

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Piqray 50 mg tabletki powlekane
Piqray 150 mg tabletki powlekane
Piqray 200 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Piqray 50 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 50 mg alpelisybu.

Piqray 150 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 150 mg alpelisybu.

Piqray 200 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 200 mg alpelisybu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Piqray 50 mg tabletki powlekane

Jasnoróżowa, okrągła, sklepiona tabletka powlekana, ze ściętymi krawędziami i odcisniętym napisem „L7” po jednej stronie oraz „NVR” po drugiej stronie. Przybliżona średnica: 7,2 mm.

Piqray 150 mg tabletki powlekane

Bładoczerwona, owalna, sklepiona tabletka powlekana, ze ściętymi krawędziami i odcisniętym napisem „UL7” po jednej stronie oraz „NVR” po drugiej stronie. Przybliżone wymiary: 14,2 mm (długość); 5,7 mm (szerokość).

Piqray 200 mg tabletki powlekane

Jasnoczerwona, owalna, sklepiona tabletka powlekana, ze ściętymi krawędziami i odcisniętym napisem „YL7” po jednej stronie oraz „NVR” po drugiej stronie. Przybliżone wymiary: 16,2 mm (długość); 6,5 mm (szerokość).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Piqray jest wskazany w skojarzeniu z fulwestrantem w leczeniu kobiet po menopauzie oraz mężczyzn z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym rakiem piersi wykazującym ekspresję receptora hormonalnego (HR-dodatnim) i niewykazującym ekspresji ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2-ujemnym) oraz mutacją PIK3CA, w przypadku stwierdzenia progresji choroby w trakcie lub po leczeniu hormonalnym stosowanym w monoterapii (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Piqray powinno być rozpoczynane przez lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych.

Do leczenia produktem Piqray należy kwalifikować pacjentów z zaawansowanym HR-dodatnim, HER2-ujemnym rakiem piersi na podstawie obecności mutacji PIK3CA w próbkach tkanki nowotworowej lub osocza wykrytej przy użyciu zwalidowanej metody analitycznej. Gdy w próbce osocza nie wykryto mutacji, należy zbadać wycinek tkanki nowotworowej, jeśli jest dostępny.

Dawkowanie

Zalecana dawka to 300 mg alpelisybu (2 tabletki powlekane po 150 mg) przyjmowane raz na dobę w sposób nieprzerwany. Produkt leczniczy Piqray należy przyjmować bezpośrednio po posiłku, codziennie mniej więcej o tej samej porze (patrz punkt 5.2). Maksymalna zalecana dawka dobową produktu Piqray wynosi 300 mg.

W razie pominięcia dawki produktu leczniczego Piqray można ją przyjąć bezpośrednio po posiłku w ciągu 9 godzin od zwykłej pory podawania produktu. Jeśli upłynie ponad 9 godzin, dawkę wyznaczoną w tym dniu należy pominąć. Następnego dnia produkt leczniczy Piqray należy przyjąć o zwykłej porze. Jeśli po przyjęciu dawki produktu leczniczego Piqray pacjent zwymiotuje, nie powinien przyjmować dodatkowej dawki w tym dniu. Następnego dnia należy wznowić leczenie według zwykłego schematu, przyjmując dawkę o zwykłej porze.

Produkt leczniczy Piqray należy podawać jednocześnie z fulwestrantem. Zalecana dawka fulwestrantu to 500 mg podawane domięśniowo w 1, 15 i 29 dniu terapii, a następnie raz w miesiącu. Należy zapoznać się z pełną informacją dotyczącą przepisywania fulwestrantu.

Leczenie należy kontynuować, dopóki widoczne są korzyści kliniczne lub dopóki nie wystąpią nieakceptowane objawy toksyczności. Może być konieczna modyfikacja dawki w celu poprawy tolerancji.

Modyfikacja dawki

W przypadku ciężkich lub nietolerowanych działań niepożądanych produktu (ang. adverse drug reaction, ADR) może być wymagane przerwanie dawkowania na pewien czas, zmniejszenie dawki lub zaprzestanie podawania produktu Piqray. Jeśli konieczne jest zmniejszenie dawki, wytyczne dotyczące zmniejszania dawki w przypadku wystąpienia ADR podano w Tabeli 1. Zaleca się maksymalnie dwukrotne zmniejszenie dawki, po czym należy definitywnie zakończyć leczenie produktem Piqray. Dawkę należy zmniejszać na podstawie najcięższych, poprzedzających interwencję, objawów toksyczności.

Tabela 1 Zalecane wytyczne dotyczące zmniejszania dawki produktu Piqray w przypadku wystąpienia ADR¹

Dawka produktu Piqray	Dawka i schemat dawkowania	Liczba i moc tabletek
Dawka początkowa	300 mg na dobę w sposób nieprzerwany	2 tabletki po 150 mg
Pierwsze zmniejszenie dawki	250 mg na dobę w sposób nieprzerwany	1 tabletka 200 mg i 1 tabletka 50 mg
Drugie zmniejszenie dawki	200 mg na dobę w sposób nieprzerwany	1 tabletka 200 mg
¹ W przypadku zapalenia trzustki dozwolone jest tylko jednorazowe zmniejszenie dawki.		

W Tabelach 2-5 przedstawiono w skrócie wytyczne dotyczące przerywania dawkowania, zmniejszania dawki lub zaprzestania podawania produktu Piqray w ramach leczenia określonych ADR. Ustalając plan postępowania oparty na indywidualnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka związanego z leczeniem produktem Piqray u każdego pacjenta, należy kierować się oceną kliniczną lekarza prowadzącego z uwzględnieniem potwierdzenia parametrów laboratoryjnych, jeśli zajdzie taka konieczność.

Hiperglikemia

Należy zawsze rozważyć konsultację z pracownikiem ochrony zdrowia mającym doświadczenie w leczeniu hiperglikemii. Jest to zalecane w przypadku pacjentów w stanie przedcukrzycowym lub u pacjentów ze stężeniem glukozy na czczo (FG) >250 mg/dl lub 13,9 mmol/l, ze wskaźnikiem masy ciała (BMI) ≥30 lub w wieku ≥75 lat.

Należy zawsze przeprowadzić konsultację z diabetologiem lub pracownikiem ochrony zdrowia mającym doświadczenie w leczeniu hiperglikemii u pacjentów z cukrzycą.

Tabela 2 Modyfikacja dawki i sposób postępowania w przypadku hiperglikemii

Stężenie glukozy na czczo (FG) ¹	Zalecenia
Modyfikacja dawki i postępowanie powinno opierać się wyłącznie na stężeniu glukozy (w osoczu/krwii) na czczo.	
>GGN -160 mg/dl lub >GGN -8,9 mmol/l	Modyfikacja dawki produktu Piqray nie jest konieczna. Należy rozpocząć podawanie doustnych leków przeciwcukrzycowych lub zintensyfikować doustne leczenie przeciwcukrzycowe ² .
>160-250 mg/dl lub >8,9-13,9 mmol/l	Modyfikacja dawki produktu Piqray nie jest konieczna. Należy rozpocząć podawanie doustnych leków przeciwcukrzycowych lub zintensyfikować doustne leczenie przeciwcukrzycowe ² . Jeśli w ciągu 21 dni stężenie glukozy na czczo nie obniży się do ≤160 mg/dl lub 8,9 mmol/l mimo stosowania odpowiednich doustnych leków przeciwcukrzycowych ^{2,3} , należy zmniejszyć dawkę produktu Piqray o 1 poziom i postępować według zaleceń właściwych dla wartości FG.

<p>>250-500 mg/dl lub >13,9-27,8 mmol/l</p>	<p>Przerwać podawanie produktu Piqray. Rozpocząć podawanie doustnych leków przeciwcukrzycowych lub zintensyfikować doustne leczenie przeciwcukrzycowe² i rozważyć stosowanie dodatkowych leków przeciwcukrzycowych, takich jak insulina³ przez 1-2 dni, dopóki nie ustąpi hiperglikemia, w zależności od wskazań klinicznych. Zastosować nawadnianie drogą dożylną i rozważyć odpowiednie leczenie (np. wyrównać zaburzenia elektrolitowe / kwasicę ketonową / zaburzenia hiperosmolarne). Jeśli stężenie glukozy na czczo obniży się do ≤ 160 mg/dl lub 8,9 mmol/l w ciągu 3 do 5 dni stosowania odpowiedniej terapii przeciwcukrzycowej, wznowić podawanie produktu Piqray w dawce mniejszej o jeden poziom. Jeśli stężenie glukozy na czczo nie obniży się do ≤ 160 mg/dl lub 8,9 mmol/l w ciągu 3 do 5 dni stosowania odpowiedniej terapii przeciwcukrzycowej, zaleca się konsultację z pracownikiem ochrony zdrowia mającym doświadczenie w leczeniu hiperglikemii. Jeśli stężenie glukozy na czczo nie obniży się do ≤ 160 mg/dl lub 8,9 mmol/l w ciągu 21 dni po zastosowaniu odpowiedniej terapii przeciwcukrzycowej^{2,3}, należy definitywnie zakończyć leczenie produktem Piqray.</p>
<p>>500 mg/dl lub >27,8 mmol/l</p>	<p>Przerwać podawanie produktu Piqray. Rozpocząć podawanie odpowiednich leków przeciwcukrzycowych lub zintensyfikować leczenie przeciwcukrzycowe^{2,3} (zastosować nawadnianie drogą dożylną i rozważyć właściwe leczenie [np. wyrównać zaburzenia elektrolitowe / kwasicę ketonową / zaburzenia hiperosmolarne]), wykonać badania kontrolne w ciągu 24 godzin i w przypadkach wskazanych ze względów klinicznych. Jeśli stężenie glukozy na czczo obniży się do ≤ 500 mg/dl lub $\leq 27,8$ mmol/l, postępować według zaleceń właściwych dla wartości FG <500 mg/dl. Jeśli po 24 godzinach potwierdzone zostanie stężenie glukozy na czczo wynoszące >500 mg/dl lub >27,8 mmol/l, definitywnie zakończyć leczenie produktem Piqray.</p>
<p>¹</p>	<p>Stężenie glukozy na czczo odpowiada klasyfikacji hiperglikemii według CTCAE w wersji 4.03; CTCAE (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events) = ogólne kryteria terminologiczne NCI dotyczące zdarzeń niepożądanych.</p> <p>² Należy rozpocząć podawanie stosownych leków przeciwcukrzycowych, takich jak metformina, inhibitory SGLT2 lub leki uwrażliwiające na działanie insuliny (takie jak tiazolidynediony lub inhibitory dipeptydylopeptydazy 4) i sprawdzić w odpowiedniej informacji w sprawie ordynacji produktu leczniczego zalecenia dotyczące dawkowania oraz modyfikacji dawki, w tym także miejscowe wytyczne w sprawie leczenia cukrzycy. W badaniu klinicznym fazy III zalecano podawanie metforminy według następujących wytycznych: należy rozpocząć podawanie metforminy w dawce 500 mg raz na dobę. W zależności od tolerancji dawkę metforminy można zwiększyć do 500 mg dwa razy na dobę, następnie do 500 mg przyjmowanych podczas śniadania i 1000 mg przyjmowanych podczas posiłku spożywanego wieczorem, a później dodatkowo zwiększyć do 1000 mg dwa razy na dobę, jeśli zajdzie taka konieczność (patrz punkt 4.4).</p> <p>³ Insulinę można stosować przez 1-2 dni, dopóki nie ustąpi hiperglikemia, tak jak zalecano w badaniu klinicznym fazy III. W większości przypadków hiperglikemii spowodowanych przez alpelisyb może to jednak nie być konieczne, zważywszy na krótki okres półtrwania alpelisybu i przewidywaną normalizację stężenia glukozy po przerwaniu podawania produktu Piqray.</p>

Stwierdzono, że występująca wyjściowo cukrzyca i stan przedcukrzycowy, wyjściowy BMI ≥ 30 i wyjściowy wiek pacjenta ≥ 75 lat są czynnikami ryzyka hiperglikemii u pacjentów leczonych alpelisybem. Te czynniki ryzyka występowały u 74,7% pacjentów z hiperglikemią dowolnego stopnia oraz u 86,2% pacjentów z hiperglikemią stopnia 3. lub 4. (patrz punkt 4.4).

Wysypka

Można rozważyć profilaktyczne podanie doustnego leku przeciwhistaminowego w chwili rozpoczęcia leczenia produktem Piqray. Ponadto zaleca się podanie leków przeciwhistaminowych w celu opanowania objawów wysypki.

Należy rozpocząć leczenie kortykosteroidem stosowanym miejscowo w chwili wystąpienia pierwszych oznak wysypki i rozważyć podawanie kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym w przypadku wysypki o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Zależnie od nasilenia wysypki może być wymagane przerwanie dawkowania, zmniejszenie dawki lub zaprzestanie podawania produktu Piqray zgodnie z opisem w Tabeli 3 (patrz punkt 4.8).

Tabela 3 Modyfikacja dawki i sposób postępowania w przypadku wysypki

Stopień nasilenia ¹	Zalecenia
Wszystkie stopnie	Zawsze należy rozważyć konsultację u dermatologa.
Stopień 1. (<10% pola powierzchni ciała z czynną toksyczną reakcją skórą)	Modyfikacja dawki produktu Piqray nie jest konieczna. Rozpocząć leczenie kortykosteroidem stosowanym miejscowo. Rozważyć dodanie doustnego leku przeciwhistaminowego w celu opanowania objawów. Jeśli wysypka nie ulegnie poprawie w ciągu 28 dni stosowania odpowiedniego leczenia, należy włączyć kortykosteroid o działaniu ogólnoustrojowym w małej dawce.
Stopień 2. (10-30% pola powierzchni ciała z czynną toksyczną reakcją skórą)	Modyfikacja dawki produktu Piqray nie jest konieczna. Rozpocząć lub zintensyfikować leczenie kortykosteroidem stosowanym miejscowo i doustnym lekiem przeciwhistaminowym. Rozważyć leczenie kortykosteroidem o działaniu ogólnoustrojowym w małej dawce. Jeśli wysypka ulegnie poprawie do stopnia ≤1. w ciągu 10 dni, można zakończyć podawanie kortykosteroidu o działaniu ogólnoustrojowym.
Stopień 3. (np. ciężka wysypka nieodpowiadająca na leczenie zachowawcze) (>30% pola powierzchni ciała z czynną toksyczną reakcją skórą)	Przerwać podawanie produktu Piqray do czasu poprawy nasilenia wysypki do stopnia ≤1. Rozpocząć lub zintensyfikować leczenie kortykosteroidem stosowanym miejscowo/o działaniu ogólnoustrojowym i lekiem przeciwhistaminowym. Po złagodzeniu nasilenia wysypki do stopnia ≤1. wznowić podawanie produktu Piqray w dawce mniejszej o jeden poziom.
Stopień 4. (np. ciężkie reakcje pęcherzowe, zmiany pęcherzykowe lub złuszczenie się skóry) (dowolny % pola powierzchni ciała z towarzyszącym rozległym nadkażeniem, gdy wskazane jest podanie antybiotyków dożylnie; następstwa zagrażające życiu)	Definitywnie zakończyć podawanie produktu Piqray.

¹ Klasyfikacji według CTCAE w wersji 5.0

Tabela 4 Modyfikacja dawki i postępowanie z biegunką lub zapaleniem okrężnicy

Stopień nasilenia ¹	Zalecenie
Stopień 1.	Modyfikacja dawki produktu Piqray nie jest konieczna. Rozpocząć odpowiednie leczenie i monitorować stan pacjenta w zależności od wskazań klinicznych.
Stopień 2. ²	Przerwać podawanie produktu Piqray. Rozpocząć lub zintensyfikować odpowiednie leczenie i monitorować stan pacjenta w zależności od wskazań klinicznych. Jeśli biegunka lub zapalenie okrężnicy ulegnie poprawie do stopnia ≤ 1 ., wznowić leczenie produktem Piqray w tej samej dawce. W przypadku ponownego wystąpienia biegunki lub zapalenia okrężnicy w stopniu ≥ 2 ., przerwać podawanie produktu Piqray aż do uzyskania poprawy do stopnia ≤ 1 ., a następnie wznowić podawanie produktu Piqray w dawce mniejszej o jeden poziom.
Stopień 3. ^{2,3}	Przerwać podawanie produktu Piqray. Rozpocząć lub zintensyfikować odpowiednie leczenie i monitorować stan pacjenta w zależności od wskazań klinicznych. Jeśli biegunka lub zapalenie okrężnicy ulegnie poprawie do stopnia ≤ 1 ., wznowić leczenie produktem Piqray w dawce mniejszej o jeden poziom.
Stopień 4. ^{2,3}	Definitywnie zakończyć podawanie produktu Piqray.
¹ Klasyfikacja według CTCAE wersja 5.0. ² W przypadku stopnia ≥ 2 . należy rozważyć dodatkowe leczenie, takie jak podanie steroidów. ³ Pacjenci powinni dodatkowo otrzymać leczenie zgodne z lokalnie obowiązującym standardem postępowania, obejmujące kontrolowanie stężenia elektrolitów, podawanie przeciwwymiotnych i przeciwbiegunkowych produktów leczniczych i (lub) uzupełnienie płynów oraz suplementację elektrolitów, w zależności od wskazań klinicznych.	

Inne objawy toksyczności

Tabela 5 Modyfikacja dawki i sposób postępowania w przypadku innych objawów toksyczności (z wyłączeniem hiperglikemii, wysypki i biegunki lub zapalenia okrężnicy)

Stopień nasilenia ¹	Zalecenia
Stopień 1. lub 2.	Modyfikacja dawki produktu Piqray nie jest konieczna. Rozpocząć odpowiednie leczenie i monitorować stosownie do wskazań klinicznych ^{2,3} .
Stopień 3.	Przerwać dawkowanie produktu Piqray do czasu zmniejszenia nasilenia objawów do stopnia ≤ 1 ., a następnie wznowić podawanie produktu Piqray w dawce mniejszej o jeden poziom ² .
Stopień 4.	Definitywnie zakończyć podawanie produktu Piqray ³ .
¹ Klasyfikacji według CTCAE w wersji 5.0 ² W przypadku zapalenia trzustki stopnia 2. i 3. przerwać dawkowanie produktu Piqray, dopóki nie nastąpi poprawa do stopnia ≤ 1 ., a następnie wznowić jego podawanie w dawce mniejszej o jeden poziom. Dozwolone jest tylko jednorazowe zmniejszenie dawki. Jeśli objawy toksyczności nawrócą, definitywnie zakończyć leczenie produktem Piqray. ³ W przypadku zwiększenia stężenia bilirubiny całkowitej stopnia 2., należy przerwać podawanie produktu Piqray aż do złagodzenia tych odchyłeń do stopnia ≤ 1 ., a następnie wznowić leczenie w tej samej dawce, jeśli zaburzenie ustąpiło w ciągu ≤ 14 dni lub wznowić leczenie w dawce mniejszej o jeden poziom, jeśli zaburzenie ustąpiło w ciągu > 14 dni.	

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczna modyfikacja schematu dawkowania u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych (patrz punkt 5.2). Dane dotyczące pacjentów w wieku ≥ 75 lat, a zwłaszcza u pacjentów w wieku ≥ 85 lat są ograniczone.

Zaburzenia czynności nerek

Na podstawie wyników analizy farmakokinetyki populacyjnej ustalono, że u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek modyfikacja dawki nie jest konieczna (patrz punkt 5.2). Należy zachować ostrożność u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ze względu na brak doświadczeń związanych ze stosowaniem produktu Piqray w tej populacji.

Zaburzenia czynności wątroby

Na podstawie badania dotyczącego zaburzeń czynności wątroby u osób bez nowotworów z osłabioną czynnością wątroby ustalono, że nie jest konieczna modyfikacja dawki u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (odpowiednio stopnia A, B i C wg klasyfikacji Child-Pugh) (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Piqray u dzieci w wieku od 0 do 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Piqray przeznaczony jest do podawania doustnego. Tabletki należy połykać w całości. Nie należy ich żuć, kruszyć ani dzielić przed połyknięciem. Nie należy przyjmować tabletek połamanych, popękanych ani uszkodzonych w inny sposób.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Fulwestrant

Ze względu na ograniczone dane dotyczące pacjentów stosujących wcześniej fulwestrant (n=39, badanie CBYL719X2101), uważa się, że skuteczność nie została ustalona w tej populacji (patrz punkt 5.1).

Nadwrażliwość (w tym reakcja anafilaktyczna)

U pacjentów leczonych produktem Piqray zgłaszano występowanie ciężkich reakcji nadwrażliwości (w tym reakcji anafilaktycznej, wstrząsu anafilaktycznego oraz obrzęku naczynioruchowego) z towarzyszącymi objawami, między innymi takimi jak duszność, nagłe zaczerwienienie skóry, wysypka, gorączka lub tachykardia (patrz punkt 4.8). Należy definitywnie zakończyć leczenie produktem Piqray i nie podawać go ponownie u pacjentów z ciężkimi reakcjami nadwrażliwości. Należy szybko rozpocząć właściwe leczenie.

Ciężkie reakcje skórne

Po zastosowaniu alpelisybu zgłaszano występowanie ciężkich reakcji skórnych. W badaniu klinicznym III fazy zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i rumień wielopostaciowy (EM) zgłoszono odpowiednio u 1 (0,4%) i 3 (1,1%) pacjentów. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie reakcji polekowej z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS) (patrz punkt 4.8).

Nie należy rozpoczynać leczenia produktem Piqray u pacjentów z ciężkimi reakcjami skórnymi w wywiadzie.

Pacjentów należy poinformować o przedmiotowych i podmiotowych objawach ciężkich reakcji skórnych (np. o zapowiadającej chorobę gorączce, objawach grypopodobnych, zmianach dotyczących błon śluzowych lub postępującej wysypce skórnej). Jeśli pojawią się przedmiotowe lub podmiotowe objawy ostrej reakcji skórnej, należy przerwać podawanie produktu Piqray do czasu ustalenia etiologii tej reakcji. Zaleca się konsultację u dermatologa.

W przypadku potwierdzenia ciężkiej reakcji skórnej należy definitywnie zakończyć leczenie produktem Piqray. Nie należy ponownie podawać produktu Piqray u pacjentów, u których wystąpiły opisane wcześniej ciężkie reakcje skórne. Jeśli rozpoznanie ciężkiej reakcji skórnej nie potwierdzi się, może być konieczne przerwanie leczenia produktem Piqray, zmniejszenie dawki produktu lub zakończenie terapii zgodnie z opisem w Tabeli 3 (patrz punkt 4.2).

Hiperglikemia

U pacjentów leczonych produktem Piqray obserwowano przypadki ciężkiej hiperglikemii, niekiedy przebiegające z nieketonowym hiperglikemicznym zespołem hipermolalnym (ang. *hyperglycaemic hyperosmolar nonketotic syndrome*, HHNKS) lub z kwasicą ketonową. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano pewną liczbę przypadków kwasicy ketonowej zakończonej zgonem.

W badaniu klinicznym fazy III hiperglikemia występowała częściej u pacjentów, u których podczas badań przesiewowych stwierdzono cukrzycę (u 0 z 12 pacjentów [0%] stopnia 1.-2. oraz u 10 z 12 pacjentów [83,3%] stopnia 3.-4.), stan przedcukrzycowy (u 42 ze 159 pacjentów [26,4%] stopnia 1.-2. oraz u 77 ze 159 pacjentów [48,4%] stopnia 3.-4.), u pacjentów z BMI ≥ 30 (u 13 z 74 pacjentów [17,6%] stopnia 1.-2. i u 38 z 74 pacjentów [51,4%] stopnia 3.-4.) lub w wieku ≥ 75 lat (u 6 z 34 pacjentów [17,6%] stopnia 1.-2. i u 19 z 34 pacjentów [55,9%] stopnia 3.-4.)

Hiperglikemia może szybko wystąpić po rozpoczęciu leczenia, dlatego zaleca się częste samodzielne kontrolowanie stężenia glukozy przez pacjentów w okresie pierwszych 4 tygodni, a zwłaszcza w ciągu pierwszych 2 tygodni terapii, stosownie do wskazań klinicznych. W Tabeli 6 podano specjalny zalecany harmonogram monitorowania stężeń glukozy na czczo.

W badaniu klinicznym fazy III u pacjentów z cukrzycą w wywiadzie zintensyfikowano doustne leczenie przeciwcukrzycowe w czasie stosowania produktu Piqray.

Wszystkim pacjentom należy przekazać zalecenia dotyczące zmian stylu życia, które mogą zmniejszyć ryzyko hiperglikemii (np. ograniczenia żywieniowe i aktywność fizyczna).

Tabela 6 Harmonogram monitorowania stężeń glukozy na czczo

	Zalecany harmonogram monitorowania stężeń glukozy na czczo oraz stężenia HbA1c u wszystkich pacjentów leczonych produktem Piqray	Zalecany harmonogram monitorowania stężeń glukozy na czczo oraz stężenia HbA1c u pacjentów z cukrzycą, stanem przedcukrzycowym, BMI ≥ 30 lub w wieku ≥ 75 lat leczonych produktem Piqray
W czasie badań przesiewowych przed rozpoczęciem leczenia produktem Piqray	Oznaczyć stężenie glukozy w osoczu na czczo i stężenie HbA1c oraz zoptymalizować stężenie glukozy we krwi u pacjenta (patrz Tabela 2).	
Po rozpoczęciu leczenia produktem Piqray	Monitorować stężenie glukozy na czczo w tygodniu 1., 2., 4., 6. i 8. po rozpoczęciu leczenia, a następnie co miesiąc.	
	Należy regularnie monitorować/pacjent powinien samodzielnie monitorować stężenie glukozy na czczo, częściej w okresie pierwszych 4 tygodni, a zwłaszcza w ciągu pierwszych 2 tygodni leczenia, zgodnie z zaleceniami pracownika ochrony zdrowia*.	Należy monitorować/pacjent powinien samodzielnie monitorować stężenie glukozy na czczo codziennie w pierwszych 2 tygodniach leczenia. Następnie, należy kontynuować monitorowanie stężenia glukozy na czczo tak często, jak to konieczne w ramach postępowania z hiperglikemią, zgodnie z zaleceniami pracownika ochrony zdrowia*.
	Stężenie HbA1c należy skontrolować po 4 tygodniach leczenia, a następnie co 3 miesiące.	
Jeśli wystąpi hiperglikemia po rozpoczęciu leczenia produktem Piqray	Należy regularnie monitorować stężenie glukozy na czczo, według miejscowych standardów postępowania, co najmniej do czasu obniżenia się stężenia glukozy na czczo do prawidłowego poziomu.	
	W czasie stosowania leku przeciwcukrzycowego należy nadal kontrolować stężenie glukozy na czczo co najmniej raz w tygodniu przez 8 tygodni, a następnie raz na 2 tygodnie oraz kontrolować stężenie glukozy na czczo zgodnie z zaleceniami pracownika ochrony zdrowia mającego doświadczenie w leczeniu hiperglikemii.	
* Monitorowanie stężenia glukozy należy zawsze wykonywać na polecenie lekarza w zależności od wskazań klinicznych.		

Pacjentów należy poinformować o przedmiotowych i podmiotowych objawach hiperglikemii (np. o wzmożonym pragnieniu, częstszym niż zwykle oddawaniu moczu lub oddawaniu moczu w ilościach większych niż zazwyczaj, zwiększonym łaknieniu z towarzyszącą utratą masy ciała).

Spośród 190 pacjentów z hiperglikemią u 87,4% (166/190) zastosowano leczenie lekami przeciwcukrzycowymi, a 75,8% (144/190) zgłaszało stosowanie metforminy w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi (np. insuliną, inhibitorami dipeptydylopeptydazy-4 (DPP-4), inhibitorami SGLT2 i sulfonylomocznikami).

Doustne leki przeciwcukrzycowe były stosowane u 154 pacjentów. Siedemnastu (11,0%) spośród tych 154 pacjentów zakończyło leczenie badane z powodu hiperglikemii. Jednoczesne podawanie leku zawierającego insulinę zastosowano u 54 pacjentów; 13 (24,1%) spośród tych pacjentów zakończyło badane leczenie z powodu hiperglikemii.

Spośród 162 pacjentów z hiperglikemią stopnia ≥ 2 , u 155 nastąpiła poprawa przynajmniej o 1 stopień, mediana czasu do poprawy od wystąpienia pierwszego zdarzenia wyniosła 8 dni (95% CI: 8 do 10 dni).

Spośród pacjentów z podwyższonym stężeniem glukozy w osoczu na czczo, którzy kontynuowali leczenie fulwestrantem po zakończeniu przyjmowania produktu Piqray (n=58), u 98,3% (n=57) stężenie glukozy w osoczu na czczo powróciło do poziomu wyjściowego.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania produktu Piqray u pacjentów z cukrzycą typu I i niekontrolowaną cukrzycą typu II, ponieważ pacjentów tych wykluczono z udziału w badaniu klinicznym fazy III. Do badania włączono pacjentów z cukrzycą typu II stwierdzoną w wywiadzie chorobowym. Pacjenci z cukrzycą w wywiadzie mogą wymagać intensyfikacji leczenia przeciwcukrzycowego. Należy ich bardzo dokładnie monitorować.

Zależnie od nasilenia hiperglikemii może być wymagane przerwanie dawkowania, zmniejszenie dawki lub zaprzestanie podawania produktu Piqray zgodnie z opisem w Tabeli 2 (patrz punkt 4.2).

Zapalenie płuc

U pacjentów leczonych produktem Piqray w badaniach klinicznych zgłaszano występowanie zapalenia płuc, w tym ciężkie przypadki zapalenia płuc/ostrej choroby śródmiąższowej płuc. Pacjentom należy zalecić, aby natychmiast zgłaszali wszelkie nowe objawy lub nasilenie istniejących objawów ze strony układu oddechowego. U pacjentów, u których wystąpiły nowe objawy lub stwierdzono nasilenie istniejących już objawów ze strony układu oddechowego, albo u których podejrzewa się zapalenie płuc, należy niezwłocznie przerwać leczenie produktem Piqray i przeprowadzić ocenę pod kątem zapalenia płuc. Rozpoznanie nieinfekcyjnego zapalenia płuc należy rozważyć u pacjentów zgłaszających się z nieswoistymi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi, takimi jak niedotlenienie, kaszel, duszność lub nacieki śródmiąższowe w badaniu radiologicznym oraz u osób, u których na podstawie wyników odpowiednich badań diagnostycznych wykluczono przyczynę zakaźną, nowotworową i inne przyczyny. Podawanie produktu Piqray należy definitywnie zakończyć u wszystkich pacjentów z potwierdzonym zapaleniem płuc.

Biegunka lub zapalenie okrężnicy

Należy monitorować pacjentów pod kątem wystąpienia biegunki i innych objawów zapalenia okrężnicy, takich jak ból brzucha oraz obecność śluzu lub krwi w stolcu.

Ciężką biegunkę i jej kliniczne następstwa, takie jak odwodnienie i ostre uszkodzenie nerek zgłaszano podczas leczenia produktem leczniczym Piqray i ustąpiły one po podjęciu odpowiedniej interwencji. U 59,5% pacjentów (n=169) biegunka wystąpiła podczas leczenia produktem leczniczym Piqray. Biegunka stopnia 3. wystąpiła u 7% (n=20) pacjentów i nie zgłoszono przypadków w 4. stopniu nasilenia. Wśród pacjentów z biegunką stopnia 2. lub 3. (n=76) mediana czasu do początku biegunki wyniosła 50 dni (zakres: 1 do 954 dni).

Zmniejszenie dawki produktu leczniczego Piqray było konieczne u 5,6% pacjentów, a 2,8% pacjentów zakończyło leczenie produktem leczniczym Piqray z powodu biegunki. U 169 pacjentów z biegunką podanie leków przeciwbiegunkowych (np. loperamidu) w celu opanowania objawów było konieczne u 64,5% (109/169).

W zależności od nasilenia biegunki lub zapalenia okrężnicy może zajść konieczność przerwania podawania produktu leczniczego Piqray, zmniejszenia dawki lub zakończenia leczenia, zgodnie z informacjami zamieszczonymi w Tabeli 4 (patrz punkt 4.2).

Należy doradzić pacjentom rozpoczęcie leczenia przeciwbiegunkowego, zwiększenie ilości płynów przyjmowanych doustnie i powiadomienie lekarza prowadzącego w przypadku wystąpienia biegunki lub innych objawów zapalenia okrężnicy podczas leczenia produktem leczniczym Piqray. W przypadku zapalenia okrężnicy można rozważyć zastosowanie dodatkowego leczenia, takiego jak steroidy, w zależności od wskazań klinicznych.

Martwica kości szczęki

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego lub następowego stosowania produktu leczniczego Piqray i bisfosfonianów lub inhibitorów liganda receptora RANK (np. denozumabu). Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Piqray u pacjentów z trwającą martwicą kości szczęki spowodowaną wcześniejszym lub jednoczesnym leczeniem bifosfonianami/denozumabem. Należy doradzić pacjentom niezwłoczne zgłaszanie wszelkich nowych objawów w obrębie jamy ustnej lub nasilenia istniejących objawów (takich jak ruchomość zębów, ból lub obrzęk, niegojące się owrzodzenia w jamie ustnej lub wydzielina) występujące podczas leczenia produktem Piqray.

U pacjentów, u których wystąpi martwica kości szczęki należy rozpocząć standardowe postępowanie medyczne.

Objawy zajęcia narządów trzewnych

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tego produktu leczniczego nie były badane u pacjentów z objawami zajęcia narządów trzewnych.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę powlekana, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkty lecznicze, które mogą zwiększyć stężenie alpelisybu w osoczu

Inhibitory BCRP

Alpelisyb jest substratem BCRP *in vitro*. BCRP uczestniczy w wydalaniu z wątroby i dróg żółciowych oraz wydzielaniu alpelisybu w jelitach, zatem zahamowanie aktywności białka transportującego BCRP w wątrobie i w jelitach w fazie eliminacji może prowadzić do wzrostu ekspozycji ustrojowej na alpelisyb. Dlatego zaleca się zachowanie ostrożności i monitorowanie pacjenta pod kątem działań toksycznych podczas jednoczesnego leczenia inhibitorami BCRP (np. eltrombopagiem, lapatynibem, pantoprazolem).

Produkty lecznicze, które mogą zmniejszyć stężenie alpelisybu w osoczu

Leki zobojętniające

Jednoczesne podawanie antagonisty receptora H₂, ranitydyny, w skojarzeniu z alpelisybem w pojedynczej dawce doustnej 300 mg spowodowało nieznaczne pogorszenie biodostępności alpelisybu i zmniejszenie całkowitej ekspozycji na alpelisyb. W obecności niskokalorycznego posiłku o obniżonej zawartości tłuszczu (ang. low-fat low-calorie, LFLC) nastąpiło zmniejszenie wartości AUC_{inf} średnio o 21% i wartości C_{max} o 36% w przypadku podania ranitydyny. Bez pokarmu efekt ten był bardziej wyraźny - w przypadku podania ranitydyny wartość AUC_{inf} zmniejszyła się o 30%, a wartość C_{max} o 51% w porównaniu z wartością na czczo, gdy nie podano jednocześnie ranitydyny. W analizie farmakokinetyki populacyjnej wykazano brak istotnego wpływu podawanych jednocześnie leków zobojętniających (w tym inhibitorów pompy protonowej, antagonistów receptora H₂ i leków zobojętniających kwas solny w żołądku) na farmakokinetykę alpelisybu. Dlatego alpelisyb może być podawany jednocześnie z lekami zobojętniającymi, o ile alpelisyb będzie przyjmowany bezpośrednio po posiłku (patrz punkt 4.2).

Induktory CYP3A4

Podawanie 600 mg ryfampicyny raz na dobę (silny induktor CYP3A4) przez 7 dni, a następnie jednoczesne podawanie z pojedynczą doustną dawką 30 mg alpelisybu w dniu 8., prowadziło do zmniejszenia C_{\max} alpelisybu o 38% i AUC o 57% u zdrowych osób dorosłych (N=25). Jednoczesne podawanie ryfampicyny w dawce 600 mg raz na dobę przez 15 dni z alpelisybem w dawce 300 mg raz na dobę począwszy od dnia 8. do dnia 15. zmniejszyło C_{\max} alpelisybu w stanie stacjonarnym o 59% i AUC o 74%.

Jednoczesne podawanie z silnym induktorem CYP3A4 zmniejsza AUC alpelisybu, co może zmniejszać skuteczność alpelisybu. Należy unikać jednoczesnego podawania alpelisybu z silnymi induktorami CYP3A4 (np. apalutamid, karbamazepina, enzalutamid, mitotan, fenytoina, ryfampicyna, ziele dziurawca) i należy rozważyć jednoczesne podawanie alternatywnego produktu leczniczego, który nie indukuje lub indukuje w niewielkim stopniu CYP3A4.

Produkty lecznicze, których stężenie osoczowe może zostać zmienione przez alpelisyb

Na podstawie wyników badań *in vitro* dotyczących pobudzania i hamowania metabolizmu uznano, że alpelisyb może pobudzać klirens metaboliczny podawanych jednocześnie produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP2B6, CYP2C9 i CYP3A, a także może hamować klirens metaboliczny podawanych jednocześnie produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 (hamowanie w sposób zależny od czasu), jeśli w warunkach *in vivo* osiągnię się dostatecznie wysokie stężenie.

Substraty CYP3A4

Modyfikacja dawki nie jest konieczna w przypadku podawania produktu Piqray jednocześnie z substratami CYP3A4 (np. z ewerolimusem, midazolamem).

W badaniu interakcji z innymi lekami, w którym alpelisyb podawano jednocześnie z ewerolimusem będącym wrażliwym substratem CYP3A4, potwierdzono brak istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych (wzrost wartości AUC o 11,2%) pomiędzy alpelisybem a substratami CYP3A4. Nie wykazano zmiany ekspozycji na ewerolimus w przypadku podawania alpelisybu w dawkach mieszczących się w przedziale od 250 do 300 mg.

Zaleca się ostrożność w przypadku stosowania produktu leczniczego Piqray w skojarzeniu z substratami CYP3A4, które również mogą wywierać dodatkowy zależny od czasu hamujący i indukujący wpływ na CYP3A4 oddziałujący na ich własny metabolizm (np. ryfampicyną, rybocyklibem, enkorafenibem).

Substraty CYP2C9 o wąskim indeksie terapeutycznym

Ze względu na brak danych klinicznych dotyczących CYP2C9 zaleca się ostrożność. Oceny *in vitro* wskazują na to, że działanie farmakologiczne substratów CYP2C9 o wąskim indeksie terapeutycznym, takich jak warfaryna może zostać osłabione przez indukujący wpływ alpelisybu na CYP2C9.

Wrażliwe substraty CYP2B6 o wąskim indeksie terapeutycznym

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania wrażliwych substratów CYP2B6 (np. bupropion) lub substratów CYP2B6 o wąskim indeksie terapeutycznym w skojarzeniu z produktem Piqray, ponieważ alpelisyb może osłabiać działanie kliniczne takich produktów leczniczych.

Substancje będące substratami transporterów

Badania *in vitro* wskazywały, że alpelisyb (i [lub] jego metabolit BZG791) ma potencjał do hamowania aktywności transporterów leków OAT3 oraz BCRP i P-gp w jelitach. Należy zachować ostrożność stosując produkt Piqray w skojarzeniu z wrażliwymi substratami tych transporterów o wąskim indeksie terapeutycznym, ponieważ Piqray może zwiększać ekspozycję ustrojową na te substraty.

Hormonalne środki antykoncepcyjne

Nie przeprowadzono żadnych badań klinicznych dotyczących oceny możliwych interakcji między alpelisybem a hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Piqray jest wskazany do stosowania u mężczyzn i kobiet po menopauzie. Nie należy stosować go u kobiet, które są w ciąży lub mogą być w ciąży albo karmić piersią (patrz punkt 4.1).

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u kobiet i mężczyzn

Kobiety zdolne do zajścia w ciążę należy poinformować, że wyniki badań na zwierzętach i mechanizm działania wskazują na możliwość szkodliwego wpływu alpelisybu na rozwijający się płód. W badaniach rozwoju zarodka i płodu u szczurów i królików wykazano, że podanie doustne alpelisybu w okresie organogenezy miało toksyczny wpływ na zarodek i płód oraz działanie teratogenne (patrz punkt 5.3).

Kobiety zdolne do zajścia w ciążę, które przyjmują produkt leczniczy Piqray powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji (np. metody podwójnej bariery mechanicznej) w trakcie przyjmowania produktu Piqray i co najmniej przez 1 tydzień po zakończeniu leczenia tym produktem.

Mężczyźni, których partnerki są w ciąży, mogą być w ciąży lub mogą zajść w ciążę, powinni używać prezerwatyw podczas stosunków płciowych w trakcie przyjmowania produktu Piqray i co najmniej przez 1 tydzień po zakończeniu leczenia tym produktem.

Należy zapoznać się z treścią punktu 4.6 informacji dotyczącej przepisywania produktu leczniczego zawierającego fulwestrant.

Ciąża

Produkt leczniczy Piqray nie jest wskazany i nie powinien być stosowany u kobiet, które są lub mogą być w ciąży (patrz punkt 4.1).

Brak danych dotyczących stosowania alpelisybu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Produkt Piqray nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Piqray u kobiet zdolnych do zajścia w ciążę należy sprawdzić, czy nie są w ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy alpelisyb przenika do mleka kobiecego lub do mleka samic zwierząt.

Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u niemowlęcia karmionego piersią zalecane jest powstrzymanie się kobiety od karmienia piersią w czasie leczenia i przez co najmniej 1 tydzień po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Piqray.

Płodność

Brak jest dostępnych danych klinicznych dotyczących wpływu alpelisybu na płodność. Na podstawie badań toksyczności po podaniu wielokrotnym i badań płodności u zwierząt uznano, że alpelisyb może pogorszyć płodność u zdolnych do rozrodu osobników płci męskiej i żeńskiej (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Piqray wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjentom należy zalecić zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn w przypadku wystąpienia uczucia zmęczenia lub nieostrego widzenia w trakcie leczenia (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa stosowania opiera się na danych pochodzących od 284 pacjentów z grupy otrzymującej produkt leczniczy Piqray w skojarzeniu z fulwestranem w ramach badania III fazy kontrolowanego placebo i prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (zgłaszanymi z częstością >20% w połączonej populacji pacjentów z mutacją i bez mutacji) były: podwyższenie stężenia glukozy w osoczu (79,2%), zwiększenie stężenia kreatyniny (67,6%), biegunka (59,5%), wzrost aktywności gamma-glutamylotranspeptydazy (53,2%), wysypka (51,8%), zmniejszenie liczby limfocytów (55,3%), nudności (46,8%), wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (44,0%), niedokrwistość (44,0%), zmęczenie (43,3%), wzrost aktywności lipazy (42,6%), zmniejszenie łaknienia (35,9%), zapalenie jamy ustnej (30,3%), wymioty (28,5%), zmniejszenie masy ciała (27,8%), hipokalcemia (27,8%), obniżenie stężenia glukozy w osoczu (26,8%), wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT) (22,2%) oraz łysienie (20,4%).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3. lub 4. (zgłaszanymi z częstością $\geq 2\%$) były: podwyższenie stężenia glukozy w osoczu (39,1%), wysypka (19,4%), wzrost aktywności gamma-glutamylotranspeptydazy (12,0%), zmniejszenie liczby limfocytów (9,2%), biegunka (7,0%), wzrost aktywności lipazy (7,0%), hipokaliemia (6,3%), zmęczenie (5,6%), zmniejszenie masy ciała (5,3%), niedokrwistość (4,9%), nadciśnienie tętnicze (4,6%), wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (4,2%), nudności (2,8%), zwiększenie stężenia kreatyniny (2,8%), zapalenie jamy ustnej (2,5%), hipokalcemia (2,1%) oraz zapalenie błon śluzowych (2,1%).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia były: hiperglikemia (6,3%), wysypka (4,2%), biegunka (2,8%) i zmęczenie (2,5%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane odnotowane w badaniu klinicznym fazy III i po wprowadzeniu produktu do obrotu (Tabela 7) wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. W obrębie każdej klasy układów i narządów działania niepożądane wymieniono według częstości występowania, zaczynając od działań najcięższych. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Ponadto, poszczególne kategorie częstości podano według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 7 Działania niepożądane obserwowane w badaniu klinicznym fazy III i w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu

Działanie niepożądane	Dowolny stopień (%)		Stopień 3. lub 4. (%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
Zakażenia dróg moczowych ¹	Bardzo często	29 (10,2)	2 (0,7)*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Niedokrwistość	Bardzo często	125 (44,0)	14 (4,9)*
Zmniejszenie liczby limfocytów	Bardzo często	157 (55,3)	26 (9,2)
Zmniejszenie liczby płytek krwi	Bardzo często	43 (15,1)	4 (1,4)*
Zaburzenia układu immunologicznego			
Nadwrażliwość ²	Często	11 (3,9)	2 (0,7)*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Podwyższenie stężenia glukozy w osoczu	Bardzo często	225 (79,2)	111 (39,1)
Zmniejszenie stężenia glukozy w osoczu	Bardzo często	76 (26,8)	1 (0,4)
Zmniejszenie łaknienia (apetytu)	Bardzo często	102 (35,9)	2 (0,7)*
Hipokaliemia	Bardzo często	42 (14,8)	18 (6,3)
Hipokalcemia	Bardzo często	79 (27,8)	6 (2,1)
Obniżenie stężenia magnezu	Bardzo często	34 (12,0)	1 (0,4)
Odwodnienie	Często	10 (3,5)	1 (0,4)*
Kwasica ketonowa ³	Niezbyt często	2 (0,7)	2 (0,7)
Nieketonowy hiperglikemiczny zespół hipermolalny (HHNKS) [#]	Nieznana	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia psychiczne			
Bezsenność	Często	22 (7,7)	
Zaburzenia układu nerwowego			
Ból głowy	Bardzo często	55 (19,4)	2 (0,7)*
Zaburzenie smaku ⁴	Bardzo często	44 (15,5)	1 (0,4)*
Zaburzenia oka			
Nieostre widzenie	Często	15 (5,3)	1 (0,4)*
Suchość oczu	Często	10 (3,5)	
Zaburzenia naczyniowe			
Nadciśnienie tętnicze	Często	27 (9,5)	13 (4,6)
Obrzęk limfatyczny	Często	16 (5,6)	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Zapalenie płuc ⁵	Często	5 (1,8)	1 (0,4)*
Zaburzenia żołądka i jelit			
Biegunka	Bardzo często	169 (59,5)	20 (7,0)*
Nudności	Bardzo często	133 (46,8)	8 (2,8)*
Zapalenie jamy ustnej ⁶	Bardzo często	86 (30,3)	7 (2,5)*
Wymioty	Bardzo często	81 (28,5)	2 (0,7)*
Ból brzucha	Bardzo często	50 (17,6)	4 (1,4)*
Niestrawność	Bardzo często	33 (11,6)	
Ból zęba	Często	13 (4,6)	1 (0,4)*
Zapalenie dziąseł	Często	11 (3,9)	1 (0,4)*
Ból dziąseł	Często	9 (3,2)	
Zapalenie kąciaków ust	Często	8 (2,8)	
Zapalenie trzustki	Niezbyt często	1 (0,4)	1 (0,4)
Zapalenie okrężnicy [#]	Nieznana	Nieznana	Nieznana

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Wysypka ⁷	Bardzo często	147 (51,8)	55 (19,4)*
Łysienie	Bardzo często	58 (20,4)	
Świąd	Bardzo często	53 (18,7)	2 (0,7)*
Suchość skóry ⁸	Bardzo często	53 (18,7)	1 (0,4)*
Rumień ⁹	Często	18 (6,3)	2 (0,7)*
Zapalenie skóry ¹⁰	Często	10 (3,5)	2 (0,7)*
Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa	Często	5 (1,8)	
Rumień wielopostaciowy	Często	3 (1,1)	2 (0,7)*
Zespół Stevensa-Johnsona	Niezbędnie często	1 (0,4)	1 (0,4)*
Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS) [#]	Nieznana	Nieznana	Nieznana
Obrzęk naczynioruchowy [#]	Nieznana	Nieznana	Nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Kurcze mięśni	Często	22 (7,7)	
Ból mięśni	Często	19 (6,7)	1 (0,4)*
Martwica kości szczęki	Często	16 (5,6)	5 (1,8)*
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
Ostra niewydolność nerek	Często	16 (5,6)	5 (1,8)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Zmęczenie ¹¹	Bardzo często	123 (43,3)	16 (5,6)*
Zapalenie błon śluzowych	Bardzo często	56 (19,7)	6 (2,1)*
Obrzęki obwodowe	Bardzo często	47 (16,5)	
Gorączka	Bardzo często	45 (15,8)	2 (0,7)
Suchość błon śluzowych ¹²	Bardzo często	36 (12,7)	1 (0,4)
Obrzęk ¹³	Często	18 (6,3)	
Badania diagnostyczne			
Zmniejszenie masy ciała	Bardzo często	79 (27,8)	15 (5,3)*
Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	Bardzo często	192 (67,6)	8 (2,8)*
Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy	Bardzo często	151 (53,2)	34 (12,0)
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	Bardzo często	125 (44,0)	12 (4,2)*
Zwiększenie aktywności lipazy	Bardzo często	121 (42,6)	20 (7,0)
Wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT)	Bardzo często	63 (22,2)	2 (0,7)
Zmniejszenie stężenia albuminy	Bardzo często	41 (14,4)	1 (0,4)
Zwiększenie stężenia hemoglobiny glikowanej	Często	8 (2,8)	0
* Nie stwierdzono żadnych działań niepożądanych stopnia 4.			
# Działania niepożądane zgłaszane w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu. Pochodzą one ze zgłoszeń spontanicznych, dla których nie zawsze możliwe jest wiarygodne ustalenie częstości występowania lub związku przyczynowego z narażeniem na produkt leczniczy.			
1 Zakażenie dróg moczowych: w tym także jeden przypadek posocznicy moczopochodnej			
2 Nadwrażliwość: w tym także alergiczne zapalenie skóry			
3 Kwasica ketonowa: w tym także cukrzycowa kwasica ketonowa (patrz punkt 4.4)			
4 Zaburzenia smaku: w tym także utrata smaku, zmniejszone odczuwanie bodźców smakowych			
5 Zapalenie płuc: w tym także choroba śródmiąższowa płuc			
6 Zapalenie jamy ustnej: w tym także owrzodzenie aftowe i owrzodzenie jamy ustnej			
7 Wysypka: w tym także wysypka grudkowo-plamista, wysypka plamkowa, wysypka uogólniona, wysypka grudkowa, swędząca wysypka			
8 Suchość skóry: w tym także pęknięcia skóry, nadmierne rogowacenie skóry, skóra pergaminowata			
9 Rumień: w tym także rumień uogólniony			
10 Zapalenie skóry: w tym także trądzikopodobne zapalenie skóry			
11 Zmęczenie: w tym także osłabienie psychofizyczne (astenia)			
12 Suchość błon śluzowych: w tym także suchość w jamie ustnej, suchość sromu i pochwy			
13 Obrzęk: w tym także opuchlizna twarzy, obrzęk twarzy, obrzęk powiek			

Opis wybranych działań niepożądanych

Hiperglikemia

Wystąpienie hiperglikemii (FPG >160 mg/dl) zgłoszono u 190 (66,9%) pacjentów; Zdarzenia stopnia 2. (FPG 160-250 mg/dl), 3. (FPG >250-500 mg/dl) i 4. (FPG >500 mg/dl) zgłoszono odpowiednio u 16,2%, 33,8% i 4,6% pacjentów.

Na podstawie wyjściowego stężenia glukozy w osoczu na czczo i wyjściowej wartości HbA1c uznano, że 56% pacjentów ma stan przedcukrzycowy (FPG >100-126 mg/dl [od 5,6 do 6,9 mmol/l] lub HbA1c 5,7-6,4%) a 4,2% pacjentów choruje na cukrzycę (FPG ≥126 mg/dl [≥7,0 mmol/l] lub HbA1c ≥6,5%). U 74,8% pacjentów, u których w punkcie wyjścia stwierdzono stan przedcukrzycowy, wystąpiła hiperglikemia (dowolnego stopnia) w trakcie leczenia alpelisybem. W przypadku wszystkich pacjentów z hiperglikemią stopnia ≥2. (FPG ≥160 mg/dl) mediana czasu, jaki upłynął do momentu jej wystąpienia po raz pierwszy, wyniosła 15 dni (przedział: od 5 dni do 900 dni) (na podstawie wyników badań laboratoryjnych). Mediana czasu utrzymywania się hiperglikemii stopnia ≥2. wyniosła 10 dni (95% CI: od 8 do 13 dni). U pacjentów z hiperglikemią stopnia ≥2. mediana czasu do wystąpienia poprawy (o przynajmniej jeden stopień względem pierwszego zdarzenia) wyniosła 8 dni (95% CI: 8 do 10 dni). U wszystkich pacjentów, którzy kontynuowali leczenie fulwestrantem po zakończeniu przyjmowania produktu Piqray wartości FPG powróciły do stanu wyjściowego (prawidłowego).

Hiperglikemię leczono podając leki przeciwcukrzycowe, patrz punkt 4.4.

Wysypka

Incydenty wysypki (w tym wysypki grudkowo-plamistej, plamkowej, uogólnionej, grudkowej i, swędzącej, zapalenia skóry i trądzikopodobnego zapalenia skóry) zgłoszono u 153 (53,9%) pacjentów. Wysypka miała przeważnie nasilenie łagodne lub umiarkowane (stopnia 1. lub 2.) i odpowiadała na leczenie, a w niektórych przypadkach wysypce towarzyszył świąd i suchość skóry. Wysypkę stopnia 2. i 3. zgłoszono odpowiednio u 13,7% i 20,1% pacjentów, a mediana czasu, jaki upłynął do wystąpienia wysypki po raz pierwszy wyniosła 12 dni (przedział: od 2 dni do 220 dni).

Wśród pacjentów, którzy otrzymali profilaktyczne leczenie przeciwwysypkowe, w tym leki przeciwhistaminowe wysypkę zgłaszano rzadziej niż w całej populacji; 26,1% w porównaniu z 53,9% w przypadku wysypki wszystkich stopni nasilenia, 11,4% w porównaniu z 20,1% dla stopnia 3. oraz 3,4% w porównaniu z 4,2% dla wysypki prowadzącej do definitywnego zakończenia stosowania produktu leczniczego Piqray. W związku z tym, można profilaktycznie zacząć podawać leki przeciwhistaminowe w chwili rozpoczęcia leczenia produktem Piqray.

Działanie gastrotoksyczne (nudności, biegunka, wymioty)

Biegunkę, nudności i wymioty zgłoszono odpowiednio u 59,5%, 46,8% i 28,5% pacjentów (patrz Tabela 7).

Biegunkę stopnia 2. i 3. zgłoszono odpowiednio u 19,7% i 7,0% pacjentów, a mediana czasu, jaki upłynął do momentu wystąpienia biegunki stopnia ≥2. wyniosła 50 dni (przedział: od 1 dnia do 954 dni).

W trakcie leczenia produktem Piqray zgłaszano występowanie ciężkiej biegunki i jej następstw klinicznych, takich jak odwodnienie oraz ostre uszkodzenie nerek, które ustąpiły po odpowiedniej interwencji (patrz Tabela 4). U odpowiednio 28/153 (17,6%) i 109/169 (64,5%) pacjentów zastosowano leki przeciwwymiotne (np. ondansetron) i przeciwbiegunkowe (np. loperamid) w celu opanowania objawów.

Martwica kości szczęki

Wystąpienie martwicy kości szczęki zgłoszono u 5,6% pacjentów (16/284) w grupie leczenia produktem Piqray stosowanym łącznie z fulwestrantem. Piętnastu pacjentów, u których wystąpiła martwica kości szczęki, stosowało jednocześnie bisfosfoniany (np. kwas zoledronowy) lub inhibitory liganda receptora RANK (np. denosumab). Z tego względu, nie można wykluczyć zwiększenia ryzyka rozwoju martwicy kości szczęki u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Piqray i bisfosfoniany lub inhibitory liganda receptora RANK.

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku ≥ 65 lat leczonych alpelisybem stosowanym łącznie z fulwestrantem częstość występowania hiperglikemii stopnia 3.-4. była większa (45,3%) niż u pacjentów w wieku < 65 lat (33,5%), natomiast u pacjentów w wieku < 75 lat hiperglikemię stopnia 3.-4. stwierdzono u 36% pacjentów w porównaniu z 55,9% pacjentów w wieku ≥ 75 lat.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinni zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Działania niepożądane związane z przedawkowaniem były zgodne z profilem bezpieczeństwa produktu leczniczego Piqray i obejmowały hiperglikemię, nudności, osłabienie psychofizyczne (astenię) oraz wysypkę.

Postępowanie

We wszystkich przypadkach przedawkowania, w razie konieczności, należy zastosować ogólne leczenie objawowe i środki wspomagające. Nie jest znane antidotum dla produktu leczniczego Piqray.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01EM03

Mechanizm działania

Alpelisyb jest swoistym α inhibitorem kinazy 3-fosfatydyloinozytolu (ang. phosphatidylinositol3kinase, PI3K α) klasy I. Mutacje typu „nabycia funkcji” (ang. gain-of-function, GOF) w genie kodującym katalityczną podjednostkę α PI3K (PIK3CA) prowadzą do aktywacji szlaku sygnałowego PI3K α i AKT, transformacji komórkowej oraz powstawania zmian nowotworowych w modelach *in vitro* i *in vivo*.

W liniach komórkowych raka piersi alpelisyb hamował fosforylację substancji stanowiących cel PI3K na dalszych etapach szlaku, w tym AKT, i wykazywał aktywność w liniach komórkowych z mutacją PIK3CA.

In vivo, alpelisyb hamował szlak sygnałowy PI3K/AKT i ograniczał wzrost zmiany nowotworowej w modelach heteroprzeszczepów, w tym także w modelach raka piersi.

Wykazano, że zahamowanie PI3K przez alpelisyb powoduje zwiększenie transkrypcji receptora estrogenowego (ER) w komórkach raka piersi. Wykazano wzmocnienie działania przeciwnowotworowego alpelisybu stosowanego w skojarzeniu z fulwestrantem w porównaniu z działaniem każdego z tych leków stosowanych indywidualnie w modelach heteroprzeszczepów wywodzących się z linii komórkowych ER-dodatniego raka piersi z mutacją PIK3CA.

Szlak sygnałowy PI3K/AKT odpowiada za homeostazę glukozy, a hiperglikemia jest przewidywaną reakcją niepożądaną wynikającą z zahamowania aktywności PI3K związaną z właściwym molekularnym celem działania inhibitora (ang. on-target).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Produkt leczniczy Piqray oceniano w kluczowym badaniu fazy III, czyli randomizowanym badaniu z grupą kontrolną placebo prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z zastosowaniem alpelisybu podawanego w skojarzeniu z fulwestrantem u kobiet po menopauzie oraz mężczyzn z zaawansowanym (nawracającym lokoregionalnie lub rozsianym) rakiem piersi HR+, HER2-, u których stwierdzono progresję lub nawrót choroby w trakcie leczenia opartego na inhibitorze aromatazy(stosowanego w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6 lub bez inhibitora CDK4/6) albo po jego zakończeniu.

Łącznie 572 pacjentów włączono do dwóch kohort - kohorty osób z rakiem piersi z mutacją PIK3CA i kohorty osób z rakiem piersi bez mutacji PIK3CA. Pacjentów randomizowano w stosunku 1:1 do grupy leczenia alpelisybem podawanym w dawce 300 mg łącznie z fulwestrantem lub do grupy leczenia placebo podawanym łącznie z fulwestrantem. Randomizacji przypisano układ warstwowy na podstawie obecności przerzutów w płucach lub w wątrobie oraz wcześniejszego leczenia inhibitorem/inhibitorami CDK4/6.

W kohorcie z mutacją PIK3CA 169 pacjentów z jedną lub więcej mutacjami PIK3CA (C420R, E542K, E545A, E545D [tylko 1635G>T], E545G, E545K, Q546E, Q546R, H1047L, H1047R lub H1047Y) randomizowano do leczenia skojarzonego alpelisybem i fulwestrantem, a 172 pacjentów randomizowano do leczenia skojarzonego placebo i fulwestrantem. W tej kohorcie u 170 (49,9%) pacjentów wykazano przerzuty w płucach/wątrobie, a 20 (5,9%) pacjentów stosowało wcześniej leczenie inhibitorem CDK4/6.

Mediana wieku pacjentów wyniosła 63 lata (przedział: od 25 do 92 lat). 44,9% pacjentów było w wieku co najmniej 65 lat i ≤85 lat. Do badania włączono pacjentów rasy białej (66,3%), żółtej (21,7%) i czarnej lub Afroamerykanów (1,2%). W populacji badanej był jeden mężczyzna włączony do kohorty osób z mutacją PIK3CA, którego leczono alpelisybem i fulwestrantem. Odpowiednio u 66,0% i 33,4% pacjentów stan sprawności wg ECOG wyniósł 0 i 1.

U 97,7% pacjentów stosowano wcześniej terapię hormonalną. U 67,7% osób ostatnim rodzajem terapii stosowanej przed włączeniem do badania była terapia hormonalna. Lekami najczęściej stosowanymi w ramach terapii hormonalnej były letrozol i anastrozol. Ostatnim rodzajem terapii hormonalnej stosowanej przed włączeniem do badania była terapia systemowa u 47,8% osób i terapia adjuwantowa u 51,9% osób. Ogółem, u 85,6% pacjentów chorobę uznano za oporną na terapię hormonalną; oporność pierwotną (oporność *de novo*) stwierdzono u 13,2% pacjentów, a oporność wtórną (nawrót/ progresję po początkowej odpowiedzi) u 72,4% pacjentów.

Dane demograficzne oraz wyjściowe cechy charakterystyczne choroby, wyniki oceny wydolności w skali ECOG, masa guza i rodzaj stosowanego wcześniej leczenia przeciwnowotworowego były dobrze zrównoważone we wszystkich grupach leczenia.

W randomizowanej fazie leczenia podawano doustnie alpelisyb w dawce 300 mg lub placebo raz na dobę w sposób nieprzerwany. Fulwestrant w dawce 500 mg podawano domięśniowo w fazie leczenia w 1 i 15 dniu cyklu 1, a następnie w 1 dniu cyklu trwającego 28 dni (podanie ±3 dni).

Pacjentom nie wolno było zmieniać leczenia z placebo na alpelisyb w trakcie badania ani po stwierdzeniu progresji choroby.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był czas przeżycia bez progresji choroby (ang. progression-free survival, PFS) ustalony przez badacza na podstawie kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie w guzach litych (ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) w wersji 1.1 u pacjentów z mutacją PIK3CA. Najważniejszym drugorzędownym punktem końcowym był całkowity czas przeżycia (ang. overall survival, OS) u pacjentów z mutacją PIK3CA.

Pozostałe drugorzędowne punkty końcowe to PFS u pacjentów bez mutacji PIK3CA oraz OS u pacjentów bez mutacji PIK3CA.

Pierwotna analiza skuteczności

Badanie spełniło pierwszorzędowny punkt końcowy w ostatecznej analizie PFS (data odcięcia danych: 12 czerwca 2018 r.) wykazując statystycznie istotne wydłużenie PFS w ocenie badacza w kohorcie z mutacją PIK3CA u pacjentów otrzymujących alpelisyb łącznie z fulwestrantem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo łącznie z fulwestrantem z szacunkowym zmniejszeniem ryzyka progresji choroby lub zgonu o 35% na korzyść leczenia alpelisybem w skojarzeniu z fulwestrantem (patrz Tabela 8).

Tabela 8 Pierwotna analiza skuteczności w badaniu C2301 - podsumowanie wyników dotyczących skuteczności w oparciu o kryteria RECIST (FAS, kohorta z mutacją PIK3CA). Data odcięcia danych: 12 czerwca 2018 r.

	Piqray + fulwestrant (n=169)	Placebo + fulwestrant (n=172)
Mediana czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS) (miesiące, 95% CI)		
Ocena radiologiczna przeprowadzona przez badacza [#]		
Kohorta osób z mutacją PIK3CA (N=341)	11,0 (7,5 do 14,5)	5,7 (3,7 do 7,4)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,65 (0,50 do 0,85)	
Wartość p ^a	0,00065	
Ocena zaślepionej niezależnej komisji weryfikacyjnej ^{*#}		
Kohorta osób z mutacją PIK3CA (N=173)	11,1 (7,3 do 16,8)	3,7 (2,1 do 5,6)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,48 (0,32 do 0,71)	
Wartość p	Nie dotyczy	
CI (ang. confidence interval) = przedział ufności; N = liczba pacjentów		
^a Wartość p uzyskano w jednostronnym teście log-rank ze stratyfikacją.		
[#] Na podstawie kryteriów RECIST 1.1		
[*] Według metody audytu w oparciu o 50% próbek		

W kohorcie z mutacją PIK3CA w analizach PFS w podgrupach zgodnie z oceną badacza, dokonanych według czynników stratyfikacji randomizacji wykazano zasadniczo spójny efekt terapeutyczny na korzyść grupy leczonej alpelisybem, niezależnie od obecności lub braku przerzutów w płucach/wątrobie.

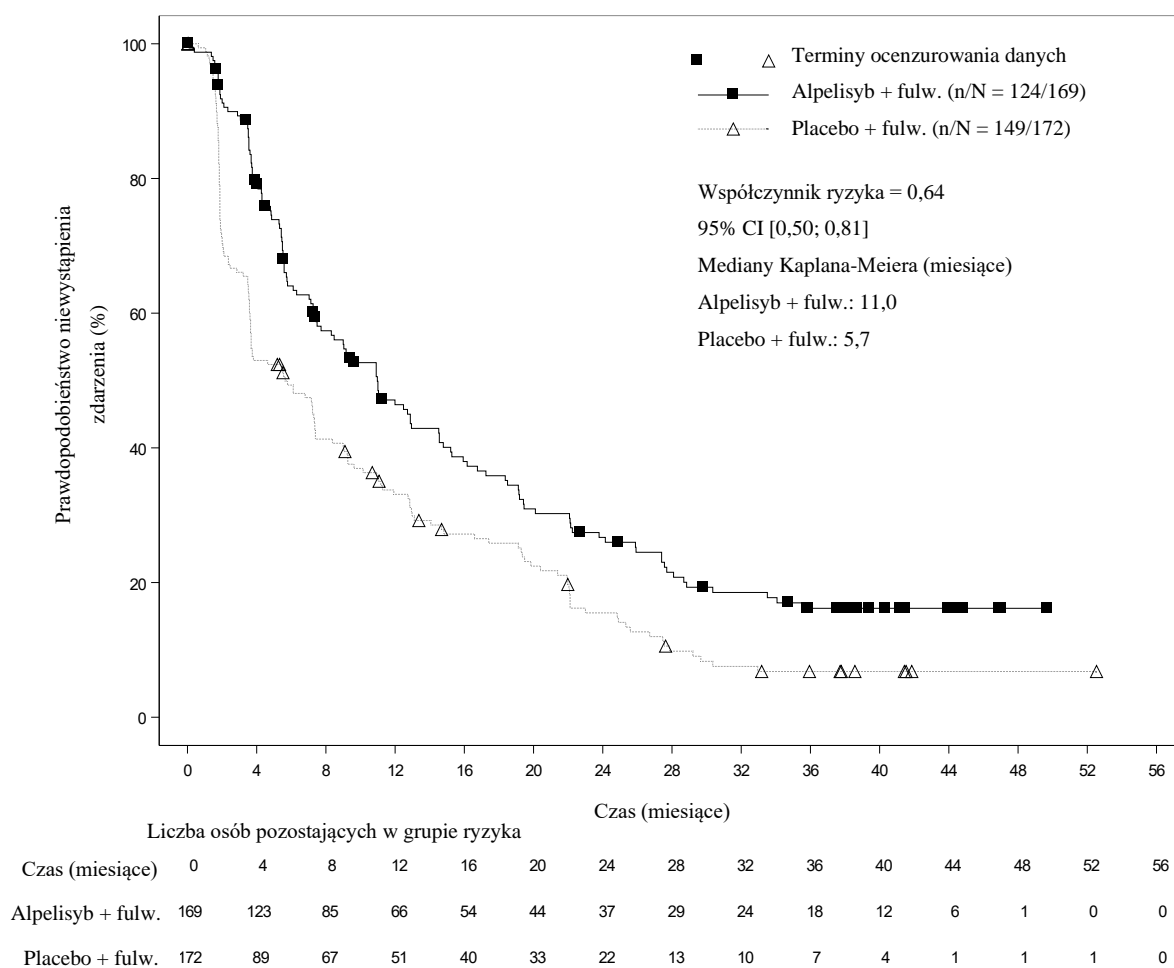
Wśród 20 pacjentów z wcześniejszym leczeniem inhibitorem CDK4/6 współczynnik ryzyka (HR) dla PFS wyniósł 0,48 (95% CI: 0,17; 1,36); mediana PFS wyniosła 1,8 miesiąca (95% CI: 1,7; 3,6) w grupie otrzymującej placebo w skojarzeniu z fulwestrantem i 5,5 miesiąca (95% CI: 1,6; 16,8) w grupie otrzymującej alpelisyb z fulwestrantem.

Wykorzystując dane zgromadzone do daty odcięcia w dniu 12 czerwca 2018 r. wyniki dotyczące PFS w podgrupie pacjentów z opornością na terapię hormonalną (HR=0,64; 95% CI: 0,49; 0,85, n=292) i pacjentów wrażliwych na terapię hormonalną (HR=0,87; 95% CI: 0,35; 2,17, n=39) przemawiały na korzyść leczenia skojarzonego alpelisybem z fulwestrantem. Liczba pacjentów z mutacją PIK3CA wrażliwych na terapię hormonalną była ograniczona (n=39) i należy zachować ostrożność przy interpretacji wyników.

Wykorzystując dane zgromadzone do daty odcięcia w dniu 12 czerwca 2018 r. całkowity odsetek odpowiedzi u pacjentów ze zmianami możliwymi do zmierzenia w punkcie wyjściowym wyniósł 35,7% (95% CI: 27,4; 44,7) w grupie otrzymującej alpelisyb w skojarzeniu z fulwestrantem i 16,2% (95% CI: 10,4; 23,5) w grupie otrzymującej placebo w skojarzeniu z fulwestrantem.

W trakcie wykonywania ostatecznej analizy OS (data odcięcia danych 23 kwietnia 2020 r.), przeprowadzono opisową analizę efektywności w zakresie PFS. Przy medianie czasu od randomizacji do daty odcięcia danych wynoszącej około 42 miesiące, wyniki PFS były zgodne z wynikami z uzyskanymi w pierwotnej analizie PFS. Oszacowano, że redukcja ryzyka progresji lub zgonu wyniosła 36% na korzyść leczenia alpelisybem w skojarzeniu z fulwestrantem (HR=0,64; 95% CI: 0,50; 0,81) (Rycina 1).

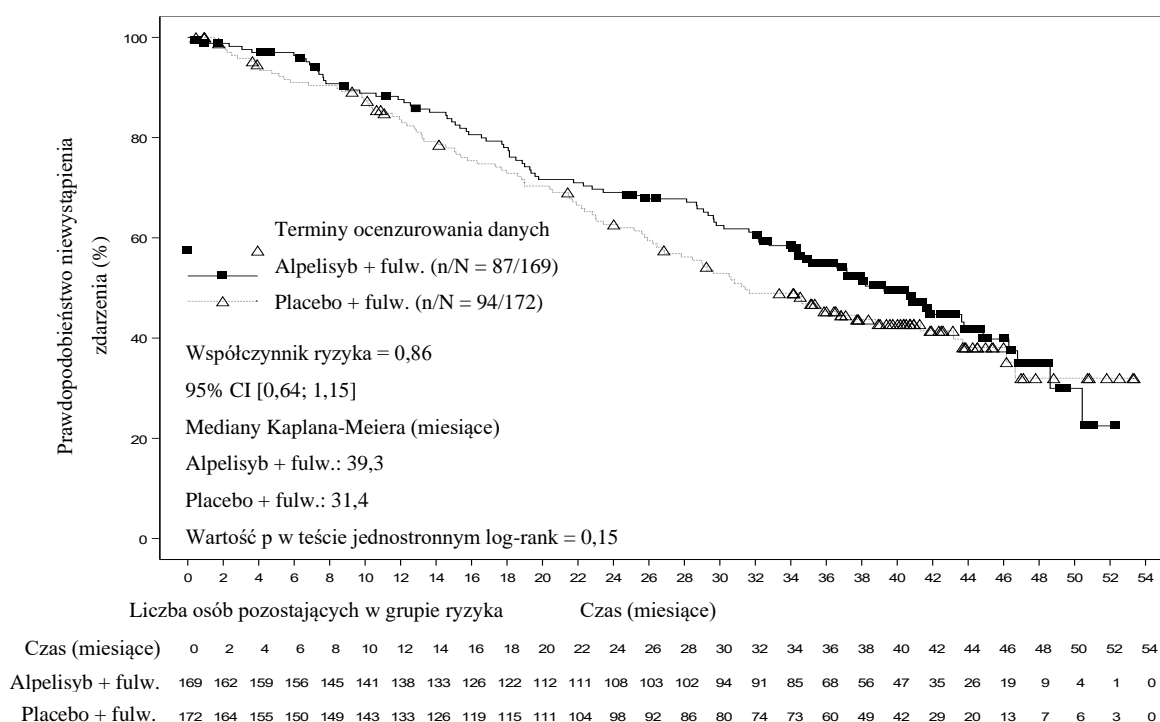
Rycina 1 Badanie C2301 - Wykres Kaplana-Meiera przedstawiający PFS w ocenie badacza (FAS, kohorta z mutacją PIK3CA): aktualizacja opisowa z datą odcięcia danych w dniu 23 kwietnia 2020 r.



Ostateczna analiza czasu przeżycia całkowitego

W chwili przeprowadzania ostatecznej analizy OS badanie nie osiągnęło swojego najważniejszego drugorzędowego punktu końcowego. W dniu odcięcia danych 23 kwietnia 2020 r., łącznie zgłoszono 87 (51,5%) zgonów w grupie leczonej alpelisybem w skojarzeniu z fulwestrantem i 94 (54,7%) zgony w grupie otrzymującej placebo w skojarzeniu z fulwestrantem. HR wyniósł 0,86 (95% CI: 0,64; 1,15; $p=0,15$, test jednostronny), a określona granica skuteczności O'Brien-Fleminga $p \leq 0,0161$ nie została przekroczona. Mediana OS wyniosła 39,3 miesiąca (95% CI: 34,1; 44,9) w grupie leczonej alpelisybem w skojarzeniu z fulwestrantem i 31,4 miesiąca (95% CI: 26,8; 41,3) w grupie leczonej placebo w skojarzeniu z fulwestrantem (Rycina 2).

Rycina 2 Analiza najważniejszego drugorzędowego punktu końcowego w badaniu C2301 – wykres Kaplana-Meiera przedstawiający OS (FAS, kohorta z mutacją PIK3CA) z datą odcięcia danych w dniu 23 kwietnia 2020 r.



U pacjentów poddanych wcześniej leczeniu CDK4/6i ($n=20$), mediana OS w grupie leczonej alpelisybem w skojarzeniu z fulwestrantem wyniosła 29,8 miesiąca (95% CI: 6,7; 38,2), w porównaniu do 12,9 miesiąca w grupie otrzymującej placebo w skojarzeniu z fulwestrantem (95% CI: 2,5; 34,6) (HR=0,67; 95% CI: 0,21, 2,18).

Kohorta bez mutacji PIK3CA

U pacjentów, u których w tkance nowotworowej nie stwierdzono mutacji PIK3CA, nie odnotowano korzystnego wpływu na PFS.

Wcześniejsze stosowanie fulwestrantu w badaniu CBYL719X2102

Pacjenci, którzy wcześniej stosowali fulwestrant nie zostali włączeni do kluczowego badania. W badaniu I fazy CBYL719X2101 39 pacjentów zgłaszało wcześniejsze stosowanie fulwestrantu. Najlepszymi całkowitymi odpowiedziami na leczenie alpelisybem w skojarzeniu z fulwestrantem u 21 pacjentów z mutacjami PIK3CA i chorobą mierzalną w chwili przystąpienia do badania była odpowiedź częściowa u 7 pacjentów, stabilizacja choroby u 11 pacjentów i progresja choroby u 2 pacjentów. Zatem skuteczność tego leczenia u pacjentów wcześniej leczonych fulwestrantem nie została ustalona z powodu ograniczonych danych w tamtym czasie (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Piqray we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu raka piersi (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę alpelisybu oceniano u pacjentów stosujących schemat dawkowania dawką doustną mieszczącą się w przedziale od 30 do 450 mg na dobę. Osoby zdrowe otrzymywały pojedyncze dawki doustne wynoszące od 300 do 400 mg. Farmakokinetyka była porównywalna u pacjentów z chorobami nowotworowymi i u zdrowych osób.

Wchłanianie

Po podaniu alpelisybu doustnie mediana czasu upływającego do chwili osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (T_{max}) wahała się w przedziale od 2,0 do 4,0 godzin, niezależnie od podanej dawki, czasu lub schematu dawkowania. Na podstawie modelowania wchłaniania ustalono, że biodostępność jest bardzo duża (>99%) po posiłku, ale mniejsza na czczo (~68,7% w przypadku dawki 300 mg). Można oczekiwać, że w przypadku podawania alpelisybu codziennie stężenie osoczowe stanu stacjonarnego osiągnięte zostanie u większości pacjentów 3 dni po rozpoczęciu leczenia.

Wpływ pokarmu

Pokarm wpływa na wchłanianie alpelisybu. U zdrowych ochotników po podaniu doustnym pojedynczej dawki alpelisybu 300 mg spożycie wysokokalorycznego posiłku bogatego w tłuszcze (985 kalorii i 58,1 g tłuszczu) spowodowało zwiększenie wartości AUC_{inf} o 73%, a wartości C_{max} o 84%, natomiast spożycie niskokalorycznego posiłku o obniżonej zawartości tłuszczu (334 kalorii i 8,7 g tłuszczu) spowodowało zwiększenie wartości AUC_{inf} o 77%, a wartości C_{max} o 145% w porównaniu ze stanem na czczo. Nie stwierdzono istotnej różnicy między wysokokalorycznym posiłkiem bogatym w tłuszcze a niskokalorycznym posiłkiem o obniżonej zawartości tłuszczu pod względem wartości AUC_{inf} , przy stosunku średnich geometrycznych wynoszącym 0,978 (CI: 0,876; 1,09), co wskazuje na to, że ani zawartość tłuszczu, ani całkowita podaż kalorii nie mają znaczącego wpływu na wchłanianie. Możliwą przyczyną wpływu pokarmu na wchłanianie jest zwiększenie rozpuszczalności w przewodzie pokarmowym przez żółć wydzielaną w odpowiedzi na spożycie pokarmu. Dlatego produkt leczniczy Piqray należy przyjmować bezpośrednio po posiłku, codziennie mniej więcej o tej samej porze.

Dystrybucja

Alpelisyb w stopniu umiarkowanym wiąże się z białkami, przy czym wolna frakcja stanowi 10,8% niezależnie od stężenia. Alpelisyb rozkłada się równo między krwinki czerwone a osocze, przy czym średni stosunek stężenia we krwi do stężenia w osoczu wynosi *in vivo* 1,03. Alpelisyb jest substratem ludzkich transporterów usuwających (ang. efflux transporters), dlatego należy spodziewać się, że nie przechodzi przez barierę krew-mózg. Szacuje się, że objętość dystrybucji alpelisybu w stanie stacjonarnym (V_{ss}/F) wynosi 114 litrów (współczynnik zmienności międzyosobniczej $CV\% = 46\%$).

Metabolizm

W badaniach *in vitro* wykazano, że główny szlak metaboliczny polega na powstawaniu metabolitu BZG791 w wyniku chemicznej i enzymatycznej hydrolizy amidowej, a następnie hydroksylacji z udziałem CYP3A4. Alpelisyb jest hydrolizowany w ustroju w drodze rozkładu chemicznego i rozkładu enzymatycznego przez wykazujące wszędzie ekspresję wysokowydajne enzymy (esterazy, amidazy, cholinoesterazy) występujące nie tylko w wątrobie. Metabolity powstające przy udziale CYP3A4 i glukuronidy stanowią ~15% podanej dawki; metabolit BZG791 stanowi ~40-45% dawki. Reszta dawki alpelisybu, która została wykryta jako postać niezmienniona alpelisybu w moczu i kale, była wydalana jako alpelisyb lub nie została wchłonięta.

Eliminacja

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej po spożyciu pokarmu wykazano, że klirens alpelisybu jest niewielki i wynosi 9,2 l/h (CV% 21%). Okres półtrwania określony w oparciu o dane z populacji niezależnie od wysokości dawki i czasu wynosił od 8 do 9 godzin w stanie równowagi stężenia w przypadku podawania dawki 300 mg raz na dobę.

W badaniu masy u ludzi po podaniu doustnym alpelisyb i jego metabolity wykryto głównie w kale (81,0%), jako alpelisyb lub zmetabolizowane do BZG791. Wydalanie z moczem ma pomniejsze znaczenie (13,5%), a alpelisyb wydany jest w postaci niezmienionej (2%). Po podaniu doustnym [14C]-alpelisybu w dawce pojedynczej, 94,5% całkowitej podanej dawki radioaktywnej odzyskano w ciągu 8 dni.

Liniowość lub nieliniowość

Wykazano, że po spożyciu posiłku farmakokinetyka ma charakter liniowy w odniesieniu do dawki i czasu w przedziale dawek od 30 do 450 mg. Po podaniu wielokrotnym ekspozycja na alpelisyb (AUC) w stanie stacjonarnym jest tylko nieznacznie większa niż po podaniu w dawce pojedynczej, przy czym średni współczynnik kumulacji wynosił od 1,3 do 1,5 w przypadku schematu dawkowania raz na dobę.

Interakcje metaboliczne

Substraty CYP3A4

W badaniu interakcji międzylekowych z wrażliwym substratem CYP3A4, ewerolimusem, AUC wzrosło o 11,2%. Nie należy spodziewać się wystąpienia klinicznie znaczącej zmiany na skutek interakcji międzylekowych z substratami CYP3A4.

Induktory CYP3A4

W badaniu interakcji z innymi lekami, w którym alpelisyb podawano jednocześnie z ryfampicyną, silnym induktorem CYP3A4, potwierdzono, że istnieje klinicznie istotna interakcja farmakokinetyczna między alpelisybem a silnymi induktorami CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

Interakcje oparte na transporterach

Na podstawie danych z badań *in vitro* nie można odrzucić hamowania przez alpelisyb [i (lub) jego metabolit BZG791] nerkowego transportera anionów organicznych OAT3 u pacjentów po podaniu dawki terapeutycznej.

Wykazano, że w warunkach *in vitro* alpelisyb wywiera jedynie słabe działanie hamujące wobec wykazujących wszędzie ekspresję transporterów usuwających (P-gp, BCRP, MRP2, BSEP), transporterów substancji rozpuszczonych u wejścia do wątroby (OATP1B1, OATP1B3, OCT1) i transporterów substancji rozpuszczonych w nerkach (OAT1, OCT2, MATE1, MATE2K). Stężenie układowe frakcji niezwiązanej w stanie równowagi (lub stężenie u wejścia do wątroby), zarówno w przypadku dawki terapeutycznej, jak i maksymalnej dawki tolerowanej, jest istotnie niższe od ustalonej eksperymentalnie stałej inhibicji dla frakcji niezwiązanej lub IC₅₀, dlatego zahamowanie nie przekłada się na istotność kliniczną. Ze względu na duże stężenia alpelisybu w świetle jelita nie można całkowicie wykluczyć wpływu na P-gp i BCRP w jelicie.

Szczególne grupy pacjentów

Wpływ wieku, masy ciała i płci

W analizie farmakokinetyki populacyjnej wykazano, że wiek, masa ciała ani płeć nie wpływają w sposób znaczący klinicznie na poziom ekspozycji ustrojowej na alpelisyb w stopniu wymagającym modyfikacji dawki produktu leczniczego Piqray.

Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 18 lat)

Nie określono farmakokinetyki produktu leczniczego Piqray u dzieci w wieku od 0 do 18 lat. Dane nie są dostępne.

Osoby w podeszłym wieku (65 lat lub starsze)

117 spośród 284 pacjentów otrzymujących produkt Piqray w badaniu fazy III (w grupie leczenia alpelisybem podawanym łącznie z fulwestrantem) było w wieku ≥ 65 lat, a 34 pacjentów było w wieku między 75 a 87 lat. Nie obserwowano ogólnych różnic dotyczących ekspozycji na Piqray między tymi pacjentami a osobami młodszymi (patrz punkt 4.2).

Rasa/pochodzenie etniczne

W analizach farmakokinetyki populacyjnej i analizach farmakokinetyki z badania fazy I prowadzonego z udziałem pacjentów z Japonii z chorobami nowotworowymi wykazano, że pochodzenie etniczne nie wpływa w sposób znaczący klinicznie na poziom ekspozycji ustrojowej na produkt leczniczy Piqray.

Parametry farmakokinetyczne określone w modelach niekompartimentowych po podaniu produktu leczniczego Piqray w dawce pojedynczej i w wielokrotnych dawkach dobowych u pacjentów z Japonii były bardzo podobne do parametrów obserwowanych w populacji osób rasy białej.

Zaburzenia czynności nerek

Na podstawie wyników analizy farmakokinetyki populacyjnej, w której uwzględniono 117 pacjentów z prawidłową czynnością nerek ($eGFR \geq 90$ ml/min/1,73 m²) / ($CL_{Cr} \geq 90$ ml/min), 108 pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek ($eGFR$ od 60 do <90 ml/min/1,73 m²) / (CL_{Cr} od 60 do <90 ml/min) i 45 pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ($eGFR$ od 30 do <60 ml/min/1,73 m²), wykazano że łagodne i umiarkowane zaburzenia czynności nerek nie mają wpływu na poziom ekspozycji na alpelisyb (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Na podstawie badania farmakokinetyki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby wykazano, że umiarkowani i ciężkie zaburzenia czynności wątroby mają nieistotny wpływ na poziom ekspozycji na alpelisyb (patrz punkt 4.2). Średnia ekspozycja na alpelisyb zwiększyła się 1,26-krotnie u pacjentów z ciężkimi (GMR: 1,00 dla C_{max} ; 1,26 dla AUC_{last}/AUC_{inf}) zaburzeniami czynności wątroby.

Na podstawie wyników analizy farmakokinetyki populacyjnej, w której uwzględniono 230 pacjentów z prawidłową czynnością wątroby i 41 pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby, a nie uwzględniono żadnych pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, popartych dodatkowo wynikami ze specjalnego badania dotyczącego zaburzeń czynności wątroby wykazano, że łagodne i umiarkowane zaburzenia czynności wątroby nie mają wpływu na poziom ekspozycji na alpelisyb (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania farmakologiczne dotyczące bezpieczeństwa i toksyczność po podaniu wielokrotnym

Większość obserwowanych działań alpelisybu miała związek z jego aktywnością farmakologiczną jako swoistego wobec p110 α inhibitora szlaku PI3K, na przykład wpływ na homeostazę glukozy powodujący wystąpienie hiperglikemii oraz ryzyko wzrostu ciśnienia krwi. Głównymi narządami, których dotyczyły działania niepożądane, były: szpik kostny, tkanka limfatyczna, trzustka oraz niektóre narządy rozrodcze u obu płci. Działania na szpik kostny i tkankę limfatyczną były na ogół odwracalne po zaprzestaniu leczenia. Wpływ na trzustkę i narządy rozrodcze nie był w pełni odwracalny, ale wykazano tendencję do odwracalności zmian. We wstępnych badaniach na szczurach wykryto dowody na zmiany zapalne skóry.

Badania farmakologiczne dotyczące bezpieczeństwa dla układu sercowo-naczyniowego

Wykazano zahamowanie czynności kanałów hERG *in vitro* ($IC_{50} = 9,4 \mu M$) przy stężeniach ~13-krotnie większych niż narażenie u ludzi po podaniu zalecanej dawki 300 mg/dobę. Nie obserwowano istotnego działania elektrofizjologicznego u psów.

Rakotwórczość i mutagenność

Nie przeprowadzono badań dotyczących działania rakotwórczego.

Wyniki standardowych badań genotoksyczności z alpelisybem przeprowadzonych w warunkach *in vitro* były ujemne. Alpelisyb nie miał działania genotoksycznego w badaniu toksyczności po wielokrotnym podaniu dawki leku przeprowadzonym na szczurach, którego integralną częścią była analiza mikrojądrowa, przy poziomie ekspozycji na alpelisyb stanowiącym maksymalnie około 2-krotność szacowanej ekspozycji (AUC) u ludzi po podaniu zalecanej dawki 300 mg.

Toksyczny wpływ na rozwój

W badaniach rozwoju zarodka i płodu u szczurów i królików wykazano, że podanie doustne alpelisybu w okresie organogenezy miało toksyczny wpływ na zarodek i płód oraz działanie teratogenne. U szczurów i królików w wyniku prenatalnej ekspozycji na alpelisyb obserwowano zwiększenie częstości występowania obumarcia zarodków przed i po zagnieżdżeniu, zmniejszenia masy ciała płodów oraz nieprawidłowych zmian płodów (powiększenie komory mózgu, zmniejszone kostnienie i wady wrodzone kośćca), począwszy od ekspozycji na poziomie niższym niż u ludzi w przypadku podawania największej zalecanej dawki wynoszącej 300 mg, wskazując na ich potencjalne znaczenie kliniczne.

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym zaobserwowano działania niepożądane w narządach rozrodczych, takie jak zanik pochwy lub macicy i wahania cyklu rujowego u szczurów, zmniejszona masa gruczołu krokowego i jąder u szczurów i psów oraz zanik gruczołu krokowego u psów przy klinicznie istotnych dawkach ustalonych w oparciu o wartość AUC.

W badaniach płodności przeprowadzonych na samcach i samicach szczura obserwowano podobny wpływ na płodność. U samic przy poziomie ekspozycji na alpelisyb (AUC) stanowiącym około dwukrotność ekspozycji u ludzi po podaniu zalecanej dawki 300 mg obserwowano zwiększoną liczbę przed- i poimplantacyjnej utraty zarodków, która skutkowałą zmniejszeniem liczby miejsc implantacji i żywych zarodków. U samców ekspozycja stanowiąca około dwukrotność szacowanej ekspozycji (AUC) u ludzi po podaniu zalecanej dawki 300 mg nie miała wpływu na płodność i zdolności rozrodcze, w tym liczbę plemników i ich ruchliwość. Jednak przy ekspozycji (AUC) odpowiadającej lub mniejszej niż ekspozycja po podaniu zalecanej dawki 300 mg u ludzi, masa gruczołów dodatkowych (pęcherzyki nasienne, gruczoł krokowy) była zmniejszona, a w badaniu mikroskopowym korelowała z atrofią i (lub) zmniejszonym wydzielaniem, odpowiednio, gruczołu krokowego i pęcherzyków nasiennych.

Fototoksyczność

W teście fototoksyczności *in vitro* przeprowadzonym w linii komórkowej fibroblastów mysich Balb/c 3T3 nie stwierdzono znaczącego potencjału fototoksycznego alpelisybu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokryształiczna
Mannitol
Karboksymetyloskrobia sodowa
Hypromeloza
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Hypromeloza
Żelaza tlenek, czarny (E172)
Żelaza tlenek, czerwony (E172)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol
Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Bez specjalnych wymagań dotyczących przechowywania tego produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z PVC/PCTFE/Alu (polichlorku winylu/polichlorotrifluoroetyleny/aluminium) w formie blistra zgrzanego z pudełkiem tekturowym, zawierającego 14 tabletek powlekanych.

Piqray 50 mg i 200 mg tabletki powlekane

Opakowania zawierające 28 tabletek powlekanych (14 tabletek po 50 mg i 14 tabletek po 200 mg) lub 56 tabletek powlekanych (28 tabletek po 50 mg i 28 tabletek po 200 mg).
Opakowania zbiorcze zawierające 168 tabletek powlekanych (3x 56, każde zawierające 28 tabletek po 50 mg i 28 tabletek po 200 mg).

Piqray 150 mg tabletki powlekane

Opakowania zawierające 28 lub 56 tabletek powlekanych.
Opakowania zbiorcze zawierające 168 (3x 56) tabletek powlekanych.

Piqray 200 mg tabletki powlekane

Opakowania zawierające 14 lub 28 tabletek powlekanych.
Opakowania zbiorcze zawierające 84 (3x 28) tabletki powlekane.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1455/001-009

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

27 lipca 2020

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Niemcy

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków,
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem produktu leczniczego Piqray w każdym kraju członkowskim Podmiot odpowiedzialny (ang. Marketing Authorisation Holder, MAH) musi uzgodnić treść i format programu edukacyjnego, w tym środki przekazu, sposoby dystrybucji i inne aspekty programu z właściwym organem krajowym.

Program edukacyjny ma na celu zwiększenie świadomości oraz dostarczenie informacji o przedmiotowych i podmiotowych objawach ciężkiej hiperglikemii, w tym kwasicy ketonowej oraz sposobach postępowania w razie ich wystąpienia.

Podmiot odpowiedzialny zapewni, by w każdym kraju członkowskim, w którym produkt leczniczy Piqray jest dostępny w obrocie, wszyscy pracownicy należący do fachowego personelu medycznego, którzy będą przepisywać produkt Piqray mieli dostęp do/otrzymali materiały edukacyjne dla lekarzy.

Materiały edukacyjne dla lekarzy powinny zawierać:

- Charakterystykę Produktu Leczniczego
- Przewodnik dla fachowego personelu medycznego

Przewodnik dla fachowego personelu medycznego będzie zawierał podane niżej kluczowe elementy:

U pacjentów leczonych produktem Piqray obserwowano przypadki ciężkiej hiperglikemii, niekiedy przebiegające z nieketonowym hiperglikemicznym zespołem hipermolalnym (ang. *hyperglycaemic hyperosmolar nonketotic syndrome*, HHNKS) lub z kwasicą ketonową. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano pewną liczbę przypadków kwasicy ketonowej zakończonej zgonem.

- **Przed rozpoczęciem leczenia**

- Stosowanie produktu leczniczego Piqray wiąże się ze zwiększonym ryzykiem hiperglikemii.
- Pacjenci podlegający większemu ryzyku (pacjenci z cukrzycą, w stanie przedcukrzycowym, z FPG >250 mg/dl, BMI \geq 30 lub w wieku \geq 75 lat) wymagają konsultacji z pracownikiem należącym do fachowego personelu medycznego, mającym doświadczenie w leczeniu hiperglikemii.
- Leczenie apelisybem może wpływać na leczenie przeciwcukrzycowe stosowane obecnie przez pacjenta w wyniku interakcji z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi metabolizowanymi przez CYP2C9 i CYP2C8 (w tym m. in. repaglinidem, rozyglitazonem, glipizydem i tolbutamidem).
- Przed rozpoczęciem leczenia apelisybem należy oznaczyć stężenie glukozy w osoczu na czczo i stężenie HbA1c oraz zoptymalizować stężenie glukozy we krwi u pacjenta.
- W związku z ryzykiem hiperglikemii należy doradzić pacjentom konieczność wprowadzenia zmian w stylu życia, poinformować ich o przedmiotowych i podmiotowych objawach hiperglikemii (np. nadmiernym pragnieniu, częstszym niż zwykle oddawaniu moczu lub większej niż zwykle ilości oddawanego moczu, zwiększonym łaknieniu przy utracie masy ciała; trudnościach w oddychaniu, bólu głowy, nudnościach i wymiotach) oraz o konieczności natychmiastowego skontaktowania się z pracownikiem należącym do fachowego personelu medycznego po wystąpieniu tych objawów.

- **Podczas leczenia**
 - Należy postępować zgodnie z harmonogramem monitorowania stężenia glukozy na czczo podanym w drukach informacyjnych produktu leczniczego Piqray. Należy pamiętać, że harmonogram ten różni się dla pacjentów z czynnikami ryzyka i bez tych czynników.
 - W przypadku hiperglikemii należy wprowadzić modyfikacje dawkowania związane z hiperglikemią i postępować zgodnie ze wskazówkami podanymi w tabeli w drukach informacyjnych produktu leczniczego Piqray.
 - Rozpoczynając leczenie przeciwcukrzycowe należy uwzględnić możliwość wystąpienia interakcji międzylekowych.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWAŃ ZAWIERAJĄCYCH TABLETKI 150 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Piqray 150 mg, tabletki powlekane
alpelisyb

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 150 mg alpelisybu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

28 tabletek
Zapas na 14 dni dla dawki dobowej 300 mg.
56 tabletek
Zapas na 28 dni dla dawki dobowej 300 mg.

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1455/001	28 tabletek powlekanych po 150 mg
EU/1/20/1455/002	56 tabletek powlekanych po 150 mg

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Piqray 150 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWANIA ZBIORCZEGO
ZAWIERAJĄCEGO TABLETKI 150 MG (W TYM BLUE BOX)**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Piqray 150 mg, tabletki powlekane
alpelisyb

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 150 mg alpelisybu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

Opakowanie zbiorcze: 168 (3x56) tabletek
3x zapas na 28 dni dla dawki dobowej 300 mg.

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1455/003

168 (3x 56) tabletek powlekanych po 150 mg

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Piqray 150 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**POŚREDNIE PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWANIA ZBIORCZEGO
ZAWIERAJĄCEGO TABLETKI 150 MG (BEZ BLUE BOX)**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Piqray 150 mg, tabletki powlekane
alpelisyb

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 150 mg alpelisybu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

56 tabletek
Zapas na 28 dni dla **dawki dobowej 300 mg**.
Element opakowania zbiorczego. Nie może być sprzedawany oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1455/003

168 (3x 56) tabletek powlekanych po 150 mg

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Piqray 150 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER ZGRZEWANY DLA OPAKOWAŃ ZAWIERAJĄCYCH TABLETKI 150 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Piqray 150 mg, tabletki
alpelisyb

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Pn.
Wt.
Śr.
Czw.
Pt.
Sob.
Ndz.

Przyjmować obydwie tabletki w zaznaczonym kolorem rzędzie bezpośrednio po posiłku w wyznaczonym dniu.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWAŃ ZAWIERAJĄCYCH
TABLETKI 200 MG**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Piqray 200 mg, tabletki powlekane
alpelisyb

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każda tabletki powlekana zawiera 200 mg alpelisybu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

14 tabletek
Zapas na 14 dni dla dawki dobowej 200 mg.
28 tabletek
Zapas na 28 dni dla dawki dobowej 200 mg.

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1455/007

14 tabletek powlekanych po 200 mg

EU/1/20/1455/008

28 tabletek powlekanych po 200 mg

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Piqray 200 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWANIA ZBIORCZEGO
ZAWIERAJĄCEGO TABLETKI 200 MG (W TYM BLUE BOX)**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Piqray 200 mg, tabletki powlekane
alpelisyb

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 200 mg alpelisybu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

Opakowanie zbiorcze: 84 (3x 28) tabletki
3x zapas na 28 dni dla dawki dobowej 200 mg.

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1455/009

84 (3x 28) tabletki powlekane po 200 mg

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Piqray 200 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**POŚREDNIE PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWANIA ZBIORCZEGO
ZAWIERAJĄCEGO TABLETKI 200 MG (BEZ BLUE BOX)**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Piqray 200 mg, tabletki powlekane
alpelisyb

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każda tabletki powlekana zawiera 200 mg alpelisybu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

28 tabletek

Zapas na 28 dni dla **dawki dobowej 200 mg**.

Element opakowania zbiorczego. Nie może być sprzedawany oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1455/009

84 (3x 28) tabletki powlekane po 200 mg

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Piqray 200 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER ZGRZEWANY DLA OPAKOWAŃ ZAWIERAJĄCYCH TABLETKI 200 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Piqray 200 mg, tabletki
alpelisyb

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Pn.
Wt.
Śr.
Czw.
Pt.
Sob.
Ndz.

Przyjmować jedną tabletkę bezpośrednio po posiłku w wyznaczonym dniu.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWAŃ ZAWIERAJĄCYCH TABLETKI 50 MG I 200 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Piqray 50 mg, tabletki powlekane
Piqray 200 mg, tabletki powlekane
alpelisyb

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 50 mg lub 200 mg alpelisybu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

14 tabletek po 50 mg
14 tabletek po 200 mg
Zapas na 14 dni dla dawki dobowej 250 mg.
28 tabletek po 50 mg
28 tabletek po 200 mg
Zapas na 28 dni dla dawki dobowej 250 mg.

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1455/004

14 tabletek powlekanych po 50 mg + 14 tabletek
powlekanych po 200 mg

EU/1/20/1455/005

28 tabletek powlekanych po 50 mg + 28 tabletek
powlekanych po 200 mg

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Piqray 50 mg + 200 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWANIA ZBIORCZEGO
ZAWIERAJĄCEGO TABLETKI 50 MG I 200 MG (W TYM BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Piqray 50 mg, tabletki powlekane
Piqray 200 mg, tabletki powlekane
alpelisyb

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 50 mg lub 200 mg alpelisybu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana

Opakowanie zbiorcze:
84 (3x28) tabletki po 50 mg
84 (3x28) tabletki po 200 mg
3x zapas na 28 dni dla dawki dobowej 250 mg.

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1455/006

84 (3x28) tabletki powlekane po 50 mg + 84 (3x28) tabletki powlekane po 200 mg

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Piqray 50 mg + 200 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**POŚREDNIE PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWANIA ZBIORCZEGO
ZAWIERAJĄCEGO TABLETKI 50 MG I 200 MG (BEZ BLUE BOX)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Piqray 50 mg, tabletki powlekane
Piqray 200 mg, tabletki powlekane
alpelisyb

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 50 mg lub 200 mg alpelisybu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka powlekana

28 tabletek po 50 mg
28 tabletek po 200 mg
Zapas na 28 dni dla **dawki dobowej 250 mg**.
Element opakowania zbiorczego. Nie może być sprzedawany oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1455/006

84 tabletki powlekane po 50 mg + 84 tabletki powlekane po 200 mg (3x 28 + 28)

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Piqray 50 mg + 200 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER ZGRZEWANY DLA OPAKOWAŃ ZAWIERAJĄCYCH TABLETKI 50 MG I 200 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Piqray 50 mg, tabletki
Piqray 200 mg, tabletki
alpelisyb

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Pn.
Wt.
Śr.
Czw.
Pt.
Sob.
Ndz.

Przyjmować obydwie tabletki w zaznaczonym kolorem rzędzie bezpośrednio po posiłku w wyznaczonym dniu.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Piqray 50 mg, tabletki powlekane
Piqray 150 mg, tabletki powlekane
Piqray 200 mg, tabletki powlekane
alpelisyb

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Piqray i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Piqray
3. Jak przyjmować lek Piqray
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Piqray
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Piqray i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Piqray

Piqray zawiera substancję czynną alpelisyb, która należy do grupy leków zwanych inhibitorami kinazy 3-fosfatydyloinozytolu (ang. phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K).

W jakim celu stosuje się lek Piqray

Lek Piqray jest stosowany w leczeniu kobiet po menopauzie i mężczyzn z rodzajem raka piersi zwanym zaawansowanym rakiem piersi wykazującym ekspresję receptora hormonalnego (HR-dodatnim) i niewykazującym ekspresji ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2-ujemnym). Lek Piqray jest stosowany w skojarzeniu z fulwestrantem, hormonalnym lekiem przeciwnowotworowym, u pacjentów, u których choroba nowotworowa nie zareagowała na inne leczenie hormonalne i u których występują pewne zmiany (mutacje) w genie zwanym PIK3CA.

Lekarz pobierze od pacjenta próbkę krwi lub tkanki nowotworowej w celu wykonania badania na obecność tych mutacji PIK3CA. Jeśli wynik badania będzie dodatni, nowotwór prawdopodobnie zareaguje na leczenie lekiem Piqray.

Jak działa lek Piqray

Działanie leku Piqray polega na blokowaniu enzymów zwanych kinazami 3-fosfatydyloinozytolu (PI3K). Enzymy te pomagają komórkom nowotworowym wzrastać i namnażać się. Blokując ich działanie lek Piqray może ograniczyć wzrost i rozprzestrzenianie się raka oraz pomóc w zniszczeniu komórek nowotworowych.

W razie jakichkolwiek wątpliwości dotyczących działania leku Piqray lub wyboru tego leku dla określonego pacjenta należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Piqray

Należy starannie przestrzegać wszystkich zaleceń lekarza, ponieważ mogą one różnić się od informacji ogólnych w tej ulotce. W razie wątpliwości należy zapytać lekarza.

Kiedy nie przyjmować leku Piqray:

- jeśli pacjent ma uczulenie na alpelisyb lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). Jeśli pacjent uważa, że może być uczulony, powinien skonsultować się z lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Piqray należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Jeśli którakolwiek z tych sytuacji odnosi się do pacjenta przed przyjęciem leku Piqray, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce:

- jeśli u pacjenta kiedykolwiek stwierdzono duże stężenie cukru we krwi lub cukrzycę (lub objawy podwyższonego stężenia cukru, takie jak wzmożone pragnienie i suchość w jamie ustnej, konieczność częstszego niż zwykle oddawania moczu, oddawanie większej niż zwykle ilości moczu, zmęczenie, nudności, zwiększony apetyt ze zmniejszeniem masy ciała);
- jeśli u pacjenta kiedykolwiek rozpoznano zespół Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson syndrome, SJS), rumień wielopostaciowy (ang. erythema multiforme, EM), reakcję polekową z eozynofilią i objawami ogólnymi (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) lub toksyczną martwicą toksyczną, rozplywną naskórką (ang. toxic epidermal necrolysis, TEN; do możliwych objawów zalicza się zaczerwienienie skóry, zmiany pęcherzowe na wargach, w oczach lub w jamie ustnej, łuszczenie się skóry z towarzyszącą gorączką lub bez gorączki, wysypka);
- jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba kości szczęki (martwica kości szczęki, ONJ).

Jeśli którakolwiek z podanych niżej sytuacji wystąpi u pacjenta podczas leczeniem lekiem Piqray, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce:

- wysypka, świąd, pokrzywka, duszność, trudności w oddychaniu, świszczący oddech, kaszel, zamroczenie, zawroty głowy, zmiany poziomu świadomości, niskie ciśnienie krwi, zaczerwienienie skóry, obrzęk twarzy lub gardła, sine zabarwienie warg, języka lub skóry (możliwe objawy ciężkiej reakcji alergicznej).
- pojawienie się nowych problemów dotyczących oddychania lub zmiana już istniejących, takich jak trudności w oddychaniu lub ból towarzyszący oddychaniu, kaszel, przyspieszenie oddechu, sine zabarwienie warg, języka lub skóry, czkawka (możliwe objawy nieinfekcyjnego zapalenia płuc lub zapalenia płuc).
- wzmożone pragnienie i suchość w jamie ustnej, częstsze niż zwykle oddawanie moczu, zmęczenie, zwiększony apetyt z utratą masy ciała, splątanie, nudności, wymioty, oddech o owocowym zapachu, trudności z oddychaniem i sucha lub zaczerwieniona skóra, które mogą być objawami zwiększonego stężenia cukru we krwi (hiperglikemii) i jego powikłań.
- wysypka, zaczerwienienie skóry, zmiany pęcherzowe na wargach, w oczach lub w jamie ustnej, łuszczenie się skóry, czasami z towarzyszącą gorączką (możliwe objawy jednego z następujących schorzeń skóry: zespołu Stevensa-Johnsona, rumienia wielopostaciowego (EM), reakcji polekowej z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS) lub toksycznej rozplywnej martwicy rozplywnej naskórką (TEN)).
- wystąpienie nowych lub nasilenie istniejących objawów w jamie ustnej (takich jak obluzowanie zębów, ból lub obrzęk, niegojące się owrzodzenia lub wydzielina).
- Ciężka biegunka lub silny ból brzucha bądź obecność śluzu lub krwi w stolcu, co może być objawem zapalenia jelita (zapalenie okrężnicy).

Może być konieczne leczenie tych objawów, przerwanie przez lekarza leczenia na pewien czas, zmniejszenie dawki lub definitywne zakończeniu leczenia lekiem Piqray.

Badania krwi wykonywane przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie leczenia lekiem Piqray

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Piqray lekarz przeprowadzi badania krwi, aby skontrolować stężenie cukru we krwi i będzie je powtarzał w regularnych odstępach w trakcie leczenia.

W zależności od ich wyników lekarz podejmie wszelkie konieczne działania, np. przepisze lek powodujący obniżenie stężenia cukru we krwi. W razie konieczności lekarz może podjąć decyzję o przerwaniu leczenia lekiem Piqray na pewien czas lub zmniejszeniu dawki leku, aby zmniejszyło się stężenie cukru we krwi. Lekarz może także podjąć decyzję o definitywnym zakończeniu leczenia lekiem Piqray.

Należy zadbać o to, by u pacjenta wykonano badania krwi przed rozpoczęciem leczenia, powtarzano je regularnie w trakcie leczenia i po zakończeniu leczenia lekiem Piqray.

- Lekarz dokładnie poinformuje pacjenta kiedy i gdzie mają być wykonane badania krwi. Leczenie lekiem Piqray można rozpocząć tylko wówczas, gdy wyniki badań wykażą prawidłowe stężenie cukru we krwi, dlatego, że lek Piqray zwiększa stężenie cukru we krwi (hiperglikemia), które może być duże i wymagać zastosowania leczenia. Tylko dzięki regularnym badaniom krwi na czczo lekarz może dowiedzieć się, czy u pacjenta występuje hiperglikemia.
- Lekarz dokładnie poinformuje pacjenta kiedy i gdzie mają być wykonane badania stężenia cukru we krwi. Kontrole będą wymagane częściej w okresie pierwszych 4 tygodni leczenia, a zwłaszcza w ciągu 2 pierwszych tygodni przyjmowania leku Piqray. Po tym czasie konieczne będzie wykonywanie badań krwi co najmniej raz w miesiącu, zależnie od stężenia cukru we krwi u pacjenta.

Dzieci i młodzież

Leku Piqray nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek Piqray a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy to zwłaszcza:

- eltrombopagu, leku stosowanego w przypadku zmniejszonej liczby płytek krwi
- leków stosowanych w leczeniu raka piersi, takich jak lapatynib, ewerolimus lub rybocyklikb
- pantoprazolu, leku stosowanego w leczeniu zgagi i w celu zmniejszenia ilości kwasu wytwarzanego w żołądku
- midazolamu, leku stosowanego w celu uspokojenia lub w zaburzeniach snu
- ryfampicyny, leku stosowanego w leczeniu gruźlicy i innych ciężkich zakażeń
- enkorafenibu, leku stosowanego w leczeniu pewnego rodzaju raka skóry
- warfaryny, leku stosowanego w celu zmniejszenia krzepliwości krwi.

W razie wątpliwości, czy lek przyjmowany przez pacjenta jest jednym z leków wymienionych powyżej, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Leku Piqray nie wolno stosować u kobiet, które są lub mogą być w ciąży bądź karmią piersią. Piqray może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku. Jeśli pacjentka przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed stosowaniem tego leku.

Kobiety nie powinny karmić piersią podczas leczenia i przez co najmniej 1 tydzień po przyjęciu ostatniej dawki leku Piqray. Lekarz omówi z nią możliwe zagrożenia związane z przyjmowaniem leku Piqray w okresie ciąży lub karmienia piersią.

U kobiet zdolnych do zajścia w ciążę lekarz wykluczy ewentualną ciążę przed rozpoczęciem leczenia lekiem Piqray. W tym celu może zalecić wykonanie testu ciążowego.

Kobiety zdolne do zajścia w ciążę powinny stosować skuteczną metodę zapobiegania ciąży w trakcie leczenia i co najmniej przez 1 tydzień po zakończeniu przyjmowania leku Piqray. Należy zapytać lekarza o odpowiednie metody. W razie przypuszczenia, że pacjentka jest w ciąży po rozpoczęciu leczenia lekiem Piqray należy niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi.

W trakcie leczenia i co najmniej przez 1 tydzień po jego zakończeniu mężczyźni powinni używać prezerwatyw podczas stosunków płciowych z partnerkami, które mogą zajść w ciążę. Jeśli partnerka pacjenta przypuszcza, że zaszła ona w ciążę w tym czasie, powinna niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Leczenie lekiem Piqray może powodować zmęczenie. Dlatego należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn w trakcie leczenia lekiem Piqray.

Lek Piqray zawiera sód

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powlekaną, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Piqray

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Jakie dawki leku Piqray należy przyjmować

Zazwyczaj zalecana dawka początkowa leku Piqray to 300 mg raz na dobę. Lekarz zdecyduje, jaka dawka będzie właściwa u danego pacjenta.

W zależności od zalecanej dawki liczba tabletek, które należy przyjmować, jest następująca:

- dawka 300 mg: dwie tabletki po 150 mg
- dawka 250 mg: jedna tabletka 200 mg i jedna tabletka 50 mg
- dawka 200 mg: jedna tabletka 200 mg

Jeśli po przyjęciu tabletek leku Piqray pacjent zwymiotuje, nie powinien przyjmować żadnych dodatkowych tabletek do wyznaczonej pory przyjęcia następnej dawki.

Lekarz prowadzący określi, kiedy i w jakiej dawce należy pacjent otrzymać fulwestrant.

Lekarz może zmodyfikować dawkę leku Piqray w zależności od tego, jak organizm pacjenta odpowie na leczenie. Bardzo ważne jest przestrzeganie zaleceń lekarza. Jeśli wystąpią pewne działania niepożądane, lekarz może zalecić zmianę dawki na mniejszą, przerwanie leczenia na pewien czas lub zakończenie terapii.

Kiedy przyjmować lek Piqray

Tabletki leku Piqray są dostępne w opakowaniach zawierających blistry zgrzewane. Na każdym blistrze zgrzewanym wskazane są tabletki, które należy przyjąć każdego dnia tygodnia. Należy postępować zgodnie z instrukcją podaną na blistrze zgrzewanym.

Lek Piqray należy przyjmować raz na dobę bezpośrednio po posiłku. Przyjmowanie leku Piqray codziennie o tej samej porze pomoże zapamiętać, kiedy należy wziąć lek.

Jak przyjmować lek Piqray

Tabletki leku Piqray należy połykać w całości; nie należy ich żuć, kruszyć ani dzielić przed połknięciem. Nie należy przyjmować tabletek połamanych, popękanych ani uszkodzonych w inny sposób, ponieważ może nie dojść do przyjęcia pełnej dawki.

Jak długo przyjmować lek Piqray

Lek Piqray należy przyjmować tak długo, jak zalecił lekarz.

Leczenie jest długotrwałe. Może być prowadzone przez kilka miesięcy lub lat. Lekarz będzie regularnie kontrolować stan pacjenta, aby sprawdzić czy leczenie przynosi pożądany skutek.

Jeśli pacjent ma wątpliwości, jak długo należy przyjmować lek Piqray, powinien zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Piqray

U osób, które przyjęły zbyt wiele tabletek leku Piqray wystąpiły działania znane jako działania niepożądane leku Piqray, w tym duże stężenie cukru we krwi, nudności, zmęczenie i wysypka. W razie przyjęcia przez pacjenta zbyt dużej liczby tabletek lub przypadkowego przyjęcia leku przez inną osobę należy niezwłocznie zgłosić się po poradę do lekarza lub do szpitala. Konieczne może być zastosowanie leczenia.

Pominięcie przyjęcia leku Piqray

W przypadku pominięcia dawki leku Piqray można ją przyjąć bezpośrednio po posiłku, jeśli nie upłynęło więcej niż 9 godzin od wyznaczonej pory. Jeśli od wyznaczonej pory przyjęcia leku upłynęło ponad 9 godzin, należy pominąć dawkę w tym dniu. Następnego dnia należy przyjąć dawkę leku o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku Piqray

Przerwanie stosowania leku Piqray może spowodować pogorszenie stanu pacjenta. Nie należy przerywać przyjmowania leku Piqray bez zalecenia lekarza.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku Piqray należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Niektóre działania niepożądane mogą być poważne

W przypadku wystąpienia jakichkolwiek ciężkich działań niepożądanych **należy przerwać przyjmowanie leku i niezwłocznie powiadomić lekarza.**

Bardzo często: mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów

- wzmoczone pragnienie, częstsze niż zwykle oddawanie moczu lub oddawanie moczu w ilościach większych niż zwykle, zwiększenie apetytu z utratą masy ciała (możliwe objawy podwyższonego stężenia cukru we krwi zwanego także hiperglikemią);
- gorączka, kaszel, katar, powiększenie węzłów chłonnych, bóle stawów, wysypka, poty nocne, utrata masy ciała (możliwe objawy zmniejszenia liczby limfocytów, czyli rodzaju krwinek białych).

Często: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 pacjentów

- wysypka, swędzenie, pokrzywka, duszność, trudności w oddychaniu, świszczący oddech, kaszel, zamroczenie, zawroty głowy, zmiany poziomu świadomości, niskie ciśnienie krwi, zaczerwienienie skóry, obrzęk twarzy lub gardła, sine zabarwienie warg, języka lub skóry (możliwe objawy ciężkiej reakcji alergicznej);
- problemy z oddychaniem, w tym trudności w oddychaniu lub ból towarzyszący oddychaniu, kaszel, przyspieszenie oddechu, sine zabarwienie warg, języka lub skóry, czkawka (możliwe objawy zapalenia płuc);
- oddawanie moczu rzadziej niż zwykle lub oddawanie moczu w ilości mniejszej niż zwykle, obrzęk nóg, kostek oraz obrzęki wokół oczu, zmęczenie, splątanie, nudności, drgawki, ból w klatce piersiowej (możliwe objawy ostrej niewydolności nerek);
- ból, obrzęk lub drętwienie szczęki, uczucie ucisku w szczęcie lub poluzowania zęba (możliwe objawy martwicy kości szczęki);
- wysypka, zaczerwienienie skóry, zmiany pęcherzowe na wargach, w oczach lub jamie ustnej, złuszczenie skóry (możliwe objawy rumienia wielopostaciowego).

Niezbyt często: mogą wystąpić u nie więcej niż u 1 na 100 pacjentów

- trudności w oddychaniu, ból głowy, nudności, wymioty (możliwe objawy stanu zwanego kwasicą ketonową, w którym dochodzi do nadmiernego wzrostu stężenia kwasów we krwi);
- silny ból w nadbrzuszu (możliwy objaw zapalenia trzustki);
- wysypka, zaczerwienienie skóry, zmiany pęcherzowe na wargach, w oczach lub jamie ustnej, złuszczenie skóry, gorączka (możliwe objawy zespołu Stevensa-Johnsona).

Nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

- biegunka, większa niż zwykle liczba wypróżnień, krew w stolcu lub ciemniejsze zabarwienie stolca, ból lub tkliwość w okolicy żołądka (możliwe objawy zapalenia okrężnicy, zapalenia jelit)
- splątanie, suchość w jamie ustnej, sucha lub zaczerwieniona skóra, nudności, wymioty, zmęczenie, potrzeba częstego oddawania moczu, pragnienie (możliwe objawy nieketonowego hiperglikemicznego zespołu hipermolalnego (HHNKS))
- opuchnięcie twarzy lub gardła i trudności z oddychaniem (możliwe objawy obrzęku naczynioruchowego będącego rodzajem ciężkiej reakcji alergicznej)
- wysypka, gorączka (możliwe objawy wysypki polekowej z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS))

Inne możliwe działania niepożądane

Do innych działań niepożądanych należą działania wymienione poniżej. W przypadku nasilenia się tych działań niepożądanych należy powiadomić lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę.

Bardzo często:

- bolesne i częste oddawanie moczu (możliwe objawy zakażenia dróg moczowych);
- zmęczenie, bledność skóry (możliwe objawy niedokrwistości, czyli stanu, w którym dochodzi do zmniejszenia liczby czerwonych krwinek);
- samoistne krwawienia lub wylewy podskórne (oznaki zmniejszenia liczby trombocytów, zwanych także płytkami krwi, we krwi);
- utrata apetytu;
- ból głowy;
- dziwny posmak w ustach (zaburzenia smaku);
- biegunka;
- nudności;
- wymioty;
- nadżerki lub owrzodzenie jamy ustnej z zapaleniem dziąseł (zapalenie jamy ustnej);
- ból brzucha;
- rozstrój żołądka, niestrawność (objawy dyspeptyczne);
- wysypka;
- wypadanie lub przerzedzenie włosów (łysienie);
- swędzenie (świąd);
- suchość skóry;
- zmęczenie;
- ból, zaczerwienienie i obrzęk błony śluzowej dróg oddechowych, przełyku albo narządów płciowych (zapalenie błon śluzowych);
- obrzęk dłoni, kostek lub stóp (obrzęki obwodowe);
- gorączka;
- suchość błon śluzowych;
- zmniejszenie masy ciała;
- obniżenie stężenia wapnia we krwi, które czasami może spowodować skurcze (hipokalcemia);
- obniżenie stężenia potasu we krwi z towarzyszącym osłabieniem mięśni, kurczami mięśni lub zaburzeniami rytmu serca (hipokaliemia).

Często:

- odwodnienie;
- trudności z zasypianiem (bezsenność);
- suchość oczu;
- niewyraźne widzenie;
- ból głowy, zawroty głowy (możliwe objawy wysokiego ciśnienia krwi);
- obrzęk części lub całej ręki (w tym także palców dłoni) albo nogi (w tym także palców stopy), uczucie ciężkości, ograniczenie ruchomości, dyskomfort, pogrubienie skóry oraz nawracające zakażenia (możliwe objawy obrzęku limfatycznego);
- ból zęba;
- krwawienie, tkliwość lub powiększenie dziąseł (objawy zapalenia dziąseł);
- spękanie, spierzchnięte wargi (zapalenie kącików ust);
- ból dziąseł;
- rumień;
- stan zapalny skóry z wysypką (zapalenie skóry);
- zaczerwienienie lub obrzęk skóry oraz możliwe złuszczenie się naskórka wnętrza dłoni i podeszew stóp, któremu może towarzyszyć uczucie mrowienia i piekący ból (objawy zespołu dłoniowo-podeszwowego);
- kurcze mięśni;
- ból mięśni;
- obrzęk uogólniony.

Podczas leczenia lekiem Piqray wyniki niektórych badań krwi mogą być nieprawidłowe, na przykład:

Bardzo często

- duża aktywność we krwi następujących enzymów: gamma-glutamylotransferazy, aminotransferazy alaninowej, lipazy;
- wysokie stężenie cukru (glukozy) we krwi;
- wysokie stężenie kreatyniny lub wapnia we krwi;
- zmniejszenie liczby limfocytów i płytek krwi, niskie stężenie cukru, hemoglobiny lub albuminy we krwi;
- wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (miara zdolności krwi do krzepnięcia).

Często

- wysokie stężenie hemoglobiny glikowanej (wskaźnika stężenia cukru we krwi w ostatnich 8 do 12 tygodniach) we krwi.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Piqray

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze zgrzewanym po „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Nie należy przyjmować leku w przypadku zauważenia jakichkolwiek oznak uszkodzenia opakowania lub śladów świadczących o naruszeniu zawartości.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Piqray

- Substancją czynną leku Piqray jest alpelisyb.
- Każda tabletką powlekana leku Piqray 50 mg zawiera 50 mg alpelisybu.
- Każda tabletką powlekana leku Piqray 150 mg zawiera 150 mg alpelisybu.
- Każda tabletką powlekana leku Piqray 200 mg zawiera 200 mg alpelisybu.
- Pozostałe składniki to:
 - Rdzeń tabletki: celuloza mikrokryształiczna, mannitol, kroscarmeloza sodowa, hypromeloza, magnezu stearynian.
 - Otoczka tabletki: Hypromeloza, żelaza tlenek czerwony i czarny (E172), tytanu dwutlenek (E171), makrogol, talk.

Jak wygląda lek Piqray i co zawiera opakowanie

Piqray 50 mg, tabletki powlekane, to jasnoróżowe, okrągłe tabletki z odcisniętym napisem „L7” po jednej stronie oraz „NVR” po drugiej stronie. Przybliżona średnica: 7,2 mm

Piqray 150 mg, tabletki powlekane, to bladoczerwone, owalne tabletki z odcisniętym napisem „UL7” po jednej stronie oraz „NVR” po drugiej stronie. Przybliżone wymiary: 14,2 mm (długość); 5,7 mm (szerokość).

Piqray 200 mg, tabletki powlekane, to jasnoczerwone, owalne tabletki z odcisniętym napisem „YL7” po jednej stronie oraz „NVR” po drugiej stronie. Przybliżone wymiary: 16,2 mm (długość); 6,5 mm (szerokość).

Piqray jest dostępny w postaci tabletek powlekanych zapakowanych w blistry. Dostępne są następujące wielkości opakowań leku Piqray:

- Opakowania zawierające tabletki powlekane po 50 mg i po 200 mg (dla pacjentów przyjmujących dawkę dobową 250 mg):
 - Opakowania zawierające zapas leku na 14 dni: 28 tabletek powlekanych (14 tabletek po 50 mg i 14 tabletek po 200 mg).
 - Opakowania zawierające zapas leku na 28 dni: 56 tabletek powlekanych (28 tabletek po 50 mg i 28 tabletek po 200 mg).
 - Opakowania zbiorcze zawierające 168 tabletek powlekanych (3x 56, każde zawierające 28 tabletek po 50 mg i 28 tabletek po 200 mg).
- Opakowania zawierające tabletki powlekane po 150 mg (dla pacjentów przyjmujących dawkę dobową 300 mg)
 - Opakowania zawierające zapas leku na 14 dni: 28 tabletek powlekanych.
 - Opakowania zawierające zapas leku na 28 dni: 56 tabletek powlekanych.
 - Opakowania zbiorcze zawierające 168 (3x 56) tabletek powlekanych.
- Opakowania zawierające tabletki powlekane po 200 mg (dla pacjentów przyjmujących dawkę dobową 200 mg)
 - Opakowania zawierające zapas leku na 14 dni: 14 tabletek powlekanych.
 - Opakowania zawierające zapas leku na 28 dni: 28 tabletek powlekanych.
 - Opakowania zbiorcze zawierające 84 (3x 28) tabletki powlekane.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Niemcy

Lek Pharmaceuticals d.d.

Verovskova ulica 57
1526 Ljubljana
Słowenia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 555

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu>