

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

▼ Ovaj lijek je predmet dodatnog praćenja/nadzora. Ovo će omogućiti da se nove bezbjedonosne informacije o lijeku pribave u što kraćem vremenu. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo predmetnog lijeka. Pogledajte dio 4.8 u kome je naznačen način prijavljivanja neželjenih dejstava.

1. NAZIV LIJEKA

Piqray 50 mg filmom obložene tablete
Piqray 150 mg filmom obložene tablete
Piqray 200 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Piqray 50 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg alpelisiba.

Piqray 150 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 150 mg alpelisiba.

Piqray 200 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg alpelisiba.

Za cjeloviti popis pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Piqray 50 mg filmom obložene tablete

Svijetloružičasta, okrugla, zaobljena filmom obložena tableta s ukošenim rubovima, s utisnutom oznakom „L7“ s jedne strane i „NVR“ s druge strane. Približan promjer: 7,2 mm.

Piqray 150 mg filmom obložene tablete

Blijedocrvena, ovaloidna, zaobljena filmom obložena tableta s ukošenim rubovima, s utisnutom oznakom „UL7“ s jedne strane i „NVR“ s druge strane. Približna veličina: 14,2 mm (dužina); 5,7 mm (širina).

Piqray 200 mg filmom obložene tablete

Svijetlocrvena, ovaloidna, zaobljena filmom obložena tableta s ukošenim rubovima, s utisnutom oznakom „YL7“ s jedne strane i „NVR“ s druge strane. Približna veličina: 16,2 mm (dužina); 6,5 mm (širina).

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Piqray je indiciran u kombinaciji s fulvestrantom za liječenje žena u post-menopauzi, i muškaraca, s lokalno uznapredovalim ili metastatskim rakom dojke pozitivnim na hormonski receptor (HR) i negativnim na receptor za humani epidermalni faktor rasta 2 (HER2) s PIK3CA mutacijom nakon

progresije bolesti do koje je došlo na endokrinoj terapiji koja se primjenjivala kao monoterapija (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Piqray mora započeti ljekar s iskustvom u primjeni terapija protiv raka.

Bolesnici s HR-pozitivnim, HER2-negativnim uznapredovalim rakom dojke odabiru se za liječenje lijekom Piqray na temelju prisutnosti PIK3CA mutacije u uzorcima tumora ili plazme, koristeći validirani test. Ako se ne otkrije mutacija u uzorku plazme, potrebno je testirati tumorsko tkivo ako je dostupno.

Doziranje

Preporučena doza je 300 mg (dvije filmom obložene tablete od po 150 mg) alpelisiba jedanput na dan kontinuirano. Piqray se uzima odmah nakon obroka, otprilike u isto vrijeme svakoga dana (vidjeti dio 5.2). Najviša preporučena dnevna doza lijeka Piqray je 300 mg.

Ako se propusti doza lijeka Piqray, može se uzeti odmah nakon obroka i to unutar 9 sati od propuštene doze. Ako je od propuštene doze prošlo više od 9 sati, dozu za taj dan potrebno je preskočiti. Sljedećeg dana treba uzeti Piqray u uobičajeno vrijeme. Ako bolesnik povratu nakon uzimanja doze lijeka Piqray, ne smije uzeti dodatnu dozu toga dana te treba nastaviti s uobičajenim rasporedom doziranja sljedeći dan u uobičajeno vrijeme.

Piqray se primjenjuje uz fulvestrant. Preporučena doza fulvestranta je 500 mg primijenjenih intramuskularno 1., 15. i 29. dana, a nakon toga jednom mjesečno. Vidjeti cjelovite informacije o lijeku za fulvestrant.

Liječenje je potrebno nastaviti dokle god se uočava klinička korist ili dok se ne pojavi neprihvatljiva toksičnost. Moguće je da će biti potrebno prilagođavanje doze radi poboljšanja podnošljivosti.

Prilagođavanje doze

Radi zbrinjavanja teških ili nepodnošljivih neželjenih reakcija možda će biti potrebno privremeno prekinuti doziranje, smanjiti dozu i/ili obustaviti primjenu lijeka Piqray. Ako je potrebno smanjenje doze, smjernice za smanjenje doze zbog neželjenih reakcija navedene su u Tabeli 1. Preporučuju se najviše dva smanjenja doze, nakon čega kod bolesnika treba trajno obustaviti liječenje lijekom Piqray. Smanjenje doze mora se temeljiti na najgoroj prethodnoj toksičnosti.

Tabela 1 Smjernice za preporučeno smanjenje doze zbog neželjenih reakcija lijeka Piqray¹

Nivo doze lijeka Piqray	Doza i raspored	Broj i jačina tableta
Početna doza	300 mg/dan kontinuirano	2 tablete od 150 mg
Prvo smanjenje doze	250 mg/dan kontinuirano	1 tableta od 200 mg i 1 tableta od 50 mg
Drugo smanjenje doze	200 mg/dan kontinuirano	1 tableta od 200 mg

¹ Kod pankreatitisa dopušteno je samo jedno smanjenje doze.

U Tabelama 2-5 naveden je sažetak preporuka za privremeni prekid doziranja, smanjenje doze ili obustavu primjene lijeka Piqray radi zbrinjavanja specifičnih neželjenih reakcija. U planu zbrinjavanja za svakog bolesnika ljekar koji provodi liječenje treba se voditi kliničkom prosudbom, što uključuje i potvrdu laboratorijskih vrijednosti ako se to smatra potrebnim, na temelju procjene koristi/rizika liječenja lijekom Piqray kod svakog pojedinog bolesnika.

Hiperglikemija

Uvijek je potrebno razmotriti savjetovanje sa zdravstvenim radnikom koji ima iskustva u liječenju hiperglikemije, a ono se i preporučuje za predijabetičke bolesnike ili one kojima je vrijednost glukoze natašte (engl. fasting glucose) >250 mg/dl ili 13,9 mmol/l, indeks tjelesne mase (BMI) \geq 30 ili su u dobi \geq 75 godina.

Za bolesnike s dijabetesom uvijek je potrebno posavjetovati se s dijabetologom ili zdravstvenim radnikom koji ima iskustva u liječenju hiperglikemije.

Tabela 2 Prilagođavanje doze i zbrinjavanje hiperglikemije

Vrijednosti glukoze natašte ¹	Preporuka
Prilagođavanje doze i zbrinjavanje moraju se zasnivati samo na vrijednostima glukoze natašte (plazma/krv).	
>GGN-160 mg/dl ili >GGN-8,9 mmol/l	Nije potrebno prilagođavanje doze lijeka Piqray. Započeti ili intenzivirati liječenje peroralnim antidijabetikom ² .
>160-250 mg/dl ili >8,9-13,9 mmol/l	Nije potrebno prilagođavanje doze lijeka Piqray. Započeti ili intenzivirati peroralnu antidijabetičku terapiju ² . Ako se vrijednost glukoze natašte ne smanji na \leq 160 mg/dl ili 8,9 mmol/l u roku od 21 dan uz odgovarajuću peroralnu antidijabetičku terapiju ^{2,3} , smanjiti dozu lijeka Piqray za 1 nivo doze i slijediti preporuke za određene vrijednosti glukoze natašte.
>250-500 mg/dl ili >13,9-27,8 mmol/l	Privremeno prekinuti primjenu lijeka Piqray. Započeti ili intenzivirati peroralnu antidijabetičku terapiju ² i razmotriti dodatne antidijabetike kao što je inzulin ³ na 1-2 dana dok se hiperglikemija ne povuče, prema kliničkoj indikaciji. Primijeniti intravensku hidraciju i razmotriti prikladnu terapiju (npr. intervenciju kod poremećaja elektrolita / ketoacidoze / hiperosmolarnosti). Ako se vrijednost glukoze natašte smanji na \leq 160 mg/dl ili 8,9 mmol/l u roku od 3 do 5 dana na odgovarajućoj antidijabetičkoj terapiji, nastaviti primjenu lijeka Piqray u sljedećoj nižoj dozi. Ako se vrijednost glukoze natašte ne smanji na \leq 160 mg/dl ili 8,9 mmol/l u roku od 3 do 5 dana na odgovarajućoj antidijabetičkoj terapiji, preporučuje se savjetovanje sa zdravstvenim radnikom koji je stručnjak za liječenje hiperglikemije. Ako se vrijednost glukoze natašte ne smanji na \leq 160 mg/dl ili 8,9 mmol/l u roku od 21 dan nakon odgovarajuće antidijabetičke terapije ^{2,3} , trajno obustaviti liječenje lijekom Piqray.

<p>>500 mg/dl ili >27,8 mmol/l</p>	<p>Privremeno prekinuti primjenu lijeka Piqray. Započeti ili intenzivirati odgovarajuću antidijabetičku terapiju^{2,3} (primijeniti intravensku hidraciju i razmotriti odgovarajuću terapiju [npr. intervenciju kod poremećaja elektrolita / ketoacidoze / hiperosmolarnosti]), ponovo provjeriti u roku od 24 sata te prema kliničkim indikacijama. Ako se vrijednost glukoze natašte smanji na ≤500 mg/dl ili ≤27,8 mmol/l, slijediti specifične preporuke za vrijednosti glukoze natašte <500 mg/dl. Ako se potvrdi vrijednost glukoze natašte >500 mg/dl ili >27,8 mmol/l nakon 24 sata, trajno obustaviti liječenje lijekom Piqray.</p>
<p>¹</p>	<p>Nivoi glukoze natašte odražavaju stepene hiperglikemije prema CTCAE Verziji 4.03 CTCAE (engl. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) = Zajednički terminološki kriteriji za neželjene reakcije.</p> <p>² Potrebno je započeti primjenu odgovarajućih antidijabetika, kao što su metformin, SGLT2 inhibitori ili senzibilizatori na inzulin (kao što su tiazolidindioni ili inhibitori dipeptidil peptidaze 4) te proučiti relevantne informacije o lijeku za preporuke oko doziranja i titracije doze, uključujući lokalne smjernice za liječenje šećerne bolesti. Metformin je bio preporučan u kliničkom ispitivanju faze III sa sljedećom uputom: Metformin je potrebno započeti u dozi od 500 mg jedanput na dan. Na temelju podnošljivosti, doza metformina može se povećati na 500 mg dvaput na dan, nakon čega slijedi 500 mg uz doručak te 1000 mg uz večernji obrok, a nakon toga daljnje povećanje na 1000 mg dvaput na dan prema potrebi (vidjeti dio 4.4).</p> <p>³ Prema preporuci iz kliničkog ispitivanja faze III, inzulin se može koristiti 1-2 dana dok se hiperglikemija ne povuče. Međutim, to možda neće biti potrebno u većini slučajeva hiperglikemije uzrokovane alpelisibom, s obzirom na kratko poluvrijeme alpelisiba i očekivanje da će se nivoi glukoze normalizirati nakon privremenog prekida primjene lijeka Piqray.</p>

Pokazalo se da su dijabetički i preddijabetički status na početku, početni BMI ≥30 i početna dob ≥75 godina faktori rizika za hiperglikemiju kod bolesnika liječenih alpelisibom. Ovi čimbenici rizika bili su prisutni u 74,7% bolesnika s bilo kojim stepenom hiperglikemije i u 86,2% bolesnika s hiperglikemijom 3. ili 4. stepena (vidjeti dio 4.4).

Osip

Može se razmotriti primjena peroralnog antihistaminika radi profilakse na početku liječenja lijekom Piqray. Uz to se preporučuju antihistaminici za zbrinjavanje simptoma osipa.

Potrebno je započeti liječenje topikalnim kortikosteroidom na prvi znak osipa, a sistemske kortikosteroide treba razmotriti u slučaju umjerenih do teških osipa. Ovisno o težini osipa moglo bi biti potrebno privremeno prekinuti primjenu lijeka Piqray, smanjiti dozu ili ga trajno obustaviti, kako je opisano u Tabeli (vidjeti dio 4.8).

Tabela 3 Prilagođavanje doze i zbrinjavanje osipa

Stepeni ¹	Preporuka
Svi stupnjevi	Uvijek razmotriti savjetovanje s dermatologom.
1. stepen (< 10 % površine tijela [engl. <i>body surface area</i> , BSA] zahvaćeno aktivnom kožnom toksičnošću)	Nije potrebno prilagođavanje doze lijeka Piqray. Započeti liječenje topikalnim kortikosteroidom. Razmotriti dodavanje terapije peroralnim antihistaminikom radi zbrinjavanja simptoma. Ako se aktivni osip ne poboljša unutar 28 dana odgovarajućeg liječenja, dodati nisku dozu sistemskog kortikosteroida.
2. stepen (10 - 30 % površine tijela zahvaćeno aktivnom kožnom toksičnošću)	Nije potrebna prilagodba doze lijeka Piqray. Započeti ili intenzivirati liječenje topikalnim kortikosteroidom i peroralnim antihistaminikom. Razmotriti liječenje niskom dozom sistemskog kortikosteroida. Ako se osip poboljša do ≤1. stepena unutar 10 dana, primjena sistemskih kortikosteroida se može obustaviti.
3. stepen (npr. težak osip koji ne reagira na zbrinjavanje lijekovima) (> 30 % površine tijela zahvaćeno aktivnom kožnom toksičnošću)	Privremeno prekinuti primjenu lijeka Piqray dok se osip ne poboljša do ≤ 1. stepena. Započeti ili intenzivirati liječenje topikalnim/sistemskim kortikosteroidom i antihistaminikom. Nakon što se osip poboljša do ≤ 1. stepena, ponovo nastaviti primjenu lijeka Piqray u sljedećoj nižoj dozi.
4. stepen (npr. teške bulozne, vezikulozne i ekfolijativne promjene na koži) (bilo koji % površine tijela povezan s ekstenzivnom superinfekcijom kod koje su indicirani intravenski antibiotici; posljedice opasne po život)	Trajno obustaviti primjenu lijeka Piqray.
¹ Određivanje stepena prema CTCAE Verziji 5.0	

Proljevi ili kolitisi

Tabela 4 Prilagođavanje doze i zbrinjavanje proljeva ili kolitisa

Stepen ¹	Preporuka
1. stepen	Nije potrebna prilagodba doze lijeka Piqray. Započeti odgovarajuću terapiju lijekovima i pratiti prema kliničkim indikacijama.
2. stepen ²	Privremeno prekinuti primjenu lijeka Piqray. Započeti ili intenzivirati odgovarajuću terapiju lijekovima i pratiti prema kliničkim indikacijama. Ako se proljev ili kolitis poboljša do ≤ 1. stepena, nastaviti s lijekom Piqray u istoj dozi. U slučaju ponovne pojave proljeva ili kolitisa ≥ 2. stupnja, privremeno prekinuti primjenu lijeka Piqray do poboljšanja do ≤ 1. stupnja, zatim nastaviti s lijekom Piqray u sljedećoj nižoj dozi.
3. stepen ^{2,3}	Privremeno prekinuti primjenu lijeka Piqray. Započeti ili intenzivirati odgovarajuću terapiju lijekovima i pratiti prema kliničkim indikacijama. Ako se proljev ili kolitis poboljša do ≤ 1. stepena, zatim nastaviti s lijekom Piqray u sljedećoj nižoj dozi.
4. stepen ^{2,3}	Trajno prekinuti primjenu lijeka Piqray.
¹ Određivanje stepena prema CTCAE Verziji 5.0.	
² U slučaju ≥2. stepena, razmotriti dodatno liječenje, npr. steroidima.	
³ Bolesnike je potrebno dodatno zbrinuti prema lokalnom standardnom liječenju, što uključuje praćenje elektrolita, primjenu antiemetika i antidijaroika i/ili nadomještanje tečnosti i elektrolita prema kliničkim indikacijama.	

Ostale toksičnosti

Tabela 5 Prilagođavanje doze i zbrinjavanje ostalih toksičnosti (isključujući hiperglikemiju, osip i proljev ili kolitis)

Stepen ¹	Preporuka
1. ili 2. stepen	Nije potrebno prilagođavanje doze lijeka Piqray. Započeti odgovarajuću terapiju lijekovima i pratiti prema kliničkim indikacijama ^{2,3} .
3. stepen	Privremeno prekinuti primjenu lijeka Piqray do oporavka do ≤1. stepena, zatim nastaviti s primjenom u sljedećoj nižoj dozi ² .
4. stepen	Trajno obustaviti primjenu lijeka Piqray ³ .
¹	Određivanje stepena prema CTCAE Verziji 5.0
²	Kod pankreatitisa 2. i 3. stepena, privremeno prekinuti primjenu lijeka Piqray do poboljšanja do ≤1. stupnja te ponovo nastaviti u sljedećoj nižoj dozi. Dopušteno je samo jedno smanjenje doze. Ako se ponovo javi toksičnost, trajno obustaviti liječenje lijekom Piqray.
³	Kod povišenja ukupnog bilirubina 2. stepena, privremeno prekinuti primjenu lijeka Piqray do oporavka do ≤1. stepena te ponovo nastaviti u istoj dozi ako se stanje riješi za ≤14 dana ili nastaviti u sljedećoj nižoj dozi ako se riješi za >14 dana.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavanje režima doziranja kod bolesnika u dobi od 65 i više godina (vidjeti dio 5.2). Postoje ograničeni podaci za bolesnike u dobi ≥75 godina, a posebno za one ≥85 godina.

Oštećenje funkcije bubrega

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize nije potrebno prilagođavanje doze kod bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2). Potreban je oprez kod bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, budući da nema iskustva s primjenom lijeka Piqray u toj populaciji.

Oštećenje funkcije jetre

Na temelju ispitivanja oštećenja funkcije jetre u neonkoloških ispitanika koji imaju oštećenu jetrenu funkciju, nije potrebna prilagodba doze kod bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A, B odnosno C) (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Piqray kod djece u dobi od 0 do 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Piqray je namijenjen za peroralnu primjenu. Tablete se moraju progutati cijele. Ne smiju se žvakati, drobiti ili lomiti prije gutanja. Tablete koje su prelomljene, napuknute ili na neki drugi način oštećene ne smiju se uzimati.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Fulvestrant

Zbog ograničenih podataka kod bolesnika s prethodnom primjenom fulvestranta (n=39, ispitivanje CBYL719X2101), smatra se da djelotvornost nije utvrđena u toj populaciji (vidjeti dio 5.1).

Preosjetljivost (uključujući anafilaktičku reakciju)

Ozbiljne reakcije preosjetljivosti (uključujući anafilaktičku reakciju, anafilaktički šok i angioedem), koje se očituju simptomima koji uključuju, između ostaloga, dispneju, navale crvenila, osip, vrućicu ili tahikardiju, bile su prijavljene kod bolesnika liječenih lijekom Piqray (vidjeti dio 4.8). Piqray se mora

trajno obustaviti i ne smije se ponovo uvoditi kod bolesnika s ozbiljnim reakcijama preosjetljivosti. Potrebno je odmah započeti odgovarajuće liječenje.

Teške kožne reakcije

Teške kožne reakcije prijavljene su uz alpelisib. U kliničkom ispitivanju faze III bio je prijavljen Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) kod 1 (0,4%) bolesnika te multiformni eritem (EM) kod 3 (1,1%) bolesnika. Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) bila je prijavljena nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.8).

Liječenje lijekom Piqray ne smije se započinjati kod bolesnika koji imaju teške kožne reakcije u anamnezi.

Bolesnike je potrebno upoznati sa znakovima i simptomima teških kožnih reakcija (npr. prodromalni stadij vrućice, simptomi nalik gripi, lezije sluznice ili progresivni kožni osip). Ako su prisutni znakovi ili simptomi teških kožnih reakcija, potrebno je privremeno prekinuti primjenu lijeka Piqray dok se ne utvrdi etiologija reakcije. Preporučuje se posavjetovati se s dermatologom.

Ako se potvrdi teška kožna reakcija, Piqray je potrebno trajno obustaviti. Piqray se ne smije ponovo uvoditi kod bolesnika koji su imali prethodne teške kožne reakcije. Ako se teška kožna reakcija ne potvrdi, moglo bi biti potrebno privremeno prekinuti liječenje lijekom Piqray, smanjiti dozu ili obustaviti liječenje, kako je opisano u Tabeli 3 (vidjeti dio 4.2).

Hiperglikemija

Teška hiperglikemija, u nekim slučajevima povezana s neketotičnim hiperosmolarnim hiperglikemijskim sindromom (NKHHS) ketoacidozom, bila je uočena kod bolesnika liječenih lijekom Piqray. Neki slučajevi ketoacidoze sa smrtnim ishodom su prijavljeni u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet.

U kliničkom ispitivanju faze III, hiperglikemija se javlja učestalije kod bolesnika koji su imali dijabetes (0 od 12 bolesnika [0%] s 1.-2. stepenom, te 10 od 12 bolesnika [83,3%] s 3.-4. stepenom), preddijabetes (42 od 159 bolesnika [26,4%] s 1.-2. stepenom, te 77 od 159 bolesnika [48,4%] s 3.-4. stepenom), BMI ≥ 30 na probiru (13 od 74 bolesnika [17,6%] s 1.-2. stepenom, te 38 od 74 bolesnika [51,4%] s 3.-4. stepenom) ili dob ≥ 75 godina (6 od 34 bolesnika [17,6%] s 1.-2. stepenom, te 19 od 34 bolesnika [55,9%] s 3.-4. stepenom).

Budući da hiperglikemija može nastupiti naglo nakon početka liječenja, preporučuje se učestalo provoditi samopraćenje tokom prve 4 sedmice te posebno u prve 2 sedmice liječenja, prema kliničkim indikacijama. Specifičan raspored za praćenje glukoze natašte preporučuje se u Tabeli 6.

U kliničkom ispitivanju faze III, bolesnici sa dijabetesom u anamnezi intenzivirali su uzimanje antidijabetika za vrijeme liječenja lijekom Piqray.

Sve je bolesnike potrebno upoznati s promjenama načina života koje mogu smanjiti hiperglikemiju (npr. ograničenja u prehrani i fizička aktivnost).

Tabela 6 Raspored praćenja glukoze natašte

	Preporučeni raspored za praćenje vrijednosti glukoze natašte i HbA1c kod svih bolesnika liječenih lijekom Piqray	Preporučeni raspored praćenja vrijednosti glukoze natašte i HbA1c u bolesnika s dijabetesom, preddijabetesom, BMI-jem ≥ 30 ili u dobi ≥ 75 godina liječenih lijekom Piqray
Na probiru, prije početka liječenja lijekom Piqray	Napraviti pretragu za glukozu u plazmi natašte (engl. <i>fasting plasma glucose</i>), HbA1c i optimizirati bolesnikov nivo glukoze u krvi (vidjeti Tabelu 2).	
Nakon početka liječenja lijekom Piqray	Pratiti vrijednost glukoze natašte u 1., 2., 4., 6. i 8. sedmici nakon početka liječenja te svaki mjesec nakon toga.	
	Redovno pratiti vrijednost glukoze natašte (u laboratoriju ili samostalno kod kuće), učestalije tokom prve 4 sedmice te posebno tokom prve 2 sedmice liječenja, prema uputama zdravstvenog radnika*.	Pratiti glukozu natašte (u laboratoriju ili samostalno kod kuće) svakodnevno tokom prve 2 sedmice liječenja. Zatim nastaviti pratiti glukozu natašte onoliko često koliko je potrebno za kontrolisanje hiperglikemije, prema uputama zdravstvenog radnika*.
	HbA1c je potrebno pratiti nakon 4 sedmice liječenja te svaka 3 mjeseca nakon toga.	
Ako se razvije hiperglikemija nakon početka liječenja lijekom Piqray	Redovno pratiti glukozu natašte, prema lokalnom standardu liječenja, te najmanje dok se glukozu natašte ne smanji na normalne razine.	
	Tokom liječenja antidijabetikom nastaviti praćenje glukoze natašte najmanje jednom sedmično tokom 8 sedmica, a nakon toga svake 2 sedmice te pratiti glukozu natašte prema uputama zdravstvenog radnika koji ima iskustva u liječenju hiperglikemije.	
* Sva praćenja glukoze moraju se provoditi u skladu s preporukom ljekara kako je klinički indicirano.		

Bolesnike je potrebno upoznati sa znakovima i simptomima hiperglikemije (npr. pretjerana žeđ, učestalije mokrenje od uobičajenog ili veće količine mokraće nego inače, pojačani apetit uz gubitak težine).

Kod 190 bolesnika s hiperglikemijom, 87,4% (166/190) zbrinuto je antidijabetikom, a 75,8% (144/190) prijavilo je primjenu metformina kao jedinog lijeka ili u kombinaciji s drugim antidijabetikom (npr. inzulin, inhibitori dipeptidil peptidaze-4 (DPP-4), SGLT2-inhibitori i sulfonilureja).

Peroralni antidijabetici su korišteni kod 154 bolesnika. Od tih 154 bolesnika, 17 (11,0%) ih je prekinulo liječenje ispitivanim lijekom zbog hiperglikemije. Terapija inzulinom istodobno je primijenjena u 54 bolesnika, od kojih je 13 (24,1%) prekinulo liječenje ispitivanim lijekom zbog hiperglikemije.

Od 162 bolesnika s hiperglikemijom ≥ 2 . stepena, 155 je imalo poboljšanje od najmanje 1 stepena, a medijan vremena do poboljšanja od prvog događaja bio je 8 dana (95% CI: 8 do 10 dana).

Od bolesnika s povišenom vrijednosti glukoze u plazmi natašte koji su nastavili liječenje fulvestrantom nakon obustave primjene lijeka Piqray (n=58), kod 98,3% (n=57) su se vrijednosti glukoze u plazmi natašte vratile na početne.

Sigurnost lijeka Piqray kod bolesnika sa dijabetesom tipa 1 i nekontrolisanim dijabetesom tipa 2 nije ustanovljena, budući da su ti bolesnici bili isključeni iz kliničkog ispitivanja faze III. Bolesnici sa dijabetesom tipa 2 u anamnezi bili su uključeni. Bolesnicima sa dijabetesom u anamnezi mogla bi biti potrebna intenzivirana dijabetička terapija te pažljivo praćenje.

Ovisno o težini hiperglikemije moglo bi biti potrebno prekinuti doziranje lijeka Piqray, smanjiti dozu ili lijek obustaviti kako je opisano u Tabeli 2 (vidjeti dio 4.2).

Pneumonitis

Pneumonitis, uključujući ozbiljne slučajeve pneumonitisa/akutne intersticijske plućne bolesti, bio je prijavljen kod bolesnika liječenih lijekom Piqray u kliničkim ispitivanjima. Bolesnike je potrebno uputiti da odmah prijave sve nove respiratorne simptome ili pogoršanje postojećih. Kod bolesnika koji imaju nove respiratorne simptome ili one koji su se pogoršali ili ako postoji sumnja na pneumonitis, liječenje lijekom Piqray mora se odmah privremeno prekinuti, a bolesnika je potrebno pregledati zbog mogućnosti pojave pneumonitisa. Potrebno je razmotriti dijagnozu neinfektivnog pneumonitisa kod bolesnika s nespecifičnim respiratornim znakovima i simptomima kao što su hipoksija, kašalj, dispneja ili intersticijski infiltrati na radiološkom pregledu te kod kojih su isključeni infektivni, neoplastični i ostali uzroci pomoću odgovarajućih pretraga. Primjena lijeka Piqray mora se trajno obustaviti kod svih bolesnika s potvrđenim pneumonitisom.

Proljev ili kolitis

Bolesnike treba nadzirati radi proljeva i drugih simptoma kolitisa, poput bolova u abdomenu te sluzi ili krvi u stolici.

Teški proljev i kliničke posljedice poput dehidracije i akutnog oštećenja bubrega prijavljene su tokom liječenja lijekom Piqray, a povukle su se uz odgovarajuću intervenciju. Tokom liječenja lijekom Piqray proljev je imalo 59,5% bolesnika (n=169). Proljev 3. stepena javio se u 7% (n=20) bolesnika bez prijavljenih neželjenih reakcija 4. stepena. Među bolesnicima s proljevom 2. ili 3. stepena (n=76), medijan vremena do prve pojave bio je 50 dana (raspon: 1 do 954 dana).

Smanjenja doze lijeka Piqray bila su potrebna kod 5,6% bolesnika, a 2,8% bolesnika obustavilo je primjenu lijeka Piqray zbog proljeva. Kod 169 bolesnika koji su imali proljev, u 64,5% (109/169) bili su potrebni antidijaroići (npr. loperamid) radi zbrinjavanja simptoma.

Na temelju težine proljeva ili kolitisa, Piqray može zahtijevati privremeni prekid, smanjenje ili obustavu doze kako je opisano u Tabeli 4 (vidjeti dio 4.2).

Bolesnike treba savjetovati da započnu liječenje protiv proljeva, povećaju peroralni unos tečnosti i obavijeste svog ljekara ako se proljev ili drugi simptomi kolitisa jave dok uzimaju Piqray. U slučaju kolitisa, može se razmotriti dodatno liječenje, npr. steroidima, ukoliko je klinički indicirano.

Osteonekroza vilice

Potreban je oprez kad se Piqray i bisfosfonati ili inhibitori RANK-liganda (npr. denosumab) koriste istovremeno ili jedan nakon drugog. Liječenje lijekom Piqray ne smije se započinjati kod bolesnika s aktualnom osteonekrozom vilice uslijed prethodne ili istovremene terapije bisfosfonatima/denosumabom. Bolesnike je potrebno savjetovati da odmah prijave sve nove ili pogoršane oralne simptome (kao što su mobilnost zuba, bol ili oticanje, nezacjeljivanje afti ili iscjedak) tokom liječenja lijekom Piqray.

Kod bolesnika kod kojih se razvije osteonekroza vilice potrebno je započeti standardno medicinsko zbrinjavanje.

Simptomatska visceralna bolest

Djelotvornost i sigurnost ovog lijeka nisu ispitivane kod bolesnika sa simptomatskom visceralnom bolesti.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po jednoj filmom obloženoj tableti, što će reći u suštini 'bez natrijuma'.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Lijekovi koji mogu povećati koncentracije alpelisiba u plazmi

Inhibitori proteina rezistentnosti raka dojke (engl. breast cancer resistant protein, BCRP)

Alpelisib je *in vitro* supstrat BCRP-a. BCRP je uključen u hepatobilijarno izlučivanje alpelisiba i izlučivanje u crijevima, stoga inhibicija BCRP-a u jetri i crijevima tokom eliminacije može dovesti do povećanja sistemske izloženosti alpelisibu. Zato se savjetuje oprez i praćenje zbog moguće toksičnosti tokom istovremenog liječenja inhibitorima BCRP-a (npr. eltrombopagom, lapatinibom, pantoprazolom).

Lijekovi koji mogu smanjiti koncentracije alpelisiba u plazmi

Tvari koje snižavaju kiselost

Istovremena primjena ranitidina, antagonista receptora H₂, u kombinaciji s jednokratnom peroralnom dozom alpelisiba od 300 mg neznatno je smanjila bioraspoloživost alpelisiba te smanjila ukupnu izloženost alpelisibu. Uz obrok niskog udjela masti i kalorijske vrijednosti (engl. *low-fat low-calorie*, LFLC) AUC_{inf} se smanjio u prosjeku za 21%, a C_{max} za 36% uz ranitidin. Bez obroka efekt je bio još izraženiji uz smanjenje AUC_{inf} za 30% i smanjenje C_{max} za 51% uz ranitidin u poređenju s uzimanjem natašte bez istovremene primjene ranitidina. Populacijska farmakokinetička analiza nije pokazala značajan efekat istovremene primjene tvari koje smanjuju kiselinu, uključujući inhibitore protonske pumpe, antagoniste receptora H₂ i antacide, na farmakokinetiku alpelisiba. Stoga se alpelisib može istovremeno primjenjivati s tvarima koje smanjuju kiselinu, pod uvjetom da se alpelisib uzme odmah nakon hrane (vidjeti dio 4.2).

Induktori CYP3A4

Primjena 600 mg rifampina (snažnog induktora CYP3A4) jednom dnevno tokom 7 dana, nakon čega je slijedila istovremena primjena s jednokratnom peroralnom dozom od 300 mg alpelisiba 8. dana, smanjila je C_{max} alpelisiba za 38% i AUC za 57% kod zdravih odraslih osoba (N=25). Istovremena primjena 600 mg rifampina jednom dnevno tokom 15 dana uz 300 mg alpelisiba jednom dnevno od 8. do 15. dana smanjila je C_{max} alpelisiba u stanju dinamičke ravnoteže za 59% i AUC za 74%.

Istovremena primjena sa snažnim induktorom CYP3A4 smanjila je AUC alpelisiba, što može smanjiti djelotvornost alpelisiba. Istovremenu primjenu alpelisiba sa snažnim induktorima CYP3A4 (npr. apalutamid, karbamazepin, enzalutamid, mitotan, fenitoin, rifampin, gospina trava) treba izbjegavati i potrebno je razmotriti odabir zamjenskog lijeka za istovremenu primjenu s alpelisibom, bez ili s minimalnim potencijalom za indukciju CYP3A4.

Lijekovi kojima alpelisib može promijeniti koncentracije u plazmi

Supstrati CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2B6

Nije potrebno prilagođavanje doze kada se Piqray primjenjuje istovremeno sa supstratima CYP3A4 (npr. everolimus, midazolam), supstratima CYP2C8 (npr. repaglinid), supstratima CYP2C9 (npr. varfarin), supstratima CYP2C19 (npr. omeprazol). Za supstrat CYP2B6, nisu uočene relevantne promjene u izloženosti prilikom istovremene primjene s lijekom Piqray, međutim rezultati se trebaju razmatrati s oprezom zbog ograničenih podataka (vidjeti dio 5.2).

U ispitivanju interakcije između lijekova, istovremena primjena alpelisiba s everolimusom, osjetljivim supstratom CYP3A4, potvrdila je da nema klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija (povećanje AUC-a za 11,2%) između alpelisiba i supstrata CYP3A4. Nije uočena promjena u izloženosti everolimusu pri dozama alpelisiba u rasponu od 250 do 300 mg.

Kod zdravih ispitanika, istovremena primjena supstrata CYP2C9 (S-varfarin) s alpelisibom povećala je izloženost S-varfarinu u prosjeku za 34% za AUC_{inf} i 19% za C_{max}, u poređenju s primjenom samog S-varfarina, što ukazuje da je alpelisib slabi inhibitor CYP2C9.

Tvari koje su supstrati transportera

In vitro ispitivanja pokazala su na to da alpelisib (i/ili njegov metabolit BZG791) ima potencijal inhibiranja aktivnosti transportera lijeka OAT3 te crijevnog BCRP-a i P-gp-a. Piqray se mora oprezno primjenjivati u kombinaciji s osjetljivim supstratima tih transportera koji imaju uski terapijski indeks zato što bi Piqray mogao povećati sistemske izloženosti tim supstratima.

Hormonski kontraceptivi

Nisu provedena klinička ispitivanja za procjenu potencijala interakcije između alpelisiba i hormonskih kontraceptiva.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Piqray je indiciran kod muškaraca i žena u post-menopauzi. Ne smije se koristiti kod žena koje su trudne, mogle bi biti trudne ili doje (vidjeti dio 4.1).

Žene reproduktivne dobi / Kontracepcija kod muškaraca i žena

Žene reproduktivne dobi treba obavijestiti da su ispitivanja na životinjama i mehanizam djelovanja pokazali da alpelisib može naškoditi fetusu u razvoju. Ispitivanja embriofetalnog razvoja kod štakora i kunića pokazala su da peroralna primjena alpelisiba tokom organogeneze izaziva embriotoksičnost, fetotoksičnost i teratogenost (vidjeti dio 5.3).

Ukoliko žene reproduktivne dobi uzimaju Piqray, moraju koristiti učinkovitu kontracepciju (npr. metode dvostruke zaštite) dok uzimaju Piqray i još najmanje 1 sedmicu nakon prestanka liječenja lijekom Piqray.

Bolesnici muškog spola čije su partnerice trudne, mogle bi biti trudne ili bi mogle zatrudnjati moraju koristiti kondome tokom spolnih odnosa dok uzimaju Piqray i još najmanje 1 sedmicu nakon prestanka liječenja lijekom Piqray.

Vidjeti dio 4.6 sažetka karakteristika lijeka za fulvestrant.

Trudnoća

Piqray nije indiciran te se ne smije koristiti kod žena koje su trudne ili bi mogle biti trudne (vidjeti dio 4.1).

Nema podataka o primjeni alpelisiba kod trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Ne preporučuje se koristiti lijek Piqray tokom trudnoće niti kod žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Prije početka liječenja lijekom Piqray potrebno je provjeriti status trudnoće kod žena reproduktivne dobi.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se alpelisib u majčino ili životinjsko mlijeko.

Zbog potencijala za ozbiljne neželjene reakcije kod dojenčadi, preporučuje se da žene ne bi smjele dojiti tokom liječenja i najmanje 1 sedmicu nakon posljednje doze lijeka Piqray.

Plodnost

Nisu dostupni klinički podaci o efektima alpelisiba na plodnost. Na temelju ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza i plodnosti u životinja, alpelisib može smanjiti plodnost kod muškaraca i žena reproduktivne dobi (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama

Piqray ima mali uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama. Bolesnike treba savjetovati da budu oprezni kad upravljaju vozilima ili rade sa mašinama ako osjećaju umor ili zamagljeni vid tokom liječenja (vidjeti dio 4.8).

4.8 Neželjene reakcije

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnosni profil temelji se na podacima 284 bolesnika u skupini koja je primala Piqray s fulvestrantom u dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju faze III.

Najčešće neželjene reakcije lijeka (prijavljene s učestalošću >20% u kombiniranoj ispitivanoj populaciji s mutacijom i bez mutacije) bile su povišenje glukoze u plazmi (79,2%), povećanje kreatinina (67,6%), proljev (59,5%), povećanje gama-glutamil transferaze (53,2%), osip (51,8%), smanjenje broja limfocita (55,3%), mučnina (46,8%), povećanje alanin aminotransferaze (44,0%), anemija (44,0%), umor (43,3%), povećanje lipaze (42,6%), smanjeni apetit (35,9%), stomatitis (30,3%), povraćanje (28,5%), smanjenje tjelesne težine (27,8%), hipokalcijemija (27,8%), smanjenje glukoze u plazmi (26,8%), produženo aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTT) (22,2%) i alopecija (20,4%).

Najčešće neželjene reakcije 3. ili 4. stepena (prijavljene s učestalošću ≥2%) bile su povećanje glukoze u plazmi (39,1%), osip (19,4%), povećanje gama-glutamil transferaze (12,0%), smanjenje broja limfocita (9,2%), proljev (7,0%), povećanje lipaze (7,0%), hipokalijemija (6,3%), umor (5,6%), smanjenje tjelesne težine (5,3%), anemija (4,9%), hipertenzija (4,6%), povećanje alanin aminotransferaze (4,2%), mučnina (2,8%), povećanje kreatinina (2,8%), stomatitis (2,5%), hipokalcijemija (2,1%) i upala sluznice (2,1%).

Najčešće neželjene reakcije lijeka koje su dovele do prekida liječenja bile su hiperglikemija (6,3%), osip (4,2%), proljev (2,8%) i umor (2,5%).

Tabelarni popis neželjenih reakcija

Neželjene reakcije lijeka iz kliničkog ispitivanja faze III i nakon stavljanja lijeka u promet (Tabela 7) navedene su prema MedDRA klasifikaciji organskih sistema. Unutar svakog organskog sistema neželjene reakcije su poredane po učestalosti, počevši od najučestalijih. Unutar svake skupine po učestalosti neželjene reakcije su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Uz to, odgovarajuća kategorija učestalosti za svaku neželjenu reakciju temelji se na sljedećoj konvenciji: vrlo često (≥1/10); često (≥1/100 i <1/10); manje često (≥1/1000 i <1/100); rijetko (≥1/10 000 i <1/1000); vrlo rijetko (<1/10 000), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tabela 7 Neželjene reakcije zabilježene u kliničkom ispitivanju faze III i nakon stavljanja lijeka u promet

Neželjena reakcija	Svi stepeni (%)		3. ili 4. stepen (%)
Infekcije i infestacije			
Infekcija mokraćnog sistema ¹	Vrlo često	29 (10,2)	2 (0,7)*
Poremećaji krvi i limfnog sistema			
Anemija	Vrlo često	125 (44,0)	14 (4,9)*
Smanjenje broja limfocita	Vrlo često	157 (55,3)	26 (9,2)
Smanjenje broja trombocita	Vrlo često	43 (15,1)	4 (1,4)*
Poremećaji imunološkog sistema			
Preosjetljivost ²	Često	11 (3,9)	2 (0,7)*
Poremećaji metabolizma i prehrane			
Povećanje glukoze u plazmi	Vrlo često	225 (79,2)	111 (39,1)
Smanjenje glukoze u plazmi	Vrlo često	76 (26,8)	1 (0,4)
Smanjeni apetit	Vrlo često	102 (35,9)	2 (0,7)*
Hipokalijemija	Vrlo često	42 (14,8)	18 (6,3)
Hipokalcijemija	Vrlo često	79 (27,8)	6 (2,1)
Smanjenje magnezija	Vrlo često	34 (12,0)	1 (0,4)
Dehidracija	Često	10 (3,5)	1 (0,4)*
Ketoacidoza ³	Manje često	2 (0,7)	2 (0,7)
Neketotični hiperosmolarni hiperglikemijski sindrom (HHNKS) [#]	Nepoznato	Nepoznato	Nepoznato

Psihijatrijski poremećaji			
Nesanica	Često	22 (7,7)	
Poremećaji nervnog sistema			
Glavobolja	Vrlo često	55 (19,4)	2 (0,7)*
Disgeuzija ⁴	Vrlo često	44 (15,5)	1 (0,4)*
Poremećaji oka			
Zamućen vid	Često	15 (5,3)	1 (0,4)*
Suhoća oka	Često	10 (3,5)	
Uveitis	Nepoznato	Nepoznato	Nepoznato
Krvožilni poremećaji			
Hipertenzija	Često	27 (9,5)	13 (4,6)
Limfedem	Često	16 (5,6)	
Poremećaji disajnog sistema, torakalni i medijastinalni poremećaji			
Pneumonitis ⁵	Često	5 (1,8)	1 (0,4)*
Poremećaji probavnog sistema			
Proljev	Vrlo često	169 (59,5)	20 (7,0)*
Mučnina	Vrlo često	133 (46,8)	8 (2,8)*
Stomatitis ⁶	Vrlo često	86 (30,3)	7 (2,5)*
Povraćanje	Vrlo često	81 (28,5)	2 (0,7)*
Bol u abdomenu	Vrlo često	50 (17,6)	4 (1,4)*
Dispepsija	Vrlo često	33 (11,6)	
Zubobolja	Često	13 (4,6)	1 (0,4)*
Gingivitis	Često	11 (3,9)	1 (0,4)*
Bol u zubnom mesu	Često	9 (3,2)	
Heilitis	Često	8 (2,8)	
Pankreatitis	Manje često	1 (0,4)	1 (0,4)
Kolitis [#]	Nepoznato	Nepoznato	Nepoznato
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			
Osip ⁷	Vrlo često	147 (51,8)	55 (19,4)*
Alopecija	Vrlo često	58 (20,4)	
Pruritus	Vrlo često	53 (18,7)	2 (0,7)*
Suha koža ⁸	Vrlo često	53 (18,7)	1 (0,4)*
Eritem ⁹	Često	18 (6,3)	2 (0,7)*
Dermatitis ¹⁰	Često	10 (3,5)	2 (0,7)*
Sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije	Često	5 (1,8)	
Multiformni eritem	Često	3 (1,1)	2 (0,7)*
Stevens-Johnsonov sindrom	Manje često	1 (0,4)	1 (0,4)*
Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) [#]	Nepoznato	Nepoznato	Nepoznato
Angioedem [#]	Nepoznato	Nepoznato	Nepoznato
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva			
Mišićni spazmi	Često	22 (7,7)	
Mijalgija	Često	19 (6,7)	1 (0,4)*
Osteonekroza vilice	Često	16 (5,6)	5 (1,8)*
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema			
Akutna povreda bubrega	Često	16 (5,6)	5 (1,8)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			
Umor ¹¹	Vrlo često	123 (43,3)	16 (5,6)*
Upala sluznice	Vrlo često	56 (19,7)	6 (2,1)*
Periferni edem	Vrlo često	47 (16,5)	
Pireksija	Vrlo često	45 (15,8)	2 (0,7)
Suhoća sluznice ¹²	Vrlo često	36 (12,7)	1 (0,4)
Edem ¹³	Često	18 (6,3)	

Pretrage			
Smanjenje tjelesne težine	Vrlo često	79 (27,8)	15 (5,3)*
Povećanje kreatinina u krvi	Vrlo često	192 (67,6)	8 (2,8)*
Povećanje gama-glutamil transferaze	Vrlo često	151 (53,2)	34 (12,0)
Povećanje alanin aminotransferaze	Vrlo često	125 (44,0)	12 (4,2)*
Povećanje lipaze	Vrlo često	121 (42,6)	20 (7,0)
Produženo aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTT)	Vrlo često	63 (22,2)	2 (0,7)
Smanjenje albumina	Vrlo često	41 (14,4)	1 (0,4)
Povećanje glikoziliranog hemoglobina	Često	8 (2,8)	0
* Nisu zabilježene neželjene reakcije 4. stepena			
# Neželjene reakcije prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet. Izvedene su iz spontanijh izvještaja za koja nije uvijek moguće pouzdano utvrditi učestalost ili uzročnu vezu s izloženošću lijeku.			
1	Infekcija mokraćnog sistema: uključuje i jedan slučaj urosepse		
2	Preosjetljivost: uključuje i alergijski dermatitis		
3	Ketoacidoza: uključuje i dijabetičku ketoacidozu (vidjeti dio 4.4)		
4	Disgeuzija: uključuje i ageuziju, hipogeuziju		
5	Pneumonitis: uključuje i intersticijsku bolest pluća		
6	Stomatitis: uključuje i aftozni ulkus i ulceraciju usne šupljine		
7	Osip: uključuje i makulopapularni osip, makularni osip, generalizirani osip, papularni osip, pruritični osip		
8	Suha koža: uključuje i fisure kože, kserozu, kserodermu		
9	Eritem: uključuje i generalizirani eritem		
10	Dermatitis: uključuje i akneiformni dermatitis		
11	Umor: uključuje i asteniju		
12	Suhoća sluznice: uključuje i suha usta, vulvovaginalnu suhoću		
13	Edem: uključuje i oticanje lica, edem lica, edem kapka		

Opis odabranih neželjenih reakcija

Hiperglikemija

Hiperglikemija (glukoza u plazmi natašte >160 mg/dl) je bila prijavljena kod 190 (66,9%) bolesnika; događaji 2. stepena (glukoza u plazmi natašte 160-250 mg/dl) bili su prijavljeni u 16,2%, 3. stepena (glukoza u plazmi natašte >250-500 mg/dl) u 33,8%, a 4. stepena (glukoza u plazmi natašte >500 mg/dl) kod 4,6% bolesnika.

Na temelju početnih vrijednosti glukoze u plazmi natašte i HbA1c, za 56% bolesnika se smatralo da su u fazi preddijabetesa (glukoza u plazmi natašte >100-126 mg/dl [5,6 do 6,9 mmol/l] i/ili HbA1c 5,7-6,4%), dok se 4,2% bolesnika smatralo dijabetičarima (glukoza u plazmi natašte ≥126 mg/dl [≥7,0 mmol/l] i/ili HbA1c ≥6,5%). Za 74,8% bolesnika se se smatralo da su u fazi preddijabetesa, pojavila se hiperglikemija (bilo kojeg stepena) tokom liječenja alpelisibom. Kod svih bolesnika s hiperglikemijom ≥2. stepena (glukoza u plazmi natašte ≥160 mg/dl), medijan vremena do prve pojave bio je 15 dana (raspon: 5 dana do 900 dana) (na temelju laboratorijskih nalaza). Medijan trajanja hiperglikemije ≥ 2. stepena bio je 10 dana (95% CI: 8 do 13 dana). Kod bolesnika s hiperglikemijom ≥2. stepena, medijan vremena do poboljšanja (za barem jedan stepen od prvog događaja) bio je 8 dana (95% CI: 8 do 10 dana). Kod svih bolesnika koji su nastavili s fulvestrantom nakon što su prestali uzimati Piqray, nivoi glukoze u plazmi natašte vratile su se na početnu vrijednost (normalnu).

Hiperglikemija je bila zbrinuta antidijabeticima, vidjeti dio 4.4.

Osip

Slučajevi osipa (uključujući makulopapularni, makularni, generalizirani, papularni i pruritični osip, dermatitis i akneiformni dermatitis) prijavljeni su kod 153 (53,9%) bolesnika. Osip je pretežno bio blag ili umjeren (1. ili 2. stepena) i reagovao je na terapiju, a u nekim je slučajevima osip bio popraćen pruritusom i suhom kožom. Slučajevi osipa koji su bili 2. i 3. stepena prijavljeni su kod 13,7%, odnosno 20,1% bolesnika, uz medijan vremena do prvog nastupa od 12 dana (raspon: 2 dana do 220 dana).

Među bolesnicima koji su primali profilaktičko liječenje protiv osipa uključujući antihistaminike, osip je bio prijavljen manje učestalo nego u ukupnoj populaciji; 26,1% u odnosu na 53,9% za sve stepene, 11,4% u odnosu na 20,1% za 3. stepen i 3,4% u odnosu na 4,2% za osip koji je doveo do obustave primjene lijeka Piqray. U skladu sa tim, primjena antihistaminika može se započeti profilaktički, u vrijeme započinjanja liječenja lijekom Piqray.

Gastrointestinalna toksičnost (mučnina, proljev, povraćanje)

Proljev, mučnina i povraćanje bili su prijavljeni u 59,5%, 46,8%, odnosno 28,5% bolesnika (vidjeti Tabelu 7).

Slučajevi proljeva koji su bili 2. stepena prijavljeni su kod 19,7% bolesnika i 3. stepenu kod 7,0% bolesnika, uz medijan vremena do nastupa proljeva ≥ 2 . stepena od 50 dana (raspon: 1 dan do 954 dana).

Teški proljev i kliničke posljedice poput dehidracije i akutne povrede bubrega prijavljene su tokom liječenja lijekom Piqray, a povukle su se uz odgovarajuću intervenciju (vidjeti Tabelu 4). Antiemetici (npr. ondanzetron) i lijekovi protiv proljeva (npr. loperamid) korišteni su kod 28/153 (17,6%), odnosno 109/169 (64,5%) bolesnika radi zbrinjavanja simptoma.

Osteonekroza vilice

Osteonekroza vilice (engl. *ONJ - osteonecrosis of the jaw*) prijavljena je kod 5,6% bolesnika (16/284) u grupi koja je primala Piqray s fulvestrantom. Petnaest bolesnika kod kojih se pojavila osteonekroza vilice bilo je izloženo istovremenoj primjeni bisfosfonata (npr. zoledronatna kiselina) ili inhibitora RANK-liganda (npr. denosumab). Stoga se kod bolesnika koji primaju Piqray i bisfosfonate ili inhibitore RANK liganda ne može isključiti povećani rizik od razvoja osteonekroze vilice.

Starije osobe

Kod bolesnika u dobi ≥ 65 godina liječenih alpelisibom s fulvestrantom incidencija hiperglikemije 3.-4. stepena bila je viša (45,3%) u poređenju s bolesnicima u dobi < 65 godina (33,5%), dok je kod bolesnika u dobi < 75 godina incidencija hiperglikemije 3.-4. stepena bila 36% u poređenju s 55,9% u bolesnika u dobi ≥ 75 godina.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Simptomi

Neželjene reakcije povezane s predoziranjem u skladu su sa sigurnosnim profilom lijeka Piqray i uključivale su hiperglikemiju, mučninu, asteniju i osip.

Zbrinjavanje

Potrebno je primijeniti opće simptomatske i potporne mjere u svim slučajevima predoziranja gdje je to nužno. Nema poznatog antidota za Piqray.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, drugi antineoplastici, ATK oznaka: L01EM03

Mehanizam djelovanja

Alpelisib je α -specifični inhibitor fosfatidilinozitol 3-kinaze (PI3K α) klase I. Mutacije dobitka funkcije (engl. *gain-of-function mutations*) u genu koji kodira katalitičku α -podjedinicu PI3K (PIK3CA) dovode do aktiviranja PI3K α i AKT signalnog puta, transformacije ćelija i stvaranja tumora u *in vitro* i *in vivo* modelima.

U ćelijskim linijama raka dojke, alpelisib je inhibirao nizvodnu fosforilaciju ciljnih tačaka PI3K puta uključujući AKT, te je pokazao aktivnost u ćelijskim linijama koje nose PIK3CA mutaciju.

In vivo je alpelisib inhibirao signalni put PI3K/AKT i smanjio rast tumora u modelima ksenografta, uključujući modele raka dojke.

Utvrđeno je da inhibicija PI3K puta liječenjem alpelisibom inducira povećanje transkripcije estrogenog receptora (ER) u ćelijama raka dojke. Kombinacija alpelisiba i fulvestranta pokazala je povećanu antitumorsku aktivnost u poređenju s monoterapijom tim lijekovima u modelima ksenografta dobivenim iz ER-pozitivnih PIK3CA mutiranih linija ćelija raka dojke.

Signalni put PI3K/AKT odgovoran je za homeostazu glukoze, a hiperglikemija je očekivana „*on-target*“ neželjena reakcija kao posljedica PI3K inhibicije.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Piqray je bio ocijenjen u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom pivotalnom ispitivanju alpelisiba faze III u kombinaciji s fulvestrantom kod žena u post-menopauzi i u muškaraca s HR+, HER2-, uznapredovalim (lokoregionalno rekurentnim ili metastatskim) rakom dojke kod kojih je došlo do progresije bolesti ili se bolest ponovno pojavila tokom ili nakon liječenja inhibitorom aromataze (sa ili bez CDK4/6 kombinacije).

Ukupno je 572 bolesnika bilo uključeno u dvije kohorte, jednu kohortu s rakom dojke s PIK3CA mutacijom i drugu s rakom dojke bez PIK3CA mutacije. Bolesnici su bili randomizirani da primaju alpelisib 300 mg s fulvestrantom ili placebo s fulvestrantom u omjeru 1:1. Randomizacija je bila stratificirana prema prisutnosti metastaza u plućima i/ili jetri i prethodnom liječenju CDK4/6 inhibitorom(ima).

U kohorti s PIK3CA mutacijom, 169 bolesnika s jednom ili više PIK3CA mutacija (C420R, E542K, E545A, E545D [samo 1635G>T], E545G, E545K, Q546E, Q546R, H1047L, H1047R ili H1047Y) bilo je randomizirano da prima alpelisib u kombinaciji s fulvestrantom, a 172 bolesnika bila su randomizirana da primaju placebo u kombinaciji s fulvestrantom. U ovoj je kohorti 170 (49,9%) bolesnika imalo metastaze u jetri/plućima i 20 (5,9%) bolesnika prethodno je primalo liječenje CDK4/6 inhibitorom.

Medijan dobi bolesnika bio je 63 godine (raspon: 25 do 92 godine). Ukupno 44,9% bolesnika bilo je u dobi od 65 godina ili više te \leq 85 godina. Uključeni bolesnici bili su bijelci (66,3%), Azijati (21,7%) i crnci ili Afroamerikanci (1,2%). Ispitivana populacija uključivala je jednog muškog ispitanika uključenog u kohortu s PIK3CA mutacijom i liječenog alpelisibom s fulvestrantom. Ukupno 66,0% bolesnika imalo je funkcionalni ECOG status 0, a 33,4% ECOG status 1.

Ukupno 97,7% bolesnika prethodno je primalo endokrinu terapiju. Kod 67,7% ispitanika zadnja terapija prije uključivanja u ispitivanje bila je endokrini terapija. Letrozol i anastrozol bile su najčešće korištene

endokrine terapije. Zadnja endokrini terapija prije uključivanja u ispitivanje bila je u funkciji osnovne terapije za metastatsku bolest kod 47,8% ispitanika i adjuvantne kod 51,9% ispitanika. Ukupno se za 85,6% bolesnika smatralo da imaju bolest rezistentnu na endokrini terapiju; primarna rezistencija na endokrini terapiju (*de novo* rezistencija) opažena je kod 13,2%, a sekundarna rezistencija na endokrini terapiju (relaps/progresija nakon početnog odgovora) kod 72,4% bolesnika.

Demografske karakteristike i početne karakteristike bolesti, funkcionalni ECOG status, tumorsko opterećenje i prethodna antineoplastična terapija bili su dobro uravnoteženi između ispitivanih skupina.

Tokom faze randomiziranog liječenja, alpelisib 300 mg ili placebo kontinuirano se primjenjivao peroralno jedanput na dan. Fulvestrant 500 mg primjenjivao se intramuskularno 1. i 15. dana u 1. ciklusu, a zatim 1. dana 28-dnevnog ciklusa tokom faze liječenja (primjena ± 3 dana).

Bolesnicima nije bilo dopušteno prelaziti s placeba na alpelisib tokom ispitivanja ili nakon progresije bolesti.

Mjera primarnog ishoda za ispitivanje bila je preživljenje bez progresije (engl. *progression-free survival*, PFS) koristeći Kriterije za ocjenjivanje odgovora kod solidnih tumora (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST v1.1), na temelju ispitivačeve procjene kod bolesnika s PIK3CA mutacijom. Ključna mjera sekundarnog ishoda bilo je ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS) za bolesnike s PIK3CA mutacijom.

Ostale mjere sekundarnih ishoda uključivale su PFS za bolesnike bez PIK3CA mutacije, OS za bolesnike bez PIK3CA mutacije.

Primarna analiza efikasnosti

Ispitivanje je postiglo primarni cilj u završnoj analizi PFS-a (zaključni datum prikupljanja podataka: 12. juna 2018.), pokazavši statistički značajno poboljšanje PFS-a na temelju ispitivačeve procjene u kohorti s PIK3CA mutacijom za bolesnike koji su primali alpelisib u kombinaciji s fulvestrantom, u poređenju s bolesnicima koji su primali placebo u kombinaciji s fulvestrantom, s procijenjenim smanjenjem rizika od progresije bolesti ili smrti od 35% u korist liječenja alpelisibom u kombinaciji s fulvestrantom (vidjeti Tabelu 8).

Tabela 8 Ispitivanje C2301 primarne analize efikasnosti- Sažetak rezultata efikasnosti na temelju RECIST-a (FAS, kohorta s PIK3CA mutacijom). Zaključni datum prikupljanja podataka: 12. juna 2018.

	Piqray + fulvestrant (n=169)	Placebo + fulvestrant (n=172)
Medijan preživljenja bez progresije (PFS) (mjeseci, 95% CI)		
Ispitivačeva radiološka procjena [#]		
Kohorta s PIK3CA mutacijom (N=341)	11,0 (7,5 do 14,5)	5,7 (3,7 do 7,4)
Omjer hazarda (95% CI)	0,65 (0,50 do 0,85)	
p-vrijednost ^a	0,00065	
Procjena zaslijepljenog nezavisnog povjerenstva za procjenu ^{##}		
Kohorta s PIK3CA mutacijom (N=173)	11,1 (7,3 do 16,8)	3,7 (2,1 do 5,6)
Omjer hazarda (95% CI)	0,48 (0,32 do 0,71)	
p-vrijednost	NP	
CI (engl. <i>confidence interval</i>) = interval pouzdanosti; N = broj bolesnika; NP = nije primjenjivo;		
^a p-vrijednost dobivena je iz jednostranog stratificiranog log-rang testa.		
[#] Prema RECIST 1.1		
* Na temelju pristupa s 50% revizije uzoraka		

U kohorti s PIK3CA mutacijom, analize PFS-a u podskupinama po ispitivačevoj procjeni prema faktorima stratifikacije prilikom randomizacije pokazale su uglavnom dosljedan efekat liječenja u korist grupe koja je primala alpelisib, neovisno o prisutnosti ili odsutnosti metastaza u plućima/jetri.

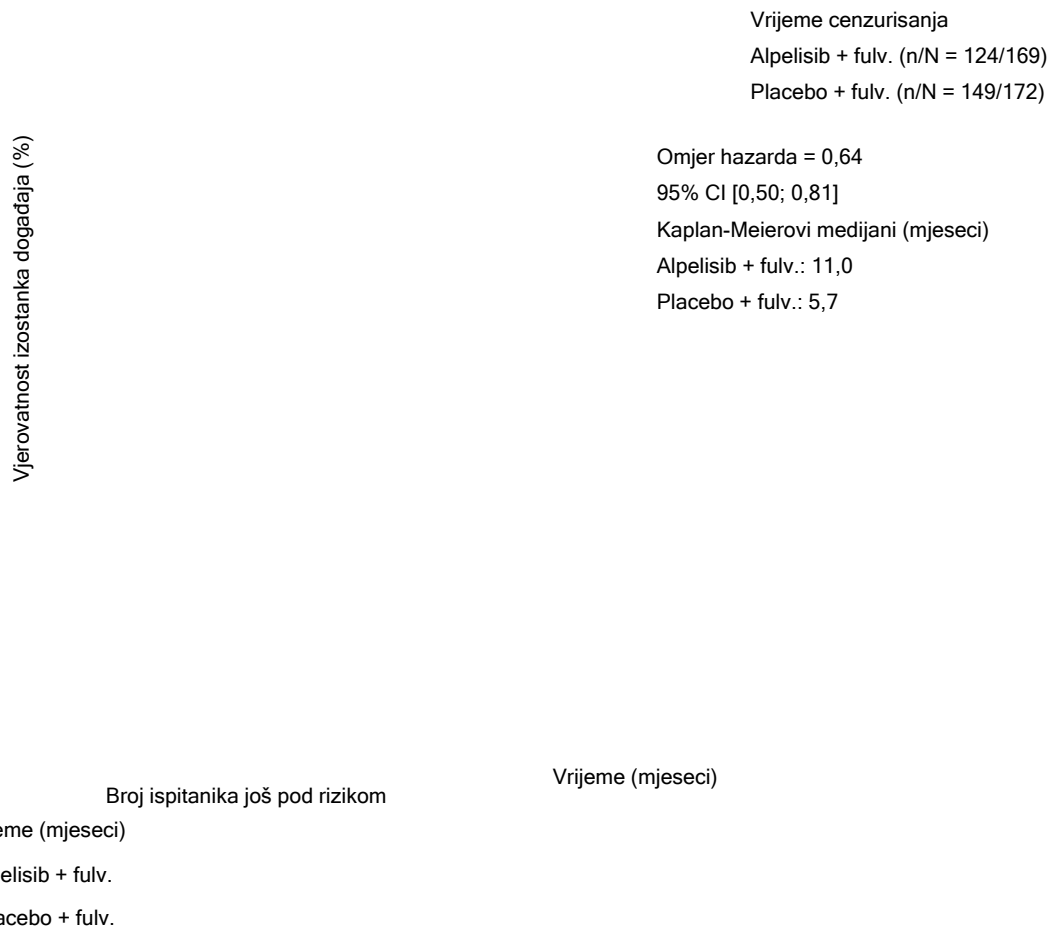
Među 20 bolesnika koji su prethodno liječeni inhibitorom CDK 4/6 omjer hazarda (HR) za PFS bio je 0,48 (95% CI: 0,17; 1,36); medijan PFS-a bio je 1,8 mjeseci (95% CI: 1,7; 3,6) u grupi koja je primala placebo s fulvestrantom i 5,5 mjeseci (95% CI: 1,6; 16,8) u grupi koja je primala alpelisib s fulvestrantom.

Do zaključnog datuma prikupljanja podataka koji je bio 12. juna 2018., rezultati PFS-a za podgrupu bolesnika rezistentnih na endokrinu terapiju (HR=0,64; 95% CI: 0,49; 0,85, n=292) i bolesnika osjetljivih na endokrinu terapiju (HR=0,87; 95% CI: 0,35; 2,17, n=39) bili su u korist grupe koja je primala alpelisib s fulvestrantom. Broj bolesnika osjetljivih na endokrinu terapiju s PIK3CA mutacijom bio je ograničen (n=39) i rezultati se trebaju tumačiti s oprezom.

Do zaključnog datuma prikupljanja podataka koji je bio 12. juna 2018., ukupna stopa odgovora kod bolesnika s mjerljivom bolesti na početku bila je 35,7% (95% CI: 27,4; 44,7) u grupi koja je primala alpelisib s fulvestrantom te 16,2% (95% CI: 10,4; 23,5) u grupi koja je primala placebo s fulvestrantom.

Prilikom provođenja završne analize OS-a (zaključni datum prikupljanja podataka: 23. april 2020.), izrađena je deskriptivna analiza djelotvornosti za ažurirane PFS podatke. Uz medijan trajanja od randomizacije do zaključnog datuma prikupljanja podataka od otprilike 42 mjeseca, prijavljeni PFS rezultati bili su ujednačeni s rezultatima iz primarne analize PFS a. Procijenjeno smanjenje rizika od progresije bolesti ili smrti u korist liječenja kombinacijom alpelisiba s fulvestrantom iznosi 36% (HR=0,64; 95% CI: 0,50; 0,81) (Slika 1).

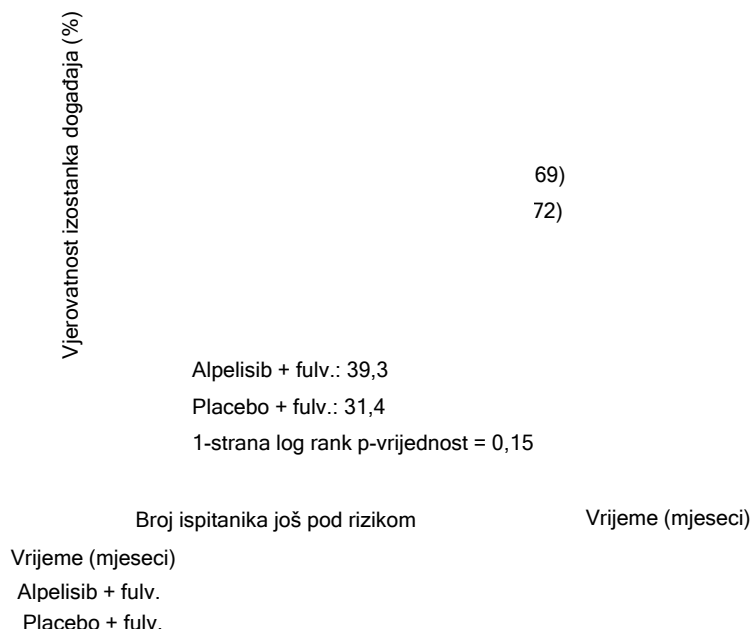
Slika 1 Ispitivanje C2301 - Kaplan-Meierov dijagram PFS-a prema ispitivačevoj procjeni (FAS, kohorta s PIK3CA mutacijom): deskriptivna analiza ažuriranih podataka sa zaključnim datumom prikupljanja podataka 23. aprila 2020.



Završna analiza ukupnog preživljenja

U završnoj analizi OS-a, ispitivanje nije postiglo svoje ključne sekundarne ciljeve. Do zaključnog datuma prikupljanja podataka, 23. aprila 2020., ukupno je prijavljeno 87 (51,5%) slučajeva smrti u skupini koja je primala alpelisib s fulvestrantom i 94 slučaja (54,7%) u skupini koja je primala placebo s fulvestrantom. HR je bio 0,86 (95% CI: 0,64 1,15; p=0,15, jednostrani), a unaprijed definirana O'Brien-Flemingova granica efikasnosti $p \leq 0,0161$ nije bila prekoračena. Medijan OS-a bio je 39,3 mjeseca (95% CI: 34,1; 44,9) u skupini koja je primala alpelisib s fulvestrantom i 31,4 mjeseca (95% CI: 26,8; 41,3) u skupini koja je primala placebo s fulvestrantom (Slika 2).

Slika 2 Ispitivanje C2301 ključne sekundarne analize - Kaplan-Meierov dijagram OS-a (FAS, kohorta s PIK3CA mutacijom) sa zaključnim datumom prikupljanja podataka 23. april 2020.



Kod bolesnika koji su prethodno liječeni CDK4/6i (n=20), medijan OS-a u skupini koja je primala alpelisib s fulvestrantom bio je 29,8 mjeseci (95% CI: 6,7; 38,2) u poređenju s 12,9 mjeseci (95% CI: 2,5; 34,6) u skupini koja je primala placebo s fulvestrantom (HR=0,67; 95% CI: 0,21; 2,18).

Kohorta bez PIK3CA mutacije

Nije uočena korist za PFS kod bolesnika čiji tumori nisu imali PIK3CA mutaciju u tkivu.

Prethodna primjena fulvestranta u ispitivanju CBYL719X2102

Bolesnici koji su prethodno liječeni fulvestrantom nisu učestvovali u pivotalnom ispitivanju. U ispitivanju CBYL719X2101 faze I, 39 ispitanika prijavilo je da je prethodno liječeno fulvestrantom. Najbolji ukupni odgovori na liječenje alpelisibom s fulvestrantom za 21 ispitanika s PIK3CA mutacijama i mjerljivom bolesti na početku bili su djelomičan odgovor u 7 ispitanika, stabilna bolest kod 11 ispitanika i progresivna bolest kod 2 ispitanika. Stoga dokaz djelotvornosti ovog liječenja kod bolesnika koji su prethodno liječeni fulvestrantom nije ustanovljen zbog trenutno ograničenih podataka (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Piqray u svim podskupinama pedijatrijske populacije za rak dojke (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika alpelisiba istraživana je kod bolesnika koji su primali peroralni režim doziranja u rasponu od 30 do 450 mg dnevno. Zdravi ispitanici primali su jednokratne peroralne doze u rasponu od 300 do 400 mg. Farmakokinetika je bila usporediva kod onkoloških i kod zdravih ispitanika.

Apsorpcija

Medijan vremena do postizanja vršne koncentracije u plazmi (T_{max}) nakon peroralne primjene alpelisiba bio je u rasponu od 2,0 do 4,0 sata, neovisno o dozi, vremenu ili režimu. Na temelju

modeliranja apsorpcije procijenjeno je da je bioraspoloživost vrlo visoka (>99%) u stanju sitosti, no niža u stanju natašte (~68,7% pri dozi od 300 mg). Postizanje plazmatskih vrijednosti u stanju dinamičke ravnoteže kod svakodnevnog doziranja alpelisiba može se očekivati 3. dana nakon početka terapije kod većine bolesnika.

Učinak hrane

Hrana utječe na apsorpciju alpelisiba. Kod zdravih dobrovoljaca nakon jednokratne peroralne doze alpelisiba od 300 mg, u poređenju sa stanjem natašte, obrok visokog udjela masti i kalorijske vrijednosti (HFHC) (985 kalorija i 58,1 g masti) povećao je AUC_{inf} za 73% i C_{max} za 84%, dok je obrok niskog udjela masti i kalorijske vrijednosti (LFLC) (334 kalorija i 8,7 g masti) povećao AUC_{inf} za 77% i C_{max} za 145%. Nije bilo značajne razlike za AUC_{inf} između LFLC i HFHC obroka uz omjer geometrijskih srednjih vrijednosti 0,978 (CI: 0,876, 1,09), što pokazuje da ni udio masti ni ukupni unos kalorija nemaju značajan efekat na apsorpciju. Povećanje gastrointestinalne topljivosti zbog žuči, koja se izlučuje nakon unosa hrane, mogući je uzrok efekta hrane. Stoga se Piqray mora uzimati neposredno nakon obroka u približno isto vrijeme svakoga dana.

Distribucija

Alpelisib se umjereno veže za proteine uz vrijednost slobodne frakcije od 10,8% neovisno o koncentraciji. Alpelisib se podjednako raspodijelio između eritrocita i plazme uz srednji *in vivo* omjer krv-plazma od 1,03. S obzirom na to da je alpelisib supstrat humanih efluksnih transportera, ne očekuje se prodiranje kroz krvno-moždanu barijeru kod ljudi. Volumen distribucije alpelisiba u stanju dinamičke ravnoteže (V_{ss}/F) procijenjen je na 114 litara (CV% između ispitanika 49%).

Biotransformacija

In vitro ispitivanja pokazala su da je stvaranje metabolita hidrolize BZG791 hemijskom hidrolizom i enzimskom hidrolizom amida bio glavni metabolički put, praćen hidroksilacijom posredovanom enzimom CYP3A4. Hidroliza alpelisiba odvija se sistemski hemijskom razgradnjom i enzimskom hidrolizom putem ubikvitarno eksprimiranih enzima visokog kapaciteta (esteraze, amidaze, holinesteraza) koji nisu ograničeni na jetru. CYP3A4-posredovani metaboliti i glukuronidi iznosili su ~15% doze; BZG791 je predstavljao ~40-45% doze. Ostatak doze, koji je pronađen kao nepromijenjen alpelisib u urinu i stolici, bio je ili izlučen kao alpelisib ili nije bio apsorbiran.

Eliminacija

Alpelisib ima niski klirens uz 9,2 l/h (CV% 21%) na temelju populacijske farmakokinetičke analize u stanju sitosti. Poluvrijeme dobiven na temelju populacije, neovisno o dozi i vremenu, bio je 8 do 9 sati u stanju dinamičke ravnoteže uz 300 mg jedanput na dan.

U ispitivanju masene bilance kod ljudi, nakon peroralne primjene, alpelisib i njegovi metaboliti bili su prvenstveno pronađeni u stolici (81,0%) kao alpelisib, ili su se metabolizirali u BZG791. Izlučivanje putem urina je neznatno (13,5%), uz nepromijenjeni alpelisib (2%). Nakon jednokratne peroralne doze [^{14}C]-alpelisiba, 94,5% ukupne primijenjene radioaktivne doze izlučeno je u roku od 8 dana.

Linearnost/nelinearnost

Pokazalo se da je za raspon doza između 30 i 450 mg farmakokinetika u stanju sitosti linearna u odnosu na dozu i vrijeme. Nakon višekratnih doza, izloženost alpelisibu (AUC) u stanju dinamičke ravnoteže samo je malo viša nego kod jednokratne doze, uz prosječnu akumulaciju od 1,3 do 1,5 uz režim svakodnevnog doziranja.

Metabolička interakcija

Supstrati CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2B6

U ispitivanju interakcije između lijekova, istovremena primjena ponovljenih doza alpelisiba 300 mg s jednokratnom dozom osjetljivih supstrata CYP3A4 (midazolam), CYP2C8 (repaglinid), CYP2C9 (varfarin), CYP2C19 (omeprazol) i CYP2B6 (bupropion), primijenjenih u obliku koktela, pokazala je da ne postoji klinički značajna farmakokinetička interakcija. Podaci od supstrata CYP2B6 (bupropion) trebaju se interpretirati s oprezom zbog male veličine uzorka.

Kod zdravih ispitanika, istovremena primjena supstrata CYP2C9 (S-varfarin) s ponovljenim dozama alpelisiba 300 mg u stanju dinamičke ravnoteže, povećala je izloženost S-varfarinu u prosjeku za 34% za AUC_{inf} i 19% za C_{max} , u poređenju s primjenom samog S-varfarina. To ukazuje da je alpelisib slabi inhibitor CYP2C9.

U ispitivanju interakcije između lijekova, kod primjene s osjetljivim supstratom CYP3A4 i P-gp, everolimusom, kod bolesnika s uznapredovalim solidnim tumorima, AUC se povećao za 11,2%. Ne očekuje se nikakva klinički relevantna promjena kao rezultat interakcije sa supstratima CYP3A4.

Induktori CYP3A4

U ispitivanju interakcije između lijekova, kod istovremene primjene alpelisiba i rifampina, snažnog induktora CYP3A4, potvrđena je klinički značajna farmakokinetička interakcija između alpelisiba i snažnih induktora CYP3A4 (vidjeti dio 4.5).

Interakcija temeljena na transporterima

Na temelju *in vitro* podataka, inhibicija transportera organskih aniona OAT3 u bubregu putem alpelisiba (i/ili njegovog metabolita BZG791) ne može se odbaciti kod bolesnika pri terapijskoj dozi.

Alpelisib je pokazao samo slabu *in vitro* inhibiciju prema ubikvitarno eksprimiranim efluksnim prijenosnicima (P-gp, BCRP, MRP2, BSEP), *solute* nosač (engl. *solute carrier*) prijenosnicima na ulaznom dijelu jetre (OATP1B1, OATP1B3, OCT1) i *solute* nosač prijenosnicima u bubregu (OAT1, OCT2, MATE1, MATE2K). Budući da su sistemske koncentracije nevezanog lijeka u stanju dinamičke ravnoteže (ili koncentracije na ulaznom dijelu jetre) pri terapijskoj dozi i najvećoj podnošljivoj dozi značajno niže od eksperimentalno utvrđenih inhibitornih konstanti nevezanog lijeka ili IC_{50} , inhibicija neće dovesti do kliničke značajnosti. Zbog visokih koncentracija alpelisiba u crijevnom lumenu, učinak na crijevni P-gp i BCRP ne može se u potpunosti isključiti.

Posebne populacije

Efekat dobi, težine i spola

Populacijska farmakokinetička analiza pokazala je da nema klinički relevantnih efekata dobi, tjelesne težine ili spola na sistemska izloženost alpelisibu zbog kojih bi bilo potrebno prilagoditi doze lijeka Piqray.

Pedijatrijska populacija (mlađi od 18 godina)

Farmakokinetika lijeka Piqray kod djece u dobi od 0 do 18 godina nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

Starije osobe (65 godina i više)

Od 284 bolesnika koji su primali Piqray u ispitivanju faze III (u grupi koja je primala alpelisib s fulvestrantom), 117 bolesnika imalo je ≥ 65 godina, a 34 bolesnika imala su između 75 i 87 godina. Nisu primjećene ukupne razlike u izloženosti lijeku Piqray između bolesnika ove dobi i mlađih bolesnika (vidjeti dio 4.2).

Rasa/etnička pripadnost

Populacijske farmakokinetičke analize i farmakokinetičke analize iz ispitivanja faze I kod japanskih bolesnika s rakom pokazale su da nema klinički relevantnih efekata etničke pripadnosti na sistemska izloženost lijeku Piqray.

Farmakokinetički parametri na temelju analize bez odjeljaka (engl. *non-compartmental*) nakon jednokratne i višekratnih dnevnih doza lijeka Piqray za japanske bolesnike bili su vrlo slični onima prijavljenim u bjelačkoj populaciji.

Oštećenje funkcije bubrega

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize koja je uključivala 117 bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom ($eGFR \geq 90$ ml/min/1,73 m²) / ($CL_{cr} \geq 90$ ml/min), 108 bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega ($eGFR$ 60 do <90 ml/min/1,73 m²) / (CL_{cr} 60 do <90 ml/min) i 45 bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega ($eGFR$ 30 do <60 ml/min/1,73 m²), blago i umjereni oštećenje funkcije bubrega nije imalo efekta na izloženost alpelisibu (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Na temelju farmakokinetičkog ispitivanja kod bolesnika s oštećenjem funkcije jetre, umjereno i teško oštećenje funkcije jetre imalo je zanemariv efekat na izloženost alpelisibu (vidjeti dio 4.2). Srednja vrijednost izloženosti za alpelisib povećala se 1,26 puta kod bolesnika s teškim (omjer srednjih geometrijskih vrijednosti: 1,00 za C_{max} ; 1,26 za AUC_{last}/AUC_{inf}) oštećenjem funkcije jetre.

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize koja je uključivala 230 bolesnika s normalnom jetrenom funkcijom, 41 bolesnika s blagim oštećenjem jetre i nijednog bolesnikom s umjerenim oštećenjem jetre, a koja dodatno podupire nalaze iz posebnog ispitivanja oštećenja jetre, blago i umjereno oštećenje jetre nije imalo efekta na izloženost alpelisibu (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Sigurnosna farmakologija i toksičnost ponovljenih doza

Većina primjećanih učinaka alpelisiba bila je povezana s farmakološkom aktivnošću alpelisiba kao p110 α -specifičnog inhibitora PI3K puta, kao što je utjecaj na homeostazu glukoze koji rezultira hiperglikemijom te rizik od povišenog krvnog pritiska. Koštana srž i limfoidno tkivo, gušterača i neki reproduktivni organi kod oba spola bili su glavni ciljni organi za neželjene reakcije. Efekti na koštanu srž i limfoidno tkivo uglavnom su bili reverzibilni nakon prestanka liječenja. Efekti na gušteraču i reproduktivne organe nisu se potpuno povukli, ali su pokazali tendenciju povlačenja. U eksplorativnim ispitivanjima u štakora pronađen je dokaz upalnih promjena kože.

Kardiovaskularna sigurnosna farmakologija

In vitro inhibicija hERG kanala (IC_{50} od 9,4 μ M) pokazala se pri koncentracijama ~13 puta višim od izloženosti kod ljudi, pri preporučenoj dozi od 300 mg/dan. Nije uočen nikakav relevantan elektrofiziološki učinak u pasa.

Kancerogenost i mutagenost

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti.

Rezultati standardnih *in vitro* ispitivanja genotoksičnosti s alpelisibom bili su negativni. Alpelisib nije bio genotoksičan u ispitivanju toksičnosti ponovljenih doza kod štakora s integriranom mikronukleusnom analizom do nivoa izloženosti otprilike dvostruko većim od procjenjene izloženosti (AUC) kod ljudi pri preporučenoj dozi od 300 mg.

Reproduktivna toksičnost

Ispitivanja embriofetalnog razvoja kod štakora i kunića pokazala su da peroralna primjena alpelisiba tokom organogeneze izaziva embriotoksičnost, fetotoksičnost i teratogenost. Kod štakora i kunića su nakon prenatalne izloženosti alpelisibu primjećene povećane incidencije pred- i postimplantacijskih gubitaka, smanjene fetalne težine i povećane incidencije fetalnih abnormalnosti (povećani moždani ventrikul, smanjena osifikacija kostiju i malformacije skeleta) počevši od izloženosti nižih od onih kod ljudi pri najvišoj preporučenoj dozi od 300 mg, što upućuje na potencijalni klinički značaj.

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza opažene su neželjene reakcije u reproduktivnim organima, kao što su vaginalna ili uterina atrofija i varijacije estrusnog ciklusa kod štakora, smanjenja težine prostate i testisa kod štakora i pasa te atrofija prostate kod pasa pri klinički relevantnim dozama na temelju AUC-a.

U ispitivanjima plodnosti provedenim kod muških i ženskih štakora uočeni su slični učinci na plodnost. Kod ženskih su opaženi povećani pre- i post-implantacijski gubitci, što je dovelo do smanjenog broja implantacijskih mjesta i živih embrija, pri nivoima izloženosti (AUC) otprilike dvostruko većim od one pri preporučoj dozi od 300 mg kod ljudi. Kod muških, plodnost i reproduktivna sposobnost, uključujući broj spermija i parametre pokretljivosti, nisu bili zahvaćeni pri nivoima izloženosti otprilike dvostruko većim od procjenjene izloženosti (AUC) kod ljudi pri preporučenoj dozi od 300 mg. Međutim, pri nivoima izloženosti (AUC) od ili ispod preporučene doze od 300 mg kod ljudi, smanjila se težina pomoćnih žlijezda (sjemениh kanalića, prostate) što je mikroskopski koreliralo s atrofijom prostate i/ili smanjenom sekrecijom iz sjemenih kanalića.

Fototoksičnost

In vitro test fototoksičnosti na ćelijskoj liniji mišjih fibroblasta, Balb/c 3T3, nije utvrdio relevantan fototoksični potencijal za alpelisib.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

mikrokristalična celuloza
manitol
natrijev škroboglikolat
hipromeloza
magnezijev stearat

Film ovojnica

hipromeloza
željezov oksid, crni (E172)
željezov oksid, crveni (E172)
titanijev dioksid (E171)
makrogol
talk

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetlosti i vlage.
Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

6.5 Vrsta i sadržaj pakovanja

PVC/PCTFE/Alu (polivinilhlorid/polhlorotrifluoroetilen/aluminij) blister zatvoren u blister kartici koja sadrži 14 filmom obloženih tableta.

Piqray 50 mg i 200 mg filmom obložene tablete

Pakovanje sadrži 56 filmom obloženih tableta (28 od 50 mg i 28 od 200 mg).

Piqray 150 mg filmom obložene tablete

Pakovanje sadrži 56 filmom obloženih tableta.

Piqray 200 mg filmom obložene tablete

Pakovane sadrži 28 filmom obloženih tableta.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti u skladu sa nacionalnim propisima.

6.7 Režim izdavanja lijeka

Lijek se upotrebljava u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa; izuzetno se izdaje uz recept za potrebe nastavka bolničkog liječenja (ZU/Rp)

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)

Novartis Pharma Services AG
Lichtstrasse 35
Basel, Švicarska

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberg
Njemačka

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

Novartis Pharmaceutical
Manufacturing LLC
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenija

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Novartis BA d.o.o.
Fra Anđela Zvizdovića 1, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Piqray, 150 mg, filmom obložena tableta, 56 filmom obloženih tableta: 04-07.3-1-792/21 od 08.07.2022.

Piqray, 200 mg, filmom obložena tableta: 28 filmom obloženih tableta 04-07.3-1-793/21 od 08.07.2022.

Piqray, 200 mg i 50 mg, 56 filmom obloženih tableta (28 filmom obloženih tableta od 200 mg i 28 filmom obloženih tableta od 50 mg): 04-07.3-1-794/21 od 08.07.2022.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

10.10.2024.