojimą po Piqray nutraukimo, GKPN rodmenys sumažėjo iki pradinių reikšmių (normalizavosi).

Dėl hiperglikemijos buvo paskirtas gydymas vaistiniais preparatais nuo diabeto (žr. 4.4 skyrių).

Išbėrimas

Išbėrimo atvejų (įskaitant makulopapulinį, makulinį, generalizuotą, papulinį ar niežtintį išbėrimą, dermatitą ir akneforminį dermatitą) buvo nustatyta 153 pacientams (53,9 %). Išbėrimas dažniausiai buvo nesunkus ar vidutinio sunkumo (1-ojo ar 2-ojo laipsnių) ir išnykdavo paskyrus atitinkamą gydymą, o kai kuriais atvejais išbėrimas pasireiškė kartu su niežėjimu ir odos sausumu. 2-ojo ir 3-iojo laipsnių išbėrimo atvejų buvo nustatyta atitinkamai 13,7 % ir 20,1 % pacientų, o laiko iki pirmojo reiškinio pasireiškimo trukmės mediana buvo 12 dienų (svyravo nuo 2 dienų iki 220 dienų).

Tarp tų pacientų, kuriems buvo paskirtas profilaktinis gydymas nuo išbėrimo, įskaitant antihistamininius vaistinius preparatus, išbėrimo atvejų buvo nustatyta rečiau bei bendrojoje tyrimo populiacijoje: 26,1 %, lyginant su 53,9 % (visų laipsnių), 11,4 %, lyginant su 20,1 % (3-iojo laipsnio), bei 3,4 %, lyginant su 4,2 % (išbėrimo, kai prirėikė visam laikui nutraukti gydymą Piqray, atvejų). Remiantis šia informacija, pradedant gydymą Piqray antihistamininių vaistinių preparatų galima paskirti profilaktiškai.

Toksinis poveikis virškinimo traktui (pykinimas, viduriavimas, vėmimas)

Viduriavimo, pykinimo ir vėmimo atvejų buvo nustatyta atitinkamai 59,5 %, 46,8 % ir 28,5 % pacientų (žr. 7 lentelę).

2-ojo ir 3-iojo laipsnių viduriavimo atvejų buvo nustatyta atitinkamai 19,7 % ir 7,0 % pacientų, o laiko iki \geq 2-ojo laipsnio viduriavimo pasireiškimo trukmės mediana buvo 50 dienų (svyravo nuo 1 dienos iki 954 dienų).

Gydymo Piqray metu buvo nustatyta sunkaus viduriavimo bei klinikinių jo pasekmių, tokių kaip dehidracija ir ūminė inkstų paųaida, atvejų, o šie reiškiniai išnyko paskyrus atitinkamas gydymo priemones (žr. 4 lentelę). Siekiant suvaldyti pasireiškusių simptomus, vaistinių preparatų nuo pykinimo (pvz., ondansetrono) ir vaistinių preparatų nuo viduriavimo (pvz., loperamido) buvo paskirta atitinkamai 28 pacientams iš 153 (17,6 %) ir 109 pacientams iš 169 (64,5 %).

ųandikaulio osteonekrozė (ųON)

ųON atvejų buvo nustatyta 5,6 % pacientų (16 iš 284) Piqray ir fulvestranto vartojusiųjų grupėje. Penkiolikai pacientų, kuriems pasireiškė ųON, kartu vartojo ir bisfosfonatų (pvz., zoledrono rūgšties) arba RANK ligando inhibitorių (pvz., denozumabo). Taigi, Piqray ir bisfosfonatų arba RANK ligando inhibitorių vartojantiems pacientams negalima atmesti padidėjusios ųON išsivystymo rizikos.

Senyvi asmenys

\geq 65 metų pacientams, kuriems buvo skirtas gydymas alpelisibu ir fulvestrantu, nustatytas didesnis 3-4-ojo laipsnių hiperglikemijos (45,3 %) atvejų pasireiškimo dažnis, lyginant su $<$ 65 metų pacientų grupe (33,5 %), tuo tarpu $<$ 75 metų pacientams 3-4-ojo laipsnių hiperglikemijos pasireiškimo dažnis buvo 36 %, lyginant su 55,9 % dažniu \geq 75 metų pacientams.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos prieųiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Su vaistinio preparato perdozavimu susijusios nepageidaujamos reakcijos atitiko žinomas Piqray saugumo savybes ir pasireiškė kaip hiperglikemija, pykinimas, astenija bei išbėrimas.

Valdymas

Visais perdozavimo atvejais prireikus reikia paskirti bendrųjų simptominio ir palaikomojo gydymo priemonių. Piqray priešnuodis nežinomas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antinavikiniai vaistiniai preparatai, kiti antinavikiniai preparatai, ATC kodas – L01 EM03.

Veikimo mechanizmas

Alpelisibas yra α -specifinis I klasės fosfatidilinozitol-3-kinazės (PI3K α) inhibitorius. *In vitro* ir *in vivo* modeliuose nustatyta, kad aktyvinančios mutacijos gene, kuris koduoja katalizuojantį PI3K α -subvienetą (PIK3CA), lemia PI3K α ir AKT signalų perdavimo mechanizmo suaktyvinimą, ląstelių transformaciją bei navikų atsiradimą.

Tyrimų su krūties vėžio ląstelių linijomis metu nustatyta, kad alpelisibas slopina PI3K taikinių (įskaitant AKT) fosforilinimą bei pasižymi poveikiu prieš ląstelių linijas, turinčias PIK3CA mutaciją.

In vivo atliktų tyrimų duomenimis, alpelisibas slopino PI3K/AKT signalų perdavimo mechanizmą ir sulėtino navikų augimą ksenotransplantatų modeliuose, įskaitant ir krūties vėžio modelius.

Nustatyta, kad gydymo alpelisibu metu pasireiškiantis PI3K slopinimas didina estrogenų receptorių (ER) transkripciją krūties vėžio ląstelėse. Ksenotransplantatų modeliuose, išskirtuose iš ER-teigiamo krūties vėžio ląstelių su PIK3CA mutacija linijų, buvo nustatyta, kad alpelisibo ir fulvestranto derinys pasižymi stipresniu antinavikiniu poveikiu, lyginant su kiekvieno atskiro vaistinio preparato poveikiu.

PI3K/AKT signalų perdavimo mechanizmas atsakingas už gliukozės homeostazę, todėl hiperglikemija yra tikėtina tikslinė PI3K slopinimo sukeliama nepageidaujama reakcija.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Piqray poveikis buvo įvertintas atlikus pagrindžiamąjį III fazės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotą, placebo kontroliuojamą tyrimą, kai alpelisibo derinio su fulvestrantu buvo skiriama moterims po menopauzės ir vyrams, kuriems buvo nustatytas HR-teigiamas, HER2-neigiamas, išplitęs (vietiškai ar regioniškai recidyvavęs ar metastazavęs) krūties vėžys ir kuriems liga progresavo ar atsinaujino skiriant gydymo schemą su aromatazės inhibitoriumi (kartu su CDK4/6 deriniu ar be jo) arba po anksčiau skirto tokio gydymo.

Į dvi tyrimo kohortas buvo įtraukti iš viso 572 pacientai. Vieną kohortą sudarė krūties vėžiu sergantys pacientai, kuriems nustatyta PIK3CA mutacija, o kitą kohortą sudarė pacientai be PIK3CA mutacijos. Pacientai atsitiktine tvarka santykiu 1:1 buvo suskirstyti į grupes ir jiems buvo paskirta vartoti arba 300 mg alpelisibo dozė kartu su fulvestrantu, arba placebo su fulvestrantu. Randomizacija buvo stratifikuojama pagal metastazių nustatymą plaučiuose ir (arba) kepenyse bei pagal anksčiau skirtą gydymą CDK4/6 inhibitoriumi (-iais).

Pacientų kohortoje, kuriems nustatyta PIK3CA mutacija, 169 pacientams, kuriems nustatyta viena ar kelios PIK3CA mutacijos (C420R, E542K, E545A, E545D [tik 1635G>T], E545G, E545K, Q546E, Q546R, H1047L, H1047R ar H1047Y), atsitiktine tvarka buvo paskirta vartoti alpelisibo derinio su fulvestrantu, o 172 pacientams – placebo su fulvestrantu. Pastarojoje kohortoje 170 pacientų (49,9 %) nustatyta metastazių plaučiuose ar kepenyse, o 20 pacientų (5,9 %) anksčiau buvo skirtas gydymas CDK4/6 inhibitoriumi.

Pacientų amžiaus mediana buvo 63 metai (svyravo nuo 25 metų iki 92 metų). 44,9 % pacientų buvo 65 metų ar vyresni ir \leq 85 metų amžiaus. Tarp įtrauktų pacientų buvo baltodžių (66,3 %), azijiečių (21,7 %) ir juodaodžių ar afrikiečių kilmės amerikiečių (1,2 %). Į tiriamąją populiaciją buvo įtrauktas vienas vyras, kuriam buvo nustatyta PIK3CA mutacija bei kuriam buvo skirtas gydymas alpelisibu ir fulvestrantu. Atitinkamai 66,0 % ir 33,4 % tiriamųjų asmenų funkcinės būklės įvertinimas pagal ECOG skalę buvo 0 arba 1 balas.

97,7 % pacientų anksčiau buvo skirta endokrininė terapija. 67,7 % tiriamųjų asmenų paskutinioji gydymo schema, skirta prieš įtraukiant į klinikinį tyrimą, buvo endokrininė terapija. Letrozolas ir anastrozolas buvo dažniausiai skiriami endokrininės terapijos vaistiniai preparatai. Prieš įtraukiant į tyrimą skirtos paskutiniosios endokrininės terapijos schema 47,8 % tiriamųjų asmenų buvo skirta gydomaisiais tikslais, o 51,9 % tiriamųjų asmenų ji buvo skirta adjuvantiniam gydymui. Iš viso 85,6 % pacientų buvo nustatyta endokrininei terapijai atspari liga; pirminis atsparumas endokrininei terapijai (*de novo* atsparumas) buvo nustatytas 13,2 % pacientų, o antrinis atsparumas endokrininei terapijai (po pradinio atsako pasireiškęs recidyvas ar ligos progresavimas) nustatytas 72,4 % pacientų.

Demografiniai pacientų duomenys ir pradinės ligos ypatybės, funkcinė būklė pagal ECOG skalę, naviko keliama našta bei anksčiau skirtas antinavikinis gydymas buvo panašūs tarp abiejų tiriamųjų grupių.

Atsitiktinai paskirto tiriamojo vaistinio preparato vartojimo laikotarpiu 300 mg alpelisibo dozė arba placebo buvo skiriami per burną kartą per parą nepertraukiamai. Gydymo laikotarpiu 500 mg fulvestranto dozė buvo leidžiama į raumenis 1-ojo ciklo 1-ąją ir 15-ąją dienomis, o vėliau 1-ąją kiekvieno 28 dienų trukmės ciklo dieną (vaistinio preparato skyrimo paklaida \pm 3 dienos).

Klinikinio tyrimo laikotarpiu arba pasireiškus ligos progresavimui pacientams nebuvo leidžiama keisti gydymo iš placebo į alpelisibo vartojimą.

Pagrindinė tyrimo vertinamoji baigtis buvo pacientų, kuriems buvo nustatyta PIK3CA mutacija, išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP), nustatytas pagal Solidinių navikų atsako vertinimo kriterijų 1.1 versiją (angl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours – RECIST v1.1*), atsižvelgiant į tyrėjų vertinimus. Svarbiausioji antrinė vertinamoji baigtis buvo pacientų, kuriems nustatyta PIK3CA mutacija, bendrasis išgyvenamumas (BI).

Kitos antrinės vertinamosios baigtys buvo IBLP rodmeniu pacientams be PIK3CA mutacijos, BI rodmeniu pacientams be PIK3CA mutacijos.

Pirminė efektyvumo analizė

Atlikus galutinę IBLP rodmenų analizę (pabaigos data 2018 m. birželio 12 d.), tyrimas pasiekė savo pagrindinį tikslą, kuris parodė statistiškai reikšmingai geresnį IBLP rodmenį pacientų kohortoje, kuriems nustatyta PIK3CA mutacija ir kuriems buvo skirta alpelisibo su fulvestrantu, lyginant su vartojusiais placebo su fulvestrantu, ir šiems pacientams nustatyta apytiksliai 35 % sumažėjusi ligos progresavimo bei mirtingumo santykinė rizika alpelisibo su fulvestrantu vartojusiųjų grupėje (žr. 8 lentelę).

8 lentelė. Tyrimo C2301 pirminė efektyvumo analizė – veiksmingumo rezultatų santrauka remiantis RECIST (FAS, pacientų su PIK3CA mutacija kohorta). Duomenys sukaupti iki 2018 m. birželio 12 d.

	Piqray + fulvestrantas (n = 169)	Placebas + fulvestrantas (n = 172)
Išgyvenamumo be ligos progresavimo (IBLP) mediana (mėn., 95 % PI)		
Tyrėjo radiologinis įvertinimas [#]		
Pacientų su PIK3CA mutacija kohorta (N = 341)	11,0 (7,5 iki 14,5)	5,7 (3,7 iki 7,4)
Rizikos santykis (95 % PI)	0,65 (0,50 iki 0,85)	
p reikšmė ^a	0,00065	
Koduoto nepriklausomo duomenų peržiūros komiteto įvertinimas ^{*#}		
Pacientų su PIK3CA mutacija kohorta (N = 173)	11,1 (7,3 iki 16,8)	3,7 (2,1 iki 5,6)
Rizikos santykis (95 % PI)	0,48 (0,32 iki 0,71)	
p reikšmė	N/T	
PI – pasikliautinis intervalas; N – pacientų skaičius; N/T – netaikoma. ^a p reikšmė apskaičiuota atlikus vienakryptį stratifikuotą <i>log-rank</i> testą. [#] Pagal RECIST 1.1 [*] Remiantis 50 % atrinktu auditu pagrįstu būdu.		

Pacientų kohortoje, kuriems nustatyta PIK3CA mutacija, tyrėjų vertinimu nustatyto IBLP rodmens analizės rezultatai pacientų pogrupiuose, sudarytuose pagal atsitiktinės atrankos stratifikavimo veiksmius, parodė iš esmės nuoseklų gydymo poveikį (veiksmingesnį alpelisibo vartojusiųjų grupėje), nepriklausomai nuo anksčiau skirto gydymo metastazių plaučiuose ar kepenyse buvimo ar jų nebuvimo.

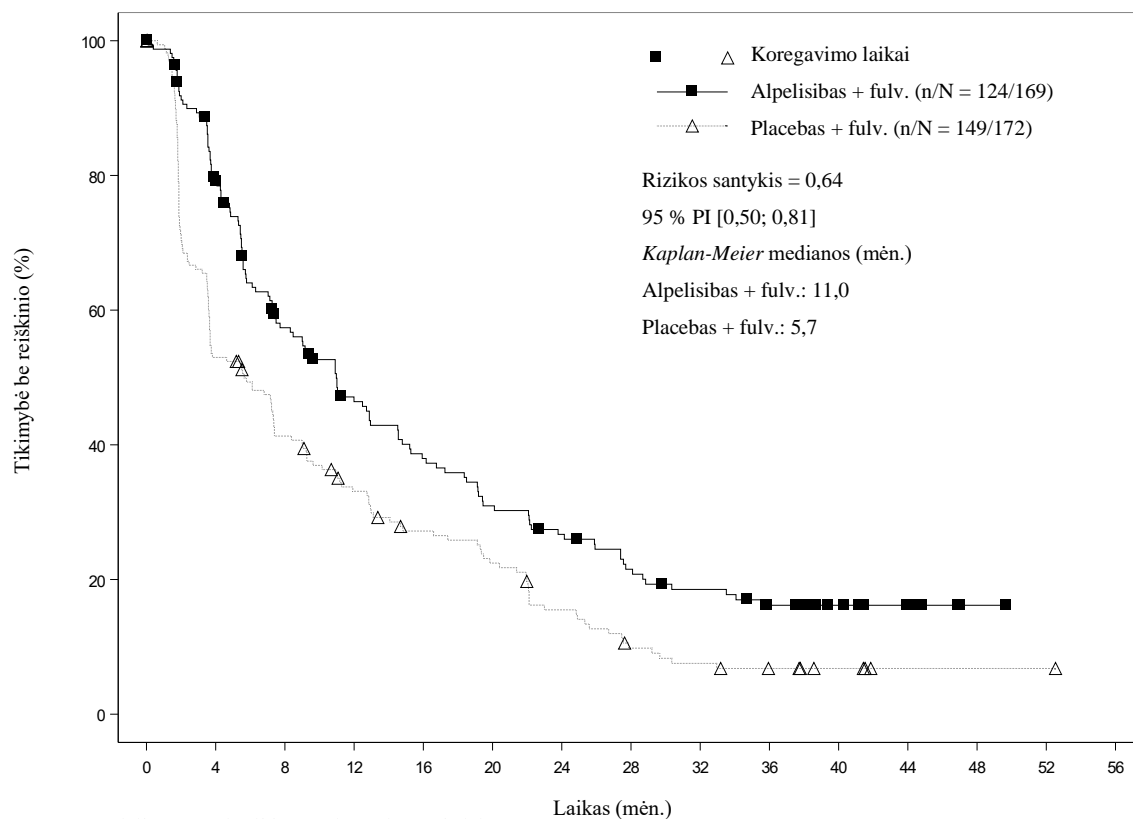
Tarp 20 pacientų, kuriems anksčiau buvo skirtas gydymas CDK4/6 inhibitoriumi, nustatytas IBLP rodmens rizikos santykis (RS) buvo 0,48 (95 % PI: 0,17; 1,36); IBLP rodmens mediana buvo 1,8 mėnesio (95 % PI: 1,7; 3,6) placebo ir fulvestranto vartojusiųjų grupėje ir 5,5 mėnesio (95 % PI: 1,6; 16,8) alpelisibo ir fulvestranto vartojusiųjų grupėje.

Analizuojant iki 2018 m. birželio 12 d. surinktus duomenis nustatyta, kad IBLP rodmens analizės rezultatai pacientų pogrupiuose, kurie buvo atsparūs endokrininei terapijai (RS = 0,64; 95 % PI: 0,49; 0,85; n = 292) arba kurie buvo jautrūs endokrininei terapijai (RS = 0,87; 95 % PI: 0,35; 2,17; n = 39), rodo veiksmingesnį poveikį alpelisibo ir fulvestranto vartojusiųjų grupėje. Pacientų, kurie buvo jautrūs endokrininei terapijai ir kuriems buvo nustatyta PIK3CA mutacija, skaičius buvo nedidelis (n = 39), todėl gautus rezultatus reikia vertinti atsargiai.

Analizuojant iki 2018 m. birželio 12 d. surinktus duomenis nustatyta, kad bendrojo atsako dažnis pacientams, kuriems tyrimo pradžioje buvo išmatuojama liga, buvo 35,7 % (95 % PI: 27,4; 44,7) alpelisibo ir fulvestranto vartojusiųjų grupėje bei 16,2 % (95 % PI: 10,4; 23,5) placebo ir fulvestranto vartojusiųjų grupėje.

Tuo metu, kai buvo pateikta galutinė BI analizė (duomenų rinkimo pabaigos data – 2020 m. balandžio 23 d.), buvo atlikta IBLP rodmens aprašomoji tolesnio veiksmingumo analizė. Vidutinė trukmė nuo atsitiktinės atrankos iki duomenų rinkimo nutraukimo buvo maždaug 42 mėnesiai, todėl pateikti IBLP rodmens rezultatai atitiko pirminės IBLP rodmens analizės rezultatus. Apskaičiuota, kad gydant alpelisibu ir fulvestrantu, ligos progresavimo arba mirties rizika sumažėjo 36 % (RS = 0,64; 95 % PI: 0,50; 0,81) (1 pav.).

1 pav. Tyrimas C2301 - *Kaplan-Meier* kreivė rodanti IBLP rodmenį vienam tyrėjo vertinimui (FAS, pacientų su PIK3CA mutacija kohortoje): atnaujinta vertinant iki 2020 m. balandžio 23 d. surinktus duomenis

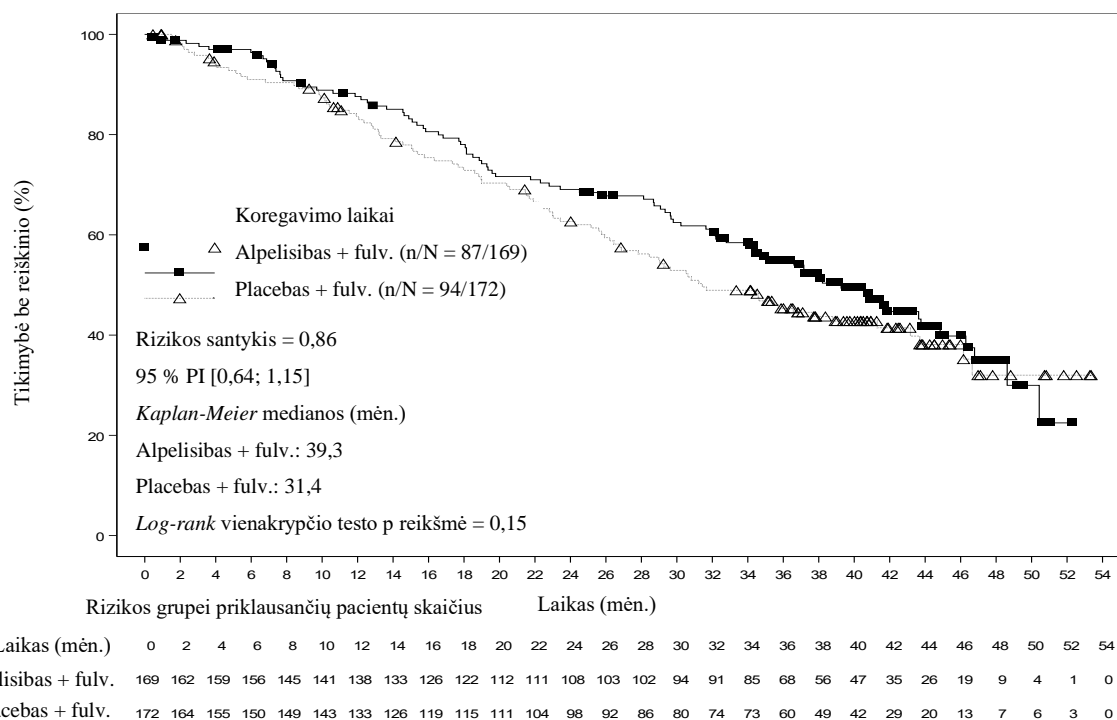


Laikas (mėn.)	Rizikos grupei priklausantių pacientų skaičius														
	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56
Alpelisibas + fulv.	169	123	85	66	54	44	37	29	24	18	12	6	1	0	0
Placebas + fulv.	172	89	67	51	40	33	22	13	10	7	4	1	1	1	0

Galutinė bendro išgyvenamumo analizė

Atliekant galutinę BI analizę, tyrimas neatitiko svarbiausiojo antrinio vertinamojo tikslo. Vertinant iki 2020 m. balandžio 23 d. surinktus duomenis, iš viso buvo gauta pranešimų apie 87 (51,5 %) mirties atvejus alpelisibo ir fulvestranto vartojusiųjų grupėje ir 94 (54,7 %) mirties atvejus placebo ir fulvestranto vartojusiųjų grupėje. RS buvo 0,86 (95 % PI: 0,64; 1,15; $p = 0,15$, vienakryptis), o iš anksto nustatyta O'Brieno ir Flemingo efektyvumo riba $p \leq 0,0161$ nebuvo peržengta. BI mediana buvo 39,3 mėnesio (95 % PI: 34,1; 44,9) alpelisibo ir fulvestranto vartojusiųjų grupėje ir 31,4 mėnesio (95 % PI: 26,8; 41,3) placebo ir fulvestranto vartojusiųjų grupėje (2 pav.).

2 pav. Tyrimo C2301 pagrindinė antrinė analizė – Kaplan-Meier kreivė, rodanti BI (FAS, pacientų su PIK3CA mutacija kohortoje) vertinant iki 2020 m. balandžio 23 d. surinktus duomenis



Pacientų, kuriems anksčiau buvo skirtas CDK4/6i gydymas ($n = 20$), BI mediana alpelisibo ir fulvestranto vartojusiųjų grupėje buvo 29,8 mėnesio (95 % PI: 6,7; 38,2) lyginant su 12,9 mėnesio (95 % PI: 2,5; 34,6) placebo ir fulvestranto vartojusiųjų grupėje (RS = 0,67; 95 % PI: 0,21; 2,18).

Pacientų, kuriems nebuvo nustatyta PIK3CA mutacija, kohorta

Nebuvo nustatyta teigiamo poveikio IBLP rodmeniui tiems pacientams, kurių navikų audiniuose nebuvo aptikta PIK3CA mutacijos.

Pacientai, anksčiau vartoję fulvestranto klinikinio tyrimo CBYL719X2102 metu

Į šį pagrindžiamąjį tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, kurie anksčiau vartojo fulvestranto. I fazės CBYL719X2101 tyrimo duomenimis, 39 tiriamieji asmenys nurodė, kad anksčiau buvo vartoję fulvestranto. Tarp jų 21 tiriamajam asmeniui, kuriam prieš pradėdant tyrimą buvo nustatyta PIK3CA mutaciją ir išmatuojama liga, geriausias bendrasis atsakas į gydymą alpelisibo ir fulvestranto deriniu buvo toks: dalinis atsakas nustatytas 7 asmenims, stabili ligos eiga – 11 asmenų, o progresuojanti liga – 2 asmenims. Taigi, šio gydymo veiksmingumo įrodymų pacientams, kurie anksčiau vartojo fulvestranto, nenustatyta, kadangi šiuo metu duomenų nepakanka (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Piqray tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis krūties vėžio indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Alpelisibo farmakokinetinės savybės buvo iširtos pacientams skiriant geriamojo vaistinio preparato nuo 30 mg iki 450 mg per parą dozes. Sveikiems tiriamiesiems asmenims per burną buvo skiriamos vienkartinės dozės nuo 300 mg iki 400 mg. Vaistinio preparato farmakokinetinės savybės onkologinėmis ligomis sergantiems pacientams ir sveikiems tiriamiesiems asmenims buvo panašios.

Absorbicija

Alpelisibo skiriant per burną, laiko iki didžiausios koncentracijos plazmoje susidarymo mediana (T_{max}) svyravo 2,0-4,0 valandų ribose, nepriklausomai nuo skirtos dozės, vartojimo laiko arba schemos. Remiantis absorbcijos duomenų modeliais apskaičiuota, kad vaistinio preparato biologinis prieinamumas yra labai didelis (> 99 %), kai vaistinio preparato vartojama pavalgis, tačiau kiek mažesnis vaistinio preparato vartojant nevalgį (~68,7 % skiriant 300 mg dozę). Tikėtina, kad alpelisibo skiriant kasdien jo pusiausvyrinė apykaita plazmoje daugeliui pacientų nusistovi 3-iąją dieną nuo gydymo pradžios.

Maisto įtaka

Alpelisibo absorbciją įtakoja maistas. Sveikiems tiriamiesiems asmenims paskyrus vienkartinę 300 mg alpelisibo dozę per burną buvo nustatyta, kad vartojant su labai riebiu kaloringu maistu (985 kalorijų su 58,1 g riebalų) AUC_{inf} rodmuo padidėjo 73 %, o C_{max} rodmuo padidėjo 84 %, vartojant su nedaug riebalų turinčiu nekaloringu maistu (334 kalorijų su 8,7 g riebalų) AUC_{inf} rodmuo padidėjo 77 %, o C_{max} rodmuo padidėjo 145 %, lyginant su šiais rodmenimis, nustatytais vaistinio preparato vartojant nevalgį. Nebuvo nustatyta reikšmingų AUC_{inf} rodmenų skirtumų tarp grupių, kai vaistinio preparato buvo vartojama su nedaug riebalų turinčiu nekaloringu maistu ir su labai riebiu kaloringu maistu; šio rodmens geometrinių vidurkių santykis buvo 0,978 (PI: 0,876; 1,09), ir tai rodo, jog nei riebalų kiekis, nei bendrasis suvartotų kalorijų kiekis neturi reikšmingos įtakos vaistinio preparato absorbcijai. Pavalgis išsiskiria tulžis bei didėja vaistinio preparato tirpumas virškinimo trakto tulžyje, ir tuo būtų galima paaiškinti maisto įtaką. Taigi, Piqray reikia vartoti iškart po valgio kiekvieną dieną maždaug tuo pačiu laiku.

Pasiskirstymas

Alpelisibas vidutiniškai stipriai jungiasi prie plazmos baltymų, ir jo laisvoji frakcija sudaro 10,8 %, nepriklausomai nuo koncentracijos. Alpelisibas vienodai pasiskirsto tarp eritrocitų ir plazmos, o jo pasiskirstymo kraujyje ir plazmoje santykio vidurkis *in vivo* yra 1,03. Kadangi alpelisibas yra žmogaus vaistinių preparatų šalinimo nešiklių substratas, nesitikima, kad vaistinis preparatas prasiskverbtų pro žmonių hematoencefalinį barjerą. Alpelisibo pasiskirstymo tūris pusiausvyrinės apykaitos sąlygomis (V_{ss}/F) yra apytiksliai 114 litrų (variantiškumo tarp asmenų koeficientas CV % yra 49 %).

Biotransformacija

In vitro atliktų tyrimų duomenys rodo, kad svarbiausias metabolizmo mechanizmas yra hidrolizės metabolito BZG791 susidarymas vykstant cheminei ir fermentinei amido grupės hidrolizei; metabolizme dalyvauja CYP3A4 izofermentas tarpininkaujamas hidroksilinimo. Alpelisibo hidrolizė vyksta sistemiškai tiek dėl cheminio medžiagos irimo, tiek ir vykstant fermentinei hidrolizei dalyvaujant visuotinai ekspresuojamiems didelio pajėgumo fermentams (esterazėms, amidazėms, cholinesterazėms), neapsiribojant tik kepenimis. Dėl CYP3A4 poveikio susidarantys metabolitai ir gliukuronidai sudarė ~15 % suvartotos dozės kiekio; o BZG791 metabolitas sudarė ~40-45 % suvartotos dozės kiekio. Likusi vaistinio preparato dozės dalis, kuri buvo nustatyta kaip nepakitęs alpelisibas šlapime ir išmatose buvo taip pat pašalinta nepakitusio arba neabsorbuoto alpelisibo pavidalu.

Eliminacija

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analizės duomenimis, alpelisibui būdingas nedidelis klirensas, lygus 9,2 l/val. (CV % yra 21 %), kai vaistinio preparato buvo vartojama valgio metu. Skiriant 300 mg vaistinio preparato dozę kartą per parą ir nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai, tiriamojoje populiacijoje nustatytas pusinės eliminacijos laikas, nepriklausomai nuo dozės ir vartojimo laiko, buvo 8-9 valandos.

Žmogaus masės-balanso tyrimo duomenimis, vaistinio preparato skiriant per burną alpelisibas ir jo metabolitai pirmiausia buvo rasti išmatose (81,0 %), kaip alpelisibas arba vaistinis preparatas buvo metabolizuojamas kaip BZG791 metabolitas. Šalinimas su šlapimu buvo nereikšmingas (13,5 %), ir šiuo būdu buvo šalinamas nepakitęs alpelisibas (2 %). Paskyrus vienkartinę [¹⁴C]-žymėto alpelisibo dozę per burną, 94,5 % bendrosios suvartotos radioaktyviosios dozės buvo pašalinama per 8 dienas.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Nustatyta, kad vaistinio preparato farmakokinetika yra tiesinė, priklausanti nuo dozės ir vartojimo laiko (kai valgio metu buvo skiriamos nuo 30 mg iki 450 mg dozės). Skiriant kartotines dozes nustatyta, kad alpelisibo ekspozicija (AUC) pusiausvyrinės apykaitos sąlygomis yra tik nedaug didesnė nei ekspozicija po vienkartinės dozės vartojimo, o vaistinio preparato skiriant kasdien nustatytas vidutinis akumuliacijos santykis yra 1,3-1,5.

Metabolinė sąveika

CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ir CYP2B6 substratai

Vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos tyrimo duomenimis, paskyrus kartotines 300 mg alpelisibo dozes kartu su vienetine jautrių CYP3A4 (midazolamo), CYP2C8 (repaglinido), CYP2C9 (varfarino), CYP2C19 (omeprazolo) ir CYP2B6 (bupropiono) substratų doze, kaip kokteilį, buvo nustatyta, kad nepasireiškia kliniškai reikšmingų farmakokinetikos sąveikų. Dėl mažos duomenų imties apie CYP2B6 substratą (bupropioną), informacija turi būti vertinama atsargiai.

Sveikiems asmenims CYP2C9 substrato (S-varfarino) skiriant kartu su 300 mg alpelisibo doze pusiausvyrinės apykaitos sąlygomis, S-varfarino AUC_{inf} ir C_{max} ekspozicijos rodmenys padidėjo atitinkamai 34 % ir 19 %, lyginant su šiais rodmenimis, kai S-varfarinas buvo skiriamas vienas. Tai rodo, kad alpelisibas yra silpnas CYP2C9 inhibitorius.

Vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos su jautriu CYP3A4 ir P-gp substratu everolimuzu tyrimo duomenimis, pacientų, sergančių pažengusiais solidiniais navikais, AUC rodmuo padidėjo 11,2 %. Kliniškai reikšmingų pokyčių dėl vaistinio preparato sąveikos su CYP3A4 substratais nesitikima.

CYP3A4 induktoriai

Vaistinių preparatų sąveikos tyrimo duomenimis, kartu paskyrus alpelisibo ir rifampino, stipriaus CYP3A4 induktoriaus, buvo nustatyta, kad pasireiškia kliniškai reikšminga farmakokinetikos sąveika tarp alpelisibo ir CYP3A4 induktorių (žr. 4.5 skyrių).

Sąveika dėl poveikio nešikliams

Remiantis *in vitro* atliktų tyrimų duomenimis negalima atmesti, kad terapines vaistinio preparato dozes vartojantiems pacientams alpelisibas (ir (arba) jo metabolitas BZG791) gali slopinti inkstų organinių anijonų nešiklį OAT3.

Nustatyta, kad alpelisibui *in vitro* būdingas tik silpnas slopinamais poveikis visuotinai ekspresuojamiems vaistinių preparatų šalinimo nešikliams (P-gp, BCRP, MRP2, BSEP), tirpinių šalinimo nešikliams kepenų ląstelėse (OATP1B1, OATP1B3, OCT1) ir tirpinių šalinimo nešikliams inkstuose (OAT1, OCT2, MATE1, MATE2K). Kadangi nesujungto vaistinio preparato sisteminės koncentracijos pusiausvyrinės apykaitos sąlygomis (arba koncentracijos kepenų ląstelėse), susidarančios vartojant tiek terapinę dozę, tiek ir didžiausią toleruojamą dozę, yra reikšmingai mažesnės nei eksperimentų metu nustatytos nesujungtos medžiagos slopinamojo poveikio konstantos arba IC₅₀, tai toks slopinamasis poveikis neturės klinikinės reikšmės. Kadangi žarnų spindyje susidaro didelė alpelisibo koncentracija, žarnyno nešiklių P-gp ir BCRP įtakos visiškai atmesti negalima.

Ypatingosios populiacijos

Amžiaus, kūno svorio ir lyties įtaka

Remiantis populiacijos farmakokinetikos duomenų analize nustatyta, jog amžius, kūno svoris ar lytis neturi kliniškai reikšmingos įtakos sisteminei alpelisibo ekspozicijai, kad reiktų koreguoti Piqray dozę.

Vaikų populiacija (jaunesni kaip 18 metų)

Piqray farmakokinetinės savybės 0-18 metų amžiaus vaikams neištirtos. Duomenų nėra.

Senyvi asmenys (65 metų ar vyresni)

III fazės klinikinio tyrimo metu iš 284 pacientų, kuriems buvo skirta Piqray (alpelisibo su fulvestrantu vartojusiųjų grupėje), 117 pacientų buvo ≥ 65 metų amžiaus, o 34 pacientai buvo nuo 75 metų iki 87 metų amžiaus. Nebuvo nustatyta esminių Piqray ekspozicijos skirtumų tarp šių pacientų ir jaunesnių pacientų (žr. 4.2 skyrių).

Rasės ar etninės grupės įtaka

Remiantis populiacijos farmakokinetikos duomenų analize ir I fazės tyrimo su vėžiu sirgusiais pacientais japonais metu gautų farmakokinetikos duomenų analize nustatyta, jog etninė grupė neturi kliniškai reikšmingos įtakos sisteminei Piqray ekspozicijai.

Skiriant vienkartinę Piqray dozę ir kartotines dozes kasdien bei analizuojant farmakokinetikos rodiklius, neatsižvelgiant į pasiskirstymo terpes, nustatyta, jog šie rodikliai pacientams japonams buvo labai panašūs į nustatytuosius baltaodžių pacientų populiacijoje.

Inkstų veiklos sutrikimas

Atlikta populiacijos farmakokinetikos duomenų analizė, į kurią įtraukti 117 pacientų su normalia inkstų funkcija (apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis [aGFG] ≥ 90 ml/min./1,73 m² / kreatinino klirensas [KrKl] ≥ 90 ml/min.), 108 pacientų su nesunkiu inkstų veiklos sutrikimu (aGFG nuo 60 ml/min./1,73 m² iki < 90 ml/min./1,73 m²/ KrKl nuo 60 ml/min. iki < 90 ml/min.) ir 45 pacientų su vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimu (aGFG nuo 30 ml/min./1,73 m² iki < 60 ml/min./1,73 m²) duomenys. Šios analizės metu nustatyta, kad nesunkus ir vidutinio sunkumo inkstų veiklos sutrikimas neturi įtakos alpelisibo ekspozicijai (žr. 4.2 skyrių).

Kepenų veiklos sutrikimas

Remiantis farmakokinetikos savybių tyrimo su pacientais, kuriems buvo sutrikusi kepenų veikla, duomenimis nustatyta, jog vidutinio sunkumo ir sunkus kepenų veiklos sutrikimas turi tik nereikšmingos įtakos alpelisibo ekspozicijai (žr. 4.2 skyrių). Pacientams, kuriems buvo sunkus kepenų veiklos sutrikimas, vidutinė alpelisibo ekspozicija padidėjo 1,26 karto (geometrinių vidurkių santykis: C_{max} rodmeniui lygus 1,00; AUC_{last}/AUC_{inf} rodmeniui lygus 1,26).

Atlikta populiacijos farmakokinetikos duomenų analizė, į kurią įtraukti 230 pacientų su normalia kepenų funkcija ir 41 pacientas su nesunkiu kepenų veiklos sutrikimu duomenys; į šią analizę nebuvo įtraukti pacientai, kuriems buvo vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimas. Analizės rezultatai pagrindė anksčiau minėto specifinio pacientų su sutrikusia kepenų veikla tyrimo duomenis, kad nesunkus ir vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimas neturi įtakos alpelisibo ekspozicijai (žr. 4.2 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Farmakologinis saugumas ir kartotinių dozių toksiškumas

Dauguma pastebėtų alpelisibo sukeltų poveikių buvo susiję su farmakologiniu alpelisibo, kaip α -specifinio PI3K mechanizmo inhibitoriaus, veikimu; pavyzdžiui, tai įtakoja gliukozės homeostazę (dėl to pasireiškia hiperglikemija) ir didina kraujospūdžio padidėjimo riziką. Pagrindiniai organai, kuriems pasireiškia nepageidaujamas poveikis, yra kaulų čiulpai, limfinis audinys, kasa ir kai kurie abiejų lyčių gyvūnų dauginimosi organai. Nutraukus vaistinio preparato skyrimą nepageidaujamas poveikis kaulų čiulpams ir limfiniam audiniui paprastai yra grįžtamojo pobūdžio. Poveikis kasai ir dauginimosi organams visiškai nepaėjo, tačiau buvo nustatyta grįžtamojo pobūdžio tendencija. Tiriamųjų tyrimų su žiurkėmis metu buvo nustatyta uždegiminių odos pokyčių.

Farmakologinio saugumo širdies ir kraujagyslių sistemai duomenys

In vitro atlikto tyrimo duomenimis, nustatytas hERG kanalų slopinimas (IC_{50} rodmuo buvo 9,4 μ M), kai vaistinio preparato koncentracijos buvo maždaug 13 kartų didesnės nei žmonėms susidaranti ekspozicija, jiems skiriant rekomenduojamą 300 mg paros dozę. Tyrimų su šunimis duomenimis, susijusio poveikio širdies elektrofiziologijai nepastebėta.

Kancerogeninis ir mutageninis poveikis

Kancerogeninio poveikio tyrimų neatlikta.

Įprastinių genotoksinio alpelisibo poveikio *in vitro* tyrimų rezultatai buvo neigiami. Alpelisibas nebuvo genotoksiškas su žiurkėmis atlikto kartotinių dozių toksiškumo tyrimo metu, kuriame buvo integruotos mikrobranduolių analizės duomenys, iki ekspozicija buvo maždaug dvigubai didesnė už apskaičiuotą ekspoziciją (AUC) žmonėms, vartojusiems rekomenduojamą 300 mg dozę.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Su žiurkėmis ir triušiais atliktų poveikio embrionų ir vaisių vystymuisi tyrimų duomenys parodė, kad alpelisibo skiriant per burną organogenezės metu pasireiškė toksinis poveikis embrionams ir vaisiams bei teratogeninis poveikis. Alpelisibui veikiant prenataliniu laikotarpiu žiurkėms ir triušiams, nustatyti padidėjęs žūčių prieš implantaciją ir po jos dažnis, sumažėję vaisių svoriai ir padidėjęs vaisių apsigimimų (išsiplėtusių galvos smegenų skilvelių, sumažėjusio kaulų kaulėjimo ir skeleto apsigimimų) dažnis tuomet, kai ekspozicija dar buvo mažesnė nei žmonėms susidaranti ekspozicija, vartojant didžiausią rekomenduojamą 300 mg paros dozę, o tai rodo galimą klinikinę reikšmę.

Kartotinių dozių toksiškumo tyrimų metu buvo nustatytas nepageidaujamas poveikis dauginimosi organams, pavyzdžiui, nustatyta makšties ar gimdos atrofijos ir rujos ciklo pokyčių atvejų žiurkėms, sumažėjusio prostatos ir sėklidžių svorio atvejų žiurkėms ir šunims bei prostatos atrofijos atvejų šunims, kai susidariusios ekspozicijos atitiko klinikinės žmonėms skiriamas vaistinio preparato dozes (vertinant pagal AUC rodmenis).

Su žiurkių patiniais ir patelėmis atliktų vaisingumo tyrimų metu buvo pastebėtas panašus poveikis vaisingumui. Patelėms buvo pastebėtas padidėjęs žūčių prieš implantaciją ir po jos dažnis, dėl kurio sumažėjo implantacijos vietų ir gyvų embrionų skaičius tuomet, kai susidariusi ekspozicija (AUC) buvo maždaug du kartus didesnė, nei apskaičiuota žmonėms susidaranti ekspozicija, vartojant rekomenduojamą 300 mg paros dozę. Patinų vaisingumas ir reprodukcinė veikla, įskaitant spermatozoidų skaičių ir judrumo parametrus, nepakito, kai susidariusi ekspozicija buvo maždaug dvigubai didesnė nei apskaičiuota žmonėms susidaranti ekspozicija (AUC), vartojant rekomenduojamą 300 mg paros dozę. Tačiau, pagalbinių liaukų svoriai (sėklinių pūslelių, prostatos) sumažėjo ir mikroskopiškai koreliavo su atrofija ir (arba) sumažėjusia sekrecija prostatoje ir sėklinėse pūslelėse atitinkamai, kai susidariusios ekspozicijos (AUC) atitiko ar buvo mažesnės, vartojant rekomenduojamą 300 mg paros dozę žmogui.

Fototoksinis poveikis

Atlikus *in vitro* fototoksinio poveikio tyrimą su pelių Balb/c 3T3 fibroblastų ląstelių linijomis, nebuvo nustatyta jokio reikšmingo alpelisibo sukeliama fototoksinio poveikio.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Mikrokristalinė celiuliozė
Manitolis
Karboksietilkrakmolo natrio druska
Hipromeliozė
Magnio stearatas

Plėvelės dangalas

Hipromeliozė
Juodasis geležies oksidas (E172)
Raudonasis geležies oksidas (E172)
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis
Talkas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PVC/PCTFE/aliuminio (polivinilchlorido/polichlorotrifluoroetileno/aliuminio) lizdinė plokštelė, supakuota į lizdinės plokštelės dėklą, kuriame yra 14 plėvele dengtų tablečių.

Piqray 50 mg ir 200 mg plėvele dengtos tabletės

Pakuotės, kuriose yra 28 plėvele dengtos tabletės (14 tablečių po 50 mg ir 14 tablečių po 200 mg) arba 56 plėvele dengtos tabletės (28 tabletės po 50 mg ir 28 tabletės po 200 mg).

Sudėtinės pakuotės, kuriose yra 168 plėvele dengtos tabletės (3 tarpinės pakuotės po 56 tabletes, kurių kiekvienoje yra 28 tabletės po 50 mg ir 28 tabletės po 200 mg).

Piqray 150 mg plėvele dengtos tabletės

Pakuotės, kuriose yra 28 arba 56 plėvele dengtos tabletės.

Sudėtinės pakuotės, kuriose yra 168 (3 x 56) plėvele dengtos tabletės.

Piqray 200 mg plėvele dengtos tabletės

Pakuotės, kuriose yra 14 arba 28 plėvele dengtos tabletės.

Sudėtinės pakuotės, kuriose yra 84 (3 x 28) plėvele dengtos tabletės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1455/001-009

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

2020 m. liepos 27 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI
REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Vokietija

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovėnija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš pradėdamas tiekti Piqray į kiekvienos valstybės narės rinką registruotojas su nacionaline kompetentinga institucija turi suderinti mokomosios programos turinį ir formatą, įskaitant pranešimus žiniasklaidoje, platinimo būdus bei visus kitus šios programos aspektus.

Mokomoji programa skirta didinti budrumą ir pateikti informaciją apie sunkios hiperglikemijos, įskaitant ketoacidozę, požymius ir simptomus bei jų valdymo būdus.

Registruotojas privalo užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje, į kurios rinką bus tiekiamas Piqray, visi sveikatos priežiūros specialistai, kurie tikėtina skirs šio vaistinio preparato, turėtų prieigą prie Gydytojui skirtos mokomosios medžiagos arba ši medžiaga jiems būtų pateikta.

Gydytojui skirtoje mokomojoje medžiagoje turi būti:

- Preparato charakteristikų santrauka
- Vadovas sveikatos priežiūros specialistui

Vadove sveikatos priežiūros specialistui turi būti toliau nurodyta svarbiausia informacija.

Piqray vartojusiems pacientams nustatyta sunkios hiperglikemijos, kai kuriais atvejais susijusios su hiperglikeminiu hiperosmoliniu neketozinu sindromu (HHNKS) arba ketoacidoze, atvejai. Kai kurie mirtini ketoacidozės atvejai buvo užregistruoti po vaistinio preparato pateikimo į rinką.

- **Prieš pradėdant skirti gydymą**

- Piqray vartojimas susijęs su padidėjusia hiperglikemijos pasireiškimo rizika.
- Pacientams, kuriems yra padidėjusi rizika (kuriems nustatytas diabetas, prediabetas, GKPN > 250 mg/dl, KMI \geq 30 ar amžius \geq 75 metai), reikalinga sveikatos priežiūros specialisto, turinčio hiperglikemijos gydymo patirties, konsultacija.
- Prieš pradėdant skirti gydymą alpelisibu reikia iširti GKPN ir HbA1c rodmenis bei optimizuoti paciento gliukozės koncentraciją kraujyje.
- Pacientams reikia nurodyti hiperglikemijos pasireiškimo riziką, poreikį keisti gyvenimo būdą, galimus hiperglikemijos požymius ir simptomus (pvz., pernelyg stiprų troškulį, poreikį dažniau šlapintis nei įprasta ar didesnę nei įprastai išskiriamo šlapimo kiekį, padidėjusį apetitą su kūno svorio mažėjimu, apsunkintą kvėpavimą, galvos skausmą, pykinimą ar vėmimą) bei būtinybę nedelsiant kreiptis į sveikatos priežiūros specialistą, jeigu jiems pasireikštų bet kurių nurodytų simptomų.

- **Gydymo metu**

- Reikia laikytis gliukozės koncentracijos nevalgius rodmenų tyrimų plano, nurodyto Piqray informaciniuose dokumentuose. Prašytume atkreipti dėmesį, kad pateikiami skirtingi tyrimų planai pacientams, kuriems yra rizikos veiksnių ir kuriems tokių veiksnių nenustatyta.
- Jeigu pasireikštų hiperglikemija, reikia laikytis dozės keitimo dėl pasireiškusios hiperglikemijos ir jos valdymo rekomendacijų, nurodytų Piqray informaciniuose dokumentuose pateikiamoje lentelėje.
- Pradedant skirti vaistinių preparatų nuo diabeto, reikia atsižvelgti į galimą vaistinių preparatų tarpusavio sąveiką.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ PAKUOTĖMS, KURIOSE YRA 150 MG TABLETĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Piqray 150 mg plėvele dengtos tabletės
alpelisibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg alpelisibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

28 tabletės

Pakanka 14 dienų, kai **paros dozė yra 300 mg.**

56 tabletės

Pakanka 28 dienoms, kai **paros dozė yra 300 mg.**

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1455/001	28 plėvele dengtos tabletės po 150 mg
EU/1/20/1455/002	56 plėvele dengtos tabletės po 150 mg

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Piqray 150 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ SUDĖTINEI PAKUOTEI, KURIOJE YRA 150 MG TABLETĖS (SU MĒLYNUOJU LANGELIU)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Piqray 150 mg plėvele dengtos tabletės
alpelisibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg alpelisibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

Sudėtinė pakuotė: 168 (3 x 56) tabletės
Pakanka 3 x 28 dienoms, kai **paros dozė yra 300 mg.**

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1455/003

168 (3 x 56) plėvele dengtos tabletės po 150 mg

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Piqray 150 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

TARPINĖ DĖŽUTĖ SUDĖTINEI PAKUOTEI, KURIOJE YRA 150 MG TABLETĖS (BE MĒLYNOJO LANGELIO)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Piqray 150 mg plėvele dengtos tabletės
alpelisibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg alpelisibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

56 tabletės
Pakanka 28 dienoms, kai **paros dozė yra 300 mg**.
Sudėtinės pakuotės dalis. Atskirai neparduodama.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1455/003

168 (3 x 56) plėvele dengtos tabletės po 150 mg

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Piqray 150 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS DĖKLAS PAKUOTĖMS, KURIOSE YRA 150 MG TABLETĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Piqray 150 mg tabletės
alpelisibum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Novartis Europharm Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

P.
A.
T.
K.
Pn.
Š.
S.

Abi spalvotoje eilutėje esančias tabletes vartoti nurodytą dieną iškart po valgio.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ PAKUOTĖMS, KURIOSE YRA 200 MG TABLETĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Piqray 200 mg plėvele dengtos tabletės
alpelisibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg alpelisibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

14 tablečių

Pakanka 14 dienų, kai **paros dozė yra 200 mg.**

28 tabletės

Pakanka 28 dienoms, kai **paros dozė yra 200 mg.**

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1455/007	14 plėvele dengtų tablečių po 200 mg
EU/1/20/1455/008	28 plėvele dengtos tabletės po 200 mg

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Piqray 200 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ SUDĖTINEI PAKUOTEI, KURIOJE YRA 200 MG TABLETĖS (SU MĒLYNUOJU LANGELIU)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Piqray 200 mg plėvele dengtos tabletės
alpelisibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg alpelisibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

Sudėtinė pakuotė: 84 (3 x 28) tabletės
Pakanka 3 x 28 dienoms, kai **paros dozė yra 200 mg.**

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1455/009

84 (3 x 28) plėvele dengtos tabletės po 200 mg

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Piqray 200 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

TARPINĖ DĖŽUTĖ SUDĖTINEI PAKUOTEI, KURIOJE YRA 200 MG TABLETĖS (BE MĒLYNOJO LANGELIO)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Piqray 200 mg plėvele dengtos tabletės
alpelisibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg alpelisibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

28 tabletės
Pakanka 28 dienoms, kai **paros dozė yra 200 mg**.
Sudėtinės pakuotės dalis. Atskirai neparduodama.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1455/009

84 (3 x 28) plėvele dengtos tabletės po 200 mg

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Piqray 200 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS DĖKLAS PAKUOTĖMS, KURIOSE YRA 200 MG TABLETĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Piqray 200 mg tabletės
alpelisibum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Novartis Europharm Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

P.
A.
T.
K.
Pn.
Š.
S.

Vieną tabletę vartoti nurodytą dieną iškart po valgio.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ PAKUOTĖMS, KURIOSE YRA 50 MG IR 200 MG TABLETĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Piqray 50 mg plėvele dengtos tabletės
Piqray 200 mg plėvele dengtos tabletės
alpelisibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 50 mg arba 200 mg alpelisibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

14 tablečių po 50 mg

14 tablečių po 200 mg

Pakanka 14 dienų, kai **paros dozė yra 250 mg.**

28 tabletės po 50 mg

28 tabletės po 200 mg

Pakanka 28 dienoms, kai **paros dozė yra 250 mg.**

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1455/004	14 plėvele dengtų tablečių po 50 mg + 14 plėvele dengtų tablečių po 200 mg
EU/1/20/1455/005	28 plėvele dengtos tabletės po 50 mg + 28 plėvele dengtos tabletės po 200 mg

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Piqray 50 mg + 200 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ SUDĖTINEI PAKUOTEI, KURIOJE YRA 50 MG IR 200 MG TABLETĖS (SU MĒLYNUOJU LANGELIU)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Piqray 50 mg plėvele dengtos tabletės
Piqray 200 mg plėvele dengtos tabletės
alpelisibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 50 mg arba 200 mg alpelisibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

Sudėtinė pakuotė:

84 (3 x 28) tabletės po 50 mg

84 (3 x 28) tabletės po 200 mg

Pakanka 3 x 28 dienoms, kai **paros dozė yra 250 mg.**

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1455/006

84 (3 x 28) plėvele dengtos tabletės po 50 mg +
84 (3 x 28) plėvele dengtos tabletės po 200 mg

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Piqray 50 mg + 200 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

TARPINĖ DĖŽUTĖ SUDĖTINEI PAKUOTEI, KURIOJE YRA 50 MG IR 200 MG
TABLETĖS (BE MĒLYNOJO LANGELIO)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Piqray 50 mg plėvele dengtos tabletės
Piqray 200 mg plėvele dengtos tabletės
alpelisibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 50 mg arba 200 mg alpelisibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

28 tabletės po 50 mg
28 tabletės po 200 mg
Pakanka 28 dienoms, kai **paros dozė yra 250 mg**.
Sudėtinės pakuotės dalis. Atskirai neparduodama.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/20/1455/006

84 plėvele dengtos tabletės po 50 mg + 84 plėvele dengtos tabletės po 200 mg (3 x 28 + 28)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Piqray 50 mg + 200 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖS PLOKŠTELĖS DĖKLAS PAKUOTĖMS, KURIOSE YRA 50 MG IR 200 MG
TABLETĖS**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Piqray 50 mg tabletės
Piqray 200 mg tabletės
alpelisibum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Novartis Europharm Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

P.
A.
T.
K.
Pn.
Š.
S.

Abi spalvotoje eilutėje esančias tabletes vartoti nurodytą dieną iškart po valgio.

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Piqray 50 mg plėvele dengtos tabletės
Piqray 150 mg plėvele dengtos tabletės
Piqray 200 mg plėvele dengtos tabletės
alpelisibas (*alpelisibum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Piqray ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Piqray
3. Kaip vartoti Piqray
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Piqray
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Piqray ir kam jis vartojamas

Kas yra Piqray

Piqray sudėtyje yra veikliosios medžiagos apelisibo, kuris priklauso fosfatidilinozitol-3-kinazės (PI3K) inhibitoriais vadinamų vaistų grupei.

Kam Piqray vartojamas

Piqray vartojamas tam tikro tipo krūties vėžiu sergančioms moterims po menopauzės ir vyrams gydyti; šis krūties vėžys vadinamas progresavusiu hormonų receptoriams (HR) teigiamu, žmogaus epidermio augimo faktoriaus receptoriaus 2 (angl. *human epidermal growth factor receptor 2 – HER2*) rodmeniui neigiamu krūties vėžiu. Piqray vartojamas derinyje su fulvestrantu (hormoniniu priešvėžiniu vaistu) pacientams, kuriems vėžys nesureagavo skiriant gydymą kitais hormoniniais vaistais ir kuriems nustatyta tam tikrą PIK3CA vadinamo geno pokyčių (mutacijų).

Gydytojas paims Jūsų kraujo ir (arba) naviko audinio mėginį, kuris bus ištirtas siekiant nustatyti šias PIK3CA geno mutacijas. Jeigu šio tyrimo rezultatas bus teigiamas, tikėtina, kad Jums nustatyto vėžio gydymas Piqray bus veiksmingas.

Kaip Piqray veikia

Piqray veikia slopindamas fosfatidilinozitol-3-kinazėmis (PI3K) vadinamų fermentų poveikį. Šie fermentai padeda vėžio ląstelėms augti bei daugintis. Slopindamas šių fermentų poveikį Piqray gali sulėtinti vėžio augimą ir jo išplitimą bei padėti sunaikinti vėžio ląsteles.

Jeigu turite kokių nors klausimų apie tai, kaip Piqray veikia ar kodėl šis vaistas Jums buvo paskirtas, kreipkitės į gydytoją, vaistininką ar slaugytoją.

2. Kas žinotina prieš vartojant Piqray

Atidžiai laikykitės visų gydytojo pateiktų nurodymų. Jie gali skirtis nuo bendrosios šio pakuotės lapelio informacijos. Jeigu nesate tikri, pasitarkite su gydytoju.

Piqray vartoti draudžiama:

- jeigu yra alergija alpelisibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje). Jeigu manote, kad galite būti alergiški, kreipkitės patarimo į gydytoją.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Piqray.

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui prieš pradėdami vartoti Piqray, jeigu Jums tinka kuri nors iš toliau nurodytų sąlygų:

- jeigu Jums yra arba kada nors anksčiau buvo padidėjęs cukraus kiekis kraujyje arba nustatytas diabetas (arba pasireiškia ar anksčiau pasireiškė padidėjusio cukraus kiekio požymių, tokių kaip pernelyg stiprus troškulys ir burnos sausumas, poreikis dažniau šlapintis nei įprasta, didesnis nei įprastai išskiriamas šlapimo kiekis, nuovargis, pykinimas, padidėjęs apetitas su kūno svorio mažėjimu);
- jeigu Jums kada nors anksčiau buvo pasireiškę *Stevens-Johnson* sindromas (SJS), daugiaformė eritema (DE), reakcija į vaistą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. DRESS) arba toksinė epidermio nekrolizė (TEN) (galimi jų simptomai yra odos paraudimas, pūslių susidarymas ant lūpų, akių arba burnos gleivinių, odos lupimasis, pasireiškiantys kartu su karščiavimu arba be jo, taip pat išbėrimas);
- jeigu Jums yra žandikaulį pažeidžianti sunki kaulų liga (žandikaulio osteonekrozė).

Nedelsdami pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu gydymosi Piqray metu Jums pasireiškia bet kurių iš toliau nurodytų reiškinių:

- išbėrimas, niežulys, dilgėlinė, dusulys, pasunkėjęs kvėpavimas, švokštimas, kosulys, alpimas, galvos svaigimas, sutrikusi sąmonė, sumažėjęs kraujospūdis, odos paraudimas, veido arba gerklės patinimas, melsva lūpų, liežuvio arba odos spalva (tai galimi sunkių alerginių reakcijų požymiai);
- naujai pasireiškę ar pakitę kvėpavimo sutrikimai, tokie kaip pasunkėjęs ar skausmingas kvėpavimas, kosulys, pagreitėjęs kvėpavimo dažnis, melsva lūpų, liežuvio arba odos spalva, žagsėjimas (tai galimi ne infekcinės kilmės pneumonito arba pneumonijos požymiai);
- sustiprėjęs troškulys ir burnos sausumas, dažnesnis šlapinimasis nei įprasta, nuovargis, padidėjęs apetitas su kūno svorio mažėjimu, sumišimas, pykinimas, vėmimas, iš burnos sklindantis vaisių kvapas, pasunkėjęs kvėpavimas ir sausa ar paraudusi oda, tai galimi padidėjusio cukraus kiekio kraujyje (hiperglikemijos) ir jos komplikacijų požymiai;
- išbėrimas, odos paraudimas, pūslių susidarymas ant lūpų, akių arba burnos gleivinių, odos lupimasis, kartais pasireiškiantys kartu su karščiavimu (tai galimi požymiai šių odos būklių: *Stevens-Johnson* sindromo (SJS), daugiaformės eritemos (DE), reakcijos į vaistą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. DRESS) arba toksinės epidermio nekrolizės (TEN));
- naujai atsiradę ar pablogėję burnos ertmės sutrikimų simptomai (tokie kaip danties iškilimas, žandikaulio skausmas ar patinimas, negyjančios burnos opos ar išskyros iš jų);
- gali pasireikšti stiprus viduriavimas arba stiprus pilvo skausmas arba išmatos su gleivėmis ar krauju. Tai gali būti žarnų uždegimo (kolito) požymiai.

Gydytojas gali nuspręsti pradėti gydyti šiuos simptomus, laikinai nutraukti Jūsų gydymą, sumažinti Jūsų vartojamą vaisto dozę arba visam laikui nutraukti gydymą Piqray.

Kraujo tyrimai, atliekami prieš Jums paskiriant vartoti Piqray ir gydymo metu

Gydytojas Jums paskirs atlikti kraujo tyrimus prieš pradėdamas skirti vaisto ir reguliariai gydymo Piqray metu, kad galėtų nustatyti cukraus kiekį Jūsų kraujyje. Atsižvelgdamas į šių tyrimų rezultatus, gydytojas imsis visų reikiamų veiksmų, pavyzdžiui, gali paskirti cukraus kiekį kraujyje mažinančių vaistų. Prireikus gydytojas gali nuspręsti laikinai nutraukti Jūsų gydymą Piqray arba sumažinti Jūsų vartojamą vaisto dozę, kad cukraus kiekis Jūsų kraujyje sumažėtų. Gydytojas taip pat gali nuspręsti visam laikui nutraukti gydymą Piqray.

Būtinai reguliariai atlikite cukraus kiekio nustatymo kraujyje tyrimus prieš pradėdami vartoti vaisto, gydymo metu ir po gydymo Piqray pabaigos.

- Gydytojas Jums nurodys, kada tiksliai ir kur reikia atlikti kraujo tyrimus. Gydymas Piqray gali būti pradėtas tik tuomet, jeigu tyrimų rezultatai rodo, jog cukraus kiekis Jūsų kraujyje yra tinkamose ribose. Tai reikalinga dėl to, kad vartojant Piqray gali padidėti cukraus kiekis Jūsų kraujyje (pasireikšti hiperglikemija); tai gali būti sunkus reiškinys, reikalaujantis gydymo. Tik Jums reguliariai atliekant kraujo tyrimus nevalgius, gydytojas galės nustatyti, ar Jums nepasireiškia hiperglikemija.
- Gydytojas Jums nurodys, kada tiksliai ir kur reikia atlikti cukraus kiekio nustatymo kraujyje tyrimus. Tai daryti reikės dažniau per pirmąsias 4 gydymo savaites ir ypatingai dažnai per pirmąsias 2 gydymo Piqray savaites. Vėliau kraujo tyrimus reikės atlikti bent kartą per mėnesį, priklausomai nuo cukraus kiekio Jūsų kraujyje.

Vaikams ir paaugliams

Piqray nėra skirtas vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams.

Kiti vaistai ir Piqray

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Ypatingai svarbu pasakyti, jeigu vartojate:

- eltrombopago, sumažėjusiam trombocitų kiekiui gydyti skirto vaisto;
- krūties vėžiui gydyti skiriamų vaistų (pavyzdžiui, lapatinibo, ribociklibo);
- everolimuzo, apalutamido, enzalutamido ir mitotano, vaistų, vartojamų tam tikroms vėžio rūšims gydyti;
- pantoprazolo, rėmeniui gydyti ir skrandžio rūgšties kiekiui mažinti skirto vaisto;
- midazolamo, raminaujamam poveikiui sukelti ir miego sutrikimams gydyti vartojamo vaisto;
- rifampicino, tuberkuliozei ir kai kurioms sunkioms infekcijoms gydyti vartojamo vaisto;
- karbamazepino ir fenitoino, vaistų, vartojamų priepuoliams arba traukuliams gydyti;
- jonažolių, augalinių preparatų, vartojamų depresijai ir kitoms ligoms gydyti;
- enkorafenibo, tam tikram odos vėžiui gydyti skirto vaisto;
- varfarino, kraujo krešėjimui slopinti vartojamo vaisto.

Jeigu nesate tikri, ar Jūsų vartojamas vaistas priklauso anksčiau išvardytoms vaistų grupėms, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Piqray draudžiama vartoti nėščioms moterims, pastoti galinčioms moterims ir žindyvėms. Piqray vartojimas gali pakenkti Jūsų negimusiam kūdikiui. Jeigu manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Moterims negalima žindyti kūdikio gydymosi metu ir dar bent 1 savaitę po paskutiniosios Piqray dozės vartojimo. Gydytojas aptars su Jumis galimą Piqray vartojimo nėštumo metu arba žindymo laikotarpiu keliamą riziką.

Jeigu esate pastoti galinti moteris, prieš pradėdamas Jums skirti gydymą Piqray gydytojas turės atmesti Jūsų nėštumo galimybę. Tuo tikslu gali būti atliekamas nėštumo nustatymo testas.

Pastoti galinčios moterys turi naudoti veiksmingas apsisaugojimo nuo nėštumo priemones gydymosi metu ir dar bent 1 savaitę po paskutiniosios Piqray dozės vartojimo. Jeigu manote, kad galbūt pastojote jau pradėjusi vartoti gydymą Piqray, nedelsdama pasakykite apie tai gydytojui.

Pacientai vyrai lytinių santykių su pastoti galinčiomis partnerėmis metu turi naudoti prezervatyvus viso gydymosi metu ir dar bent 1 savaitę po Piqray vartojimo nutraukimo. Jeigu paciento vyro partnerė įtaria, kad šiuo laikotarpiu pastoję, ji turi nedelsdama kreiptis į gydytoją.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Gydymo Piqray metu gali pasireikšti nuovargis. Todėl vairuodami ar valdydami mechanizmus gydymosi Piqray metu turėtumėte būti atsargūs.

Piqray sudėtyje yra natrio

Šio vaisto plėvele dengtoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Piqray

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Kokią Piqray dozę vartoti

Įprasta pradinė Piqray dozė yra 300 mg kartą per parą. Gydytojas paskirs Jums tinkamą dozę.

Priklausomai nuo Jums paskirtos dozės, Jums reikės vartoti toliau nurodytą tablečių skaičių:

- 300 mg dozė: dvi 150 mg tabletės;
- 250 mg dozė: viena 200 mg tabletė ir viena 50 mg tabletė;
- 200 mg dozė: viena 200 mg tabletė.

Jeigu pavartojus Piqray tabletę (-es), Jums pasireiškia vėmimas, daugiau tablečių nevartokite iki kol ateis įprastas kitos dozės vartojimo laikas.

Gydytojas Jums nurodys, kokią fulvestranto dozę ir kada turėtumėte ją vartoti.

Priklausomai nuo to, kaip Jūsų organizmas reaguoja į gydymą Piqray, gydytojas Jums gali nurodyti koreguoti Piqray dozę. Labai svarbu, kad laikytumėtės gydytojo nurodymų. Jeigu Jums pasireiškia tam tikrų šalutinių reiškinių, gydytojas gali nurodyti vartoti mažesnę šio vaisto dozę, laikinai arba visam laikui nutraukti Jūsų gydymą.

Kada reikia vartoti Piqray

Piqray tabletės tiekiamos pakuotėse, kuriose yra lizdinių plokštelių dėklai. Kiekviename lizdinių plokštelių dėkle yra nurodyta, kiek tablečių reikia suvartoti kiekvieną savaitės dieną. Laikykites ant lizdinių plokštelių dėklo pateiktų nurodymų.

Piqray vartokite kartą per parą iškart po valgio. Piqray vartokite kasdien tuo pačiu metu; tai padės Jums prisiminti laiku suvartoti vaisto dozę.

Kaip vartoti Piqray

Piqray tabletes reikia nuryti nepažeistas (prieš nuryjant jų negalima kramtyti, smulkinti ar dalinti). Negalima vartoti tabletes, jeigu ji yra sulaužyta, suskilusi ar kitaip pažeista, kadangi tokiu atveju galite suvartoti ne visą vaisto dozę.

Kaip ilgai reikia vartoti Piqray

Piqray vartokite tiek laiko, kiek tai daryti nurodė Jūsų gydytojas.

Tai yra ilgalaikis gydymas, kuris gali trukti keletą mėnesių ar metų. Gydytojas reguliariai stebės Jūsų būklę ir tikrins, ar gydymas vis dar sukelia norimą poveikį.

Jeigu turite kokių nors klausimų apie tai, kiek laiko reikia vartoti Piqray, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Ką daryti pavartojus per didelę Piqray dozę?

Asmenims, kurie pavartojo per daug Piqray tablečių, pasireiškė reiškinių, kurie yra žinomas šalutinis Piqray sukeliamas poveikis, įskaitant padidėjusį cukraus kiekį kraujyje, pykinimą, nuovargį ir išbėrimą. Jeigu netyčia išgėrėte per daug tablečių arba jeigu kas nors kitas netyčia pavartojo Jūsų vaisto, nedelsdami kreipkitės patarimo į gydytoją arba į ligoninę. Jums gali reikėti medicininės pagalbos priemonių.

Pamiršus pavartoti Piqray

Jeigu pamiršote suvartoti Piqray dozę, galite tai padaryti iškart po valgio, jeigu praėjo ne daugiau kaip 9 valandos nuo dozės vartojimo laiko. Jeigu apie tai prisiminėte praėjus daugiau kaip 9 valandoms nuo dozės vartojimo laiko, šios dozės tą dieną nevartokite. Kitą dieną vartokite paskirtą dozę įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Piqray

Nustojus vartoti Piqray Jūsų būklė gali pablogėti. Nenutraukite Piqray vartojimo, nebent tai padaryti nurodė gydytojas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl Piqray vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Kai kurie šalutinio poveikio reiškiniai gali būti sunkūs

Jeigu Jums pasireiškia bet kokių sunkių šalutinių reiškinų, **nutraukite šio vaisto vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.**

Labai dažnas: *gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų*

- Labai stipraus troškulio pojūtis, dažnesnis šlapinimasis nei įprasta arba didesnis nei įprastai išskiriamo šlapimo kiekis, padidėjęs apetitas su kūno svorio mažėjimu (galimi padidėjusio cukraus kiekio kraujyje, vadinamosios hiperglikemijos, simptomai).
- Karščiavimas, kosulys, sloga, padidėję limfmazgiai, skausmingi sąnariai, išbėrimas, prakaitavimas naktimis, sumažėjęs kūno svoris (galimi sumažėjusio tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių limfocitų kiekio simptomai).

Dažnas: *gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų*

- Išbėrimas, niežulys, dilgėlinė, dusulys, pasunkėjęs kvėpavimas, švokštimas, kosulys, alpimas, galvos svaigimas, sutrikusi sąmonė, sumažėjęs kraujospūdis, odos paraudimas, veido ir (arba) gerklės patinimas, melsva lūpų, liežuvio arba odos spalva (galimi sunkių alerginių reakcijų požymiai).
- Kvėpavimo sutrikimai, įskaitant pasunkėjusį ar skausmingą kvėpavimą, kosulys, pagreitėjęs kvėpavimo dažnis, melsva lūpų, liežuvio arba odos spalva, žagsėjimas (galimi pneumonito simptomai).
- Retesnis šlapinimasis nei įprasta arba mažesnis nei įprastai išskiriamo šlapimo kiekis, kojų, čiurnų ir aplink akis esančių sričių patinimas, nuovargis, sumišimas, pykinimas, traukuliai, krūtinės ląstos skausmas (galimi ūminio inkstų nepakankamumo simptomai).
- Žandikaulio skausmas, patinimas ar nutirpimas, sunkumo pojūtis žandikaulio srityje arba danties išklibimas (galimi žandikaulio osteonekrozės simptomai).
- Išbėrimas, odos paraudimas, pūslių susidarymas ant lūpų, akių arba burnos gleivinių, odos lupimasis (galimi daugiaformės eritemos simptomai).

Nedažnas: *gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų*

- Pasunkėjęs kvėpavimas, galvos skausmas, pykinimas, vėmimas (galimi ketoacidoze vadinamos būklės, kuri pasireiškia dėl padidėjusio rūgščių kiekio kraujyje, simptomai).
- Stiprus viršutinės pilvo dalies skausmas (galimi pankreatito simptomai).
- Išbėrimas, odos paraudimas, pūslių susidarymas ant lūpų, akių arba burnos gleivinių, odos lupimasis, karščiavimas (galimi *Stevens-Johnson* sindromo simptomai).

Dažnis nežinomas: negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis

- Viduriavimas, padažnėjęs nei įprastai tuštinimasis, kraujas išmatose arba tamsesnės spalvos išmatos, pilvo srities skausmas ar jautrumas (galimai kolito simptomai, žarnyno uždegimas).
- Sumišimas, burnos sausumas, sausa ar paraudusi oda, pykinimas, vėmimas, nuovargis, dažnas poreikis šlapintis, troškulys (galimi hiperglikeminio hiperosmolinio neketozinio sindromo (HHNKS) simptomai).
- Veido ar gerklės (ryklės) patinimas ir pasunkėjęs kvėpavimas (galimi angioneurozinės edemos simptomai, sunkios alerginės reakcijos rūšis).
- Išbėrimas, karščiavimas (galimi reakcijos į vaistą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. DRESS) simptomai).

Kitas galimas šalutinis poveikis

Taip pat gali pasireikšti kitų toliau nurodytų šalutinio poveikio reiškinių. Jeigu šie šalutiniai reiškiniai tampa sunkūs, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Labai dažnas:

- skausmingas ir dažnas šlapinimasis (galimi šlapimo takų infekcijos simptomai);
- nuovargis, pablyškusi oda (galimi mažakraujystės, kai sumažėja raudonųjų kraujo ląstelių kiekis, simptomai);
- savaiminis kraujavimas ar kraujosruvų susidarymas (sumažėjusio trombocitų kiekio kraujyje požymiai);
- sumažėjęs apetitas;
- galvos skausmas;
- keistas pojūtis burnoje (dizgeuzija);
- viduriavimas;
- pykinimas;
- vėmimas;
- žaizdų ar opų susidarymas burnos gleivinėje su dantenų uždegimu (stomatitas);
- pilvo skausmas;
- nevirškinimo pojūtis (dispepsija);
- išbėrimas;
- plaukų slinkimas arba plaukų išretėjimas (alopecija);
- niežėjimas (niežulys);
- sausa oda;
- nuovargis (nuvargimas);
- kvėpavimo takų, stemplės arba lytinių organų gleivinių skausmas, paraudimas ir patinimas (gleivinių uždegimas);
- plaštakų, čiurnų arba pėdų patinimas (periferinė edema);
- karščiavimas;
- gleivinių sausumas;
- sumažėjęs kūno svoris;
- sumažėjęs kalcio kiekis kraujyje, dėl ko kartais gali pasireikšti mėšlungis (hipokalcemija);
- sumažėjęs kalio kiekis kraujyje, susijęs su raumenų silpnumu, raumenų spazmais ir (arba) sutrikusiu širdies susitraukimų ritmu (hipokalemija).

Dažnas:

- dehidratacija;
- miego sutrikimas (nemiga);
- akių sausmė;
- neryškus matymas;
- galvos skausmas ir svaigimas (galimi padidėjusio kraujospūdžio simptomai);
- dalies ar visos rankos (įskaitant pirštus) arba kojos (įskaitant kojų pirštus) patinimas, sunkumo pojūtis galūnėje, riboti jos judesiai, diskomforto pojūtis, odos sustorėjimas ir pasikartojančios infekcijos (galimi limfedemos simptomai);
- dantų skausmas;
- dantenų kraujavimas, skausmingumas ar paburkimas (dantenų uždegimo požymiai);
- įtrūkusios, suskeldėjusios lūpos (cheilitas);
- dantenų skausmas;
- eritema;
- odos uždegimas su išbėrimu (dermatitas);
- delnų ir padų paraudimas ir (arba) patinimas bei galimas odos lupimasis, kuriuos gali lydėti dilgčiojimo ar deginančio skausmo pojūtis (specifinio plaštakų ir pėdų sindromo požymiai);
- raumenų spazmai;
- raumenų skausmas (mialgija);
- išplitęs kūno patinimas (edema).

Gydymosi Piqray metu gali pakisti kai kurių kraujo tyrimų rodmenys, kaip nurodyta toliau.

Labai dažnas:

- padidėjęs šių fermentų aktyvumas kraujyje: gama-gliutamiltransferazės, alanino aminotransferazės, lipazės;
- padidėjęs cukraus kiekis kraujyje;
- padidėjęs kreatinino ir (arba) kalcio kiekis kraujyje;
- sumažėję limfocitų ir trombocitų skaičius, cukraus kiekis, hemoglobino koncentracija ir (arba) albumino kiekis kraujyje;
- pailgėjęs dalinis aktyvintasis tromboplastino laikas (kraujo krešėjimo rodmuo).

Dažnas:

- padidėjęs glikozilinto hemoglobino rodmuo kraujyje (tai cukraus kiekio kraujyje per paskutiniąsias 8-12 savaitių rodmuo).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai [naudodamiesi V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Piqray

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Pastebėjus pažeistą pakuotę ar sugadinimo požymių, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Piqray sudėtis

- Veiklioji Piqray medžiaga yra alpelisibas.
- Kiekvienoje 50 mg Piqray plėvele dengtoje tabletėje yra 50 mg alpelisibo.
- Kiekvienoje 150 mg Piqray plėvele dengtoje tabletėje yra 150 mg alpelisibo.
- Kiekvienoje 200 mg Piqray plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg alpelisibo.
- Pagalbinės medžiagos yra:
 - Tabletės šerdis: mikrokristalinė celiuliozė, manitolis, karboksietilkrakmolo natrio druska, hipromeliozė, magnio stearatas.
 - Tabletės dangalas: hipromeliozė, raudonasis ir juodasis geležies oksidas (E172), titano dioksidas (E171), makrogolis, talkas.

Piqray išvaizda ir kiekis pakuotėje

Piqray 50 mg plėvele dengtos tabletės yra šviesiai rausvos spalvos, apvalios tabletės (maždaug 7,2 mm skersmens), kurių vienoje pusėje įspausta „L7“, o kitoje pusėje – „NVR“.

Piqray 150 mg plėvele dengtos tabletės yra rausvos spalvos, ovalios tabletės (maždaug 14,2 mm ilgio ir 5,7 mm pločio), kurių vienoje pusėje įspausta „UL7“, o kitoje pusėje – „NVR“.

Piqray 200 mg plėvele dengtos tabletės yra šviesiai raudonos spalvos, ovalios tabletės (maždaug 16,2 mm ilgio ir 6,5 mm pločio), kurių vienoje pusėje įspausta „YL7“, o kitoje pusėje – „NVR“.

Piqray tiekiamas kaip plėvele dengtos tabletės lizdinėse plokštelėse. Tiekiamos toliau nurodytos Piqray pakuotės:

- Pakuotės, kuriose yra 50 mg ir 200 mg plėvele dengtos tabletės (pacientams, vartojantiems 250 mg paros dozę):
 - pakuotės, skirtos 14 dienų gydymui: 28 plėvele dengtos tabletės (14 tablečių po 50 mg ir 14 tablečių po 200 mg);
 - pakuotės, skirtos 28 dienų gydymui: 56 plėvele dengtos tabletės (28 tabletės po 50 mg ir 28 tabletės po 200 mg);
 - sudėtinės pakuotės, kuriose yra 168 plėvele dengtos tabletės (3 tarpinės pakuotės po 56 tabletes, kurių kiekvienoje yra 28 tabletės po 50 mg ir 28 tabletės po 200 mg).
- Pakuotės, kuriose yra 150 mg plėvele dengtos tabletės (pacientams, vartojantiems 300 mg paros dozę):
 - pakuotės, skirtos 14 dienų gydymui: 28 plėvele dengtos tabletės;
 - pakuotės, skirtos 28 dienų gydymui: 56 plėvele dengtos tabletės;
 - sudėtinės pakuotės, kuriose yra 168 (3x56) plėvele dengtos tabletės.
- Pakuotės, kuriose yra 200 mg plėvele dengtos tabletės (pacientams, vartojantiems 200 mg paros dozę):
 - pakuotės, skirtos 14 dienų gydymui: 14 plėvele dengtų tablečių;
 - pakuotės, skirtos 28 dienų gydymui: 28 plėvele dengtos tabletės;
 - sudėtinės pakuotės, kuriose yra 84 (3x28) plėvele dengtos tabletės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Vokietija

Lek Pharmaceuticals d.d.

Verovskova ulica 57
1526 Ljubljana
Slovėnija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC

Verovskova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovėnija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

Belgiė/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>