

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija videti odeljak 4.8.

1. IME LEKA

Piqray[®], 50 mg, film tablete
Piqray[®], 150 mg, film tablete
Piqray[®], 200 mg, film tablete

INN: alpelisib

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Piqray 50 mg film tablete

Jedna film tableta sadrži 50 mg alpelisiba.

Piqray 150 mg film tablete

Jedna film tableta sadrži 150 mg alpelisiba.

Piqray 200 mg film tablete

Jedna film tableta sadrži 200 mg alpelisiba.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta (tableta).

Piqray 50 mg film tablete

Svetloružičasta, okrugla, zaobljena film tableta zakošenih ivica sa utisnutom oznakom „L7“ sa jedne strane i „NVR“ sa druge strane. Približan prečnik: 7,2 mm.

Piqray 150 mg film tablete

Bledocrvena, duguljasta, zaobljena film tableta zakošenih ivica sa utisnutom oznakom „UL7“ sa jedne strane i „NVR“ sa druge strane. Približna veličina: 14,2 mm (dužina); 5,7 mm (širina).

Piqray 200 mg film tablete

Svetlocrvena, duguljasta, zaobljena film tableta zakošenih ivica sa utisnutom oznakom „YL7“ sa jedne strane i „NVR“ sa druge strane. Približna veličina: 16,2 mm (dužina); 6,5 mm (širina).

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Piqray je indikovano u kombinaciji sa fulvestrantom za lečenje žena u postmenopauzi i muškaraca sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim rakom dojke pozitivnim na hormonski receptor (HR) i negativnim na receptor za humani epidermalni faktor rasta 2 (HER2) sa PIK3CA mutacijom nakon progresije bolesti do koje je došlo na endokrinoj terapiji koja se primenivala kao monoterapija (videti odeljak 5.1).

4.2. Doziranje i način primene

Lečenje lekom Piqray mora da započne lekar sa iskustvom u primeni terapije protiv raka.

Pacijenti sa HR-pozitivnim, HER2-negativnim uznapredovalim rakom dojke biraju se za lečenje lekom Piqray na osnovu prisustva 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 (dve film tablete od po 150 mg) alpelisiba koje se uzimaju jedanput na dan u kontinuitetu. Lek Piqray se uzima odmah nakon obroka, otprilike u isto vreme svakoga dana (videti odeljak 5.2). Najviša preporučena dnevna doza leka Piqray je 300 mg.

Ako se propusti doza leka Piqray, može da se uzme odmah nakon obroka i to unutar 9 sati od propuštene doze, na uobičajen način.

Ako je od propuštene doze prošlo više od 9 sati, dozu za taj dan je potrebno preskočiti. Sledećeg dana treba uzeti lek Piqray u uobičajeno vreme. Ako pacijent povraća nakon uzimanja doze leka Piqray, ne sme da uzima dodatnu dozu toga dana već treba da nastavi sa uobičajenim rasporedom doziranja sledećeg dana u uobičajeno vreme.

Lek Piqray se primenjuje uz fulvestrant. Preporučena doza fulvestranta je 500 mg primenjena intramuskularno 1, 15. i 29. dana, a nakon toga jednom mesečno. Videti kompletne informacije o leku za fulvestrant.

Lečenje 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

Zbog zbrinjavanja teških ili nepodnošljivih neželjenih reakcija možda će biti potrebno da se privremeno prekine terapija, smanji doza i/ili obustavi primena leka Piqray. Ako je potrebno smanjenje doze, smernice za smanjenje doze zbog neželjenih reakcija navedene su u Tabeli 1. Preporučuju se najviše dva smanjenja doze, nakon čega kod pacijenata treba trajno obustaviti lečenje lekom Piqray. Smanjenje doze mora da bude zasnovano na najgoroj prethodnoj toksičnosti.

Tabela 1 Smernice za preporučeno smanjenje doze zbog neželjenih reakcija leka Piqray¹

Nivo doze leka 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 terapije, smanjenje doze ili obustavu primene leka Piqray zbog zbrinjavanja specifičnih neželjenih reakcija. U planu zbrinjavanja za svakog

pacijenta, lekar koji sprovodi lečenje treba da se vodi kliničkom procenom, što uključuje i potvrdu laboratorijskih rezultata ako se to smatra potrebnim, na osnovu procene koristi/rizika lečenja lekom Piqray kod svakog pojedinačnog pacijenta.

Hiperglikemija

Tabela 2 Prilagodavanje doze i zbrinjavanje hiperglikemije¹

Vrednosti glukoze natašte ¹	Preporuka
Smanjenja doze treba da se zasnivaju samo na vrednostima glukoze natašte (plazma/krv).	
	<p>Uvek je potrebno razmotriti savetovanje sa zdravstvenim radnikom koji ima iskustva u lečenju hiperglikemije, a preporučuje se za preddijabetesne pacijente ili one kojima je vrednost glukoze natašte (engl. <i>fasting glucose</i>) >250 mg/dL ili 13,9 mmol/L, indeks telesne mase (BMI) ≥ 30 ili su starosti ≥ 75 godina.</p> <p>Za pacijente sa dijabetesom uvek je potrebno posavetovati se sa lekarom čija je specijalnost dijabetes ili zdravstvenim radnikom koji ima iskustva u lečenju hiperglikemije.</p> <p>Sve pacijente potrebno je upoznati sa promenama u načinu života koje mogu da smanje hiperglikemiju (npr. ograničenja u ishrani i fizička aktivnost).</p>
>GGN-160 mg/dL ili >GGN-8,9 mmol/L	Nije potrebno prilagodavanje doze leka Piqray. Započeti ili intenzivirati lečenje oralnim antidijabetikom ² .
>160-250 mg/dL ili >8,9-13,9 mmol/L	Nije potrebno prilagodavanje doze leka Piqray. Započeti ili dodatno intenzivirati oralnu antidijabetesnu terapiju ² . Ako se vrednost glukoze natašte ne smanji na ≤ 160 mg/dL ili 8,9 mmol/L u roku od 21 dan uz odgovarajuću oralnu antidijabetesnu terapiju ^{2,3} , smanjiti dozu leka Piqray za 1 nivo doze i slediti preporuke za specifične vrednosti glukoze natašte.
>250-500 mg/dL ili >13,9-27,8 mmol/L	Privremeno prekinuti primenu leka Piqray. Započeti ili intenzivirati oralnu antidijabetesnu terapiju ² i razmotriti dodatne antidijabetike (kao što je insulin ³) na 1-2 dana dok se hiperglikemija ne povuče. Primeniti intravensku hidrataciju i razmotriti prikladnu terapiju (npr. intervenciju kod poremećaja elektrolita / ketoacidoze / hiperosmolarnosti). Ako se vrednost glukoze natašte smanji na ≤ 160 mg/dL ili 8,9 mmol/L u roku od 3 do 5 dana na odgovarajućoj antidijabetesnoj terapiji, nastaviti sa primenom leka Piqray u sledećoj nižoj dozi. Ako se vrednost glukoze natašte ne smanji na ≤ 160 mg/dL ili 8,9 mmol/L u roku od 3 do 5 dana na odgovarajućoj antidijabetesnoj terapiji, preporučuje se savetovanje sa zdravstvenim radnikom koji je stručnjak za lečenje hiperglikemije. Ako se vrednost glukoze natašte ne smanji na ≤ 160 mg/dL ili 8,9 mmol/L u roku od 21 dan nakon odgovarajuće antidijabetesne terapije ^{2,3} , trajno obustaviti lečenje lekom Piqray.

<p>>500 mg/dL ili ≥27,8 mmol/L</p>	<p>Privremeno prekinuti primenu leka Piqray. Započeti ili intenzivirati odgovarajuću antidijabetesnu terapiju^{2,3} (primeniti intravensku hidrataciju i razmotriti odgovarajuću terapiju [npr. intervenciju kod poremećaja elektrolita / ketoacidoze / hiperosmolarnosti]), ponovo proveriti u roku od 24 sata prema kliničkim indikacijama. Ako se vrednost glukoze natašte smanji na ≤500 mg/dL ili ≤27,8 mmol/L, potrebno je slediti specifične preporuke za vrednosti glukoze natašte <500 mg/dL. Ako se potvrdi vrednost glukoze natašte >500 mg/dL ili ≥27,8 mmol/L nakon 24 sata, trajno obustaviti lečenje lekom Piqray.</p>
<p>¹ Vrednosti glukoze natašte odražavaju nivoe hiperglikemije prema CTCAE Verziji 4.03 CTCAE = Zajednički terminološki kriterijumi za neželjene događaje.</p> <p>² Potrebno je započeti primenu odgovarajućih antidijabetika, zatim proučiti značajne informacije o leku za preporuke oko doziranja i titracije doze, uključujući lokalne smernice za lečenje dijabetesa. Metformin je bio preporučen u kliničkom ispitivanju faze III sa sledećim uputstvom: Metformin je potrebno započeti u dozi od 500 mg jedanput na dan. U odnosu na podnošljivost, doza metformina može se povećati na 500 mg dvaput na dan, nakon čega sledi 500 mg uz doručak i zatim 1000 mg uz večeru, a nakon toga dalje povećanje na 1000 mg dvaput na dan prema potrebi (videti odeljak 4.4).</p> <p>³ Prema preporuci iz kliničkog ispitivanja faze III, insulin 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 kratak poluživot alpelisiba i očekivanje da će se nivoi glukoze normalizovati nakon privremenog prekida primene leka Piqray.</p>	

Pokazano je da su dijabetesni i preddijabetesni status na početku, početni BMI ≥30 i početna starost ≥75 godina faktori rizika za hiperglikemiju kod pacijenata lečenih alpelisibom. Ovi faktori rizika bili su prisutni kod 74,7% pacijenata sa bilo kojim nivoom hiperglikemije i kod 86,2% pacijenata sa hiperglikemijom 3. ili 4. stepena (videti odeljak 4.4).

Osip

Može se razmotriti primena oralnog antihistaminika kao profilakse na početku lečenja lekom Piqray. Uz to se preporučuju antihistaminici za zbrinjavanje simptoma osipa.

Potrebno je započeti lečenje topikalnim kortikosteroidom na prvi znak osipa, a oralne kortikosteroide treba razmotriti u slučaju umerenih do teških osipa. U zavisnosti od težine osipa moglo bi da bude potrebno privremeno prekidanje primene leka Piqray, smanjenje doze ili trajno obustavljanje, kako je opisano u Tabeli 3 (videti odeljak 4.8).

Tabela 3 Prilagodavanje doze i zbrinjavanje osipa¹

Stepen	Preporuka
Svi stepeni	Uvek razmotriti savetovanje sa dermatologom.
1. stepen (<10% površine tela [engl. <i>body surface area</i> , BSA] zahvaćeno aktivnom kožnom toksičnošću)	Nije potrebno prilagodavanje doze leka Piqray. Započeti lečenje topikalnim kortikosteroidom. Razmotriti dodavanje terapije oralnim antihistaminikom za zbrinjavanje simptoma.
2. stepen (10-30% površine tela zahvaćeno aktivnom kožnom toksičnošću)	Nije potrebno prilagodavanje doze leka Piqray. Započeti ili intenzivirati lečenje topikalnim kortikosteroidom i oralnim antihistaminikom. Razmotriti lečenje niskom dozom oralnog kortikosteroida.
3. stepen (npr. težak osip koji ne reaguje na zbrinjavanje lekovima) (>30% površine tela zahvaćeno aktivnom kožnom toksičnošću)	Privremeno prekinuti primenu leka Piqray dok osip ne bude ≤ 1 . stepena. Započeti ili intenzivirati lečenje topikalnim/oralnim kortikosteroidom i antihistaminikom. Nakon što se poboljša do ≤ 1 . stepena, ponovo nastaviti primenu leka Piqray u istoj dozi pri kojoj se osip prvi put pojavio i u sledećoj nižoj dozi ukoliko se osip ponovno pojavi.
4. stepen (npr. teške bulozne, vezikulozne ili ekfolijativne promene na koži) (bilo koji % površine tela povezan sa obimnom superinfekcijom kod koje su indikovani intravenski antibiotici; posledice koje su životno ugrožavajuće)	Trajno obustaviti primenu leka Piqray.
¹ Određivanje stepena prema CTCAE Verziji 5.0	

*Dijareja***Tabela 4 Prilagodavanje doze i zbrinjavanje dijareje**

Stepen ¹	Preporuka
1. stepen	Nije potrebno prilagodavanje doze leka Piqray. Započeti odgovarajuću terapiju lekovima i pratiti prema kliničkim indikacijama.
2. stepen	Započeti ili intenzivirati odgovarajuću terapiju lekovima i pratiti prema kliničkim indikacijama. Privremeno prekinuti primenu leka Piqray do oporavka do ≤ 1 . stepena, zatim nastaviti sa lekom Piqray u istoj dozi.
3. ili 4. stepen ²	Započeti ili intenzivirati odgovarajuću terapiju lekovima i pratiti prema kliničkim indikacijama. Privremeno prekinuti primenu leka Piqray do oporavka do ≤ 1 . stepena, zatim nastaviti sa lekom Piqray u sledećoj nižoj dozi.
¹ Određivanje stepena prema CTCAE Verziji 5.0.	
² Pacijente je potrebno dodatno zbrinuti prema lokalnom standardnom lečenju, što uključuje praćenje elektrolita, primenu antiemetika i antidijaroika i/ili nadoknadu tečnosti i elektrolita prema kliničkim indikacijama.	

Druge toksičnosti

Tabela 5 Prilagođavanje doze i zbrinjavanje drugih toksičnosti (isključujući hiperglikemiju, osip i dijareju)¹

Stepen	Preporuka
1. ili 2. stepen	Nije potrebno prilagođavanje doze leka Piqray. Započeti odgovarajuću terapiju lekovima i pratiti prema kliničkim indikacijama ^{2,3} .
3. stepen	Privremeno prekinuti primenu leka Piqray do oporavka do ≤ 1 . stepena, zatim nastaviti sa primenom u sledećoj nižoj dozi ² .
4. stepen	Trajno obustaviti primenu leka Piqray ³ .

¹ Određivanje stepena prema CTCAE Verziji 5.0
² Kod pankreatitisa 2. i 3. stepena, privremeno prekinuti primenu leka Piqray do oporavka do ≤ 1 . stepena, zatim ponovo nastaviti u sledećoj nižoj dozi. Dopušteno je samo jedno smanjenje doze. Ako se ponovo javi toksičnost, trajno obustaviti lečenje lekom Piqray.
³ Kod povišenja ukupnog bilirubina 2. stepena, privremeno prekinuti primenu leka Piqray do oporavka do ≤ 1 . stepena zatim ponovo nastaviti u istoj dozi ako se stanje reši za ≤ 14 dana ili nastaviti u sledećoj nižoj dozi ako se reši za >14 dana.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavanje režima doziranja kod pacijenata starosti od 65 i više godina (videti odeljak 5.2). Postoje ograničeni podaci za pacijente starosti ≥ 75 godina, a naročito za one ≥ 85 godina.

Oštećenje funkcije bubrega

Na osnovu populacione farmakokinetičke analize nije potrebno prilagođavati doze kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 5.2). Potreban je oprez kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega, jer nema iskustva sa primenom leka Piqray u toj populaciji.

Oštećenje funkcije jetre

Na osnovu ispitivanja oštećenja funkcije jetre kod neonkoloških ispitanika koji imaju oštećenje funkcije jetre, nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim, umerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klasa A, B odnosno C) (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Piqray kod dece uzrasta od 0 do 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primene

Lek Piqray je namenjen za oralnu upotrebu. Tablete se moraju progutati cele. Ne smeju se žvakati, drobiti ili lomiti pre gutanja. Tablete koje su prelomljene, napuknute ili na neki drugi način oštećene ne smeju se uzimati.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Fulvestrant

Usled ograničenih podataka kod pacijenata sa prethodnom primenom fulvestranta (n=39, ispitivanje CBYL719X2101), smatra se da efikasnost nije utvrđena u ovoj populaciji (videti odeljak 5.1).

Preosetljivost (uključujući anafilaktičku reakciju)

Ozbiljne reakcije preosetljivosti (uključujući anafilaktičku reakciju i anafilaktički šok), koje se manifestuju simptomima koji uključuju, između ostalog, dispneju, „nalete“ crvenila, osip, povišenu telesnu temperaturu ili tahikardiju, bile su prijavljene kod pacijenata lečenih lekom Piqray u kliničkim ispitivanjima (videti odeljak 4.8). Lek Piqray se mora trajno obustaviti i ne sme se ponovo uvoditi kod pacijenata sa ozbiljnim reakcijama preosetljivosti. Potrebno je odmah započeti odgovarajuće lečenje.

Teške reakcije kože

Teške reakcije kože prijavljene su uz primenu alpelisiba. U kliničkom ispitivanju faze III bio je prijavljen *Stevens-Johnson-ov* sindrom (SJS) kod 1 (0,4%) pacijenta, zatim multififormni eritem (EM) kod 3 (1,1%) pacijenta. Reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) bila je prijavljena nakon stavljanja leka u promet (videti odeljak 4.8).

Lečenje lekom Piqray ne sme se započeti kod pacijenata koji imaju teške reakcije kože u anamnezi.

Pacijente je potrebno upoznati sa znakovima i simptomima teških reakcija kože (npr. prodromalni stadijum povišene telesne temperature, simptomi nalik gripu, lezije sluznice ili progresivni kožni osip). Ako su prisutni znakovi ili simptomi teških reakcija kože, potrebno je privremeno prekinuti primenu leka Piqray dok se ne utvrdi etiologija reakcije. Preporučuje se savetovanje sa dermatologom.

Ako se potvrdi teška reakcija kože, lek Piqray je potrebno trajno obustaviti. Lek Piqray se ne sme ponovo uvoditi kod pacijenata koji su imali prethodne teške reakcije kože. Ako se teška reakcija kože ne potvrdi, moglo bi da bude potrebno privremeno prekinuti lečenje lekom Piqray, smanjiti dozu ili obustaviti lečenje, kako je opisano u Tabeli 3 (videti odeljak 4.2).

Hiperglikemija

Teška hiperglikemija, uključujući ketoacidozu, bila je prijavljena kod pacijenata lečenih lekom Piqray.

U kliničkom ispitivanju faze III, hiperglikemija se pojavila učestalije kod pacijenata koji su imali dijabetes (0 od 12 pacijenata [0%] sa 1-2. stepenom, zatim kod 10 od 12 pacijenata [83,3%] sa 3-4. stepenom), preddijabetes (42 od 159 pacijenata [26,4%] sa 1-2. stepenom, kod 77 od 159 pacijenata [48,4%] sa 3-4. stepenom), BMI ≥ 30 na „skriningu“ (13 od 74 pacijenata [17,6%] sa 1-2. stepenom, kod 38 od 74 pacijenata [51,4%] sa 3-4. stepenom) ili starost ≥ 75 godina (6 od 34 pacijenata [17,6%] sa 1-2. stepenom, zatim 19 od 34 pacijenata [55,9%] sa 3-4. stepenom).

S tim da se hiperglikemija može pojaviti sa brzim nastupom nakon početka lečenja, preporučuje se da se učestalo sprovodi samopraćenje tokom prve 4 nedelje, a naročito u prve 2 nedelje lečenja, prema kliničkim indikacijama. Specifičan raspored za praćenje glukoze natašte je preporučen u Tabeli 6.

U kliničkom ispitivanju faze III, pacijentima sa dijabetesom u anamnezi intenzivirana je primena antidijabetika za vreme lečenja lekom Piqray.

Sve pacijente je potrebno upoznati sa promenama načina života koje mogu da smanje hiperglikemiju (npr. ograničenja u ishrani).

Tabela 6 Raspored praćenja glukoze natašte

	Preporučeni raspored za praćenje vrednosti glukoze natašte i HbA1c kod svih pacijenata lečenih lekom Piqray	Preporučeni raspored praćenja vrednosti glukoze natašte i HbA1c kod pacijenata sa dijabetesom, preddijabetesom, BMI \geq30 ili starosti \geq75 godina lečenih lekom Piqray
Na skriningu, pre početka lečenja lekom Piqray	Izvršiti ispitivanje glukoze u plazmi natašte (engl. <i>fasting plasma glucose</i>), HbA1c i optimizovati nivo glukoze u krvi kod pacijenata (videti Tabelu 2).	
Nakon početka lečenja lekom Piqray	Pratiti vrednost glukoze u plazmi natašte u 1, 2, 4, 6. i 8. nedelji nakon početka lečenja i zatim svaki mesec nakon toga.	
	Redovno pratiti vrednost glukoze natašte (u laboratoriji ili samostalno kod kuće), učestalije tokom prve 4 nedelje, a naročito tokom prve 2 nedelje lečenja, prema uputstvima zdravstvenog radnika*.	Pratiti glukozu natašte (u laboratoriji ili samostalno kod kuće) svakodnevno tokom prve 2 nedelje lečenja. Zatim nastaviti praćenje glukoze natašte onoliko često koliko je potrebno za kontrolisanje hiperglikemije, prema uputstvima zdravstvenog radnika*.
	HbA1c je potrebno pratiti nakon 4. nedelje lečenja i zatim svaka 3 meseca nakon toga.	
Ako se razvije hiperglikemija nakon početka lečenja lekom Piqray	Redovno pratiti glukozu natašte, prema lokalnom standardu lečenja, a najmanje dok se glukoza natašte ne smanji na normalne nivoe.	
	Tokom lečenja antidijabeticima potrebno je nastaviti praćenje glukoze natašte najmanje jednom nedeljno tokom 8 nedelja, a nakon toga svake 2. nedelje, i pratiti glukozu natašte prema uputstvima zdravstvenog radnika koji ima iskustva u lečenju hiperglikemije.	
* Sva praćenja glukoze moraju se sprovoditi u skladu sa preporukom lekara prema kliničkim indikacijama.		

Pacijente je potrebno upoznati sa znacima i simptomima hiperglikemije (npr. preterana žeđ, učestalije mokrenje od uobičajenog ili veće količine mokraće nego inače, pojačani apetit uz gubitak telesne mase).

Kod 190 pacijenata sa hiperglikemijom, 87,4% (166/190) je bilo zbrinuto antidijabetikom, a 75,8% (144/190) prijavilo je upotrebu metformina kao jedinog leka ili u kombinaciji sa drugim antidijabetikom (npr. insulin, inhibitori dipeptidil peptidaze-4 (DPP-4), SGLT2-inhibitori i sulfonilurea).

Oralni antidijabetici su primenjivani kod 154 pacijenta. Od tih 154 pacijenata, 17 (11,0%) je prekinulo lečenje ispitivanim lekom zbog hiperglikemije. Istovremena terapija insulinom je primenjena kod 54 pacijenata, od kojih je 13 (24,1%) prekinulo lečenje ispitivanim lekom zbog hiperglikemije.

Od 162 pacijenta sa hiperglikemijom \geq 2. stepena, njih 155 je imalo poboljšanje od najmanje 1 stepena, a medijana vremena do poboljšanja od prvog događaja bila je 8 dana (95% CI: 8 do 10 dana).

Od pacijenata sa povišenom vrednošću glukoze u plazmi natašte koji su nastavili lečenje fulvestrantom nakon obustave primene leka Piqray (n=58), kod 98,3% (n=57) su se vrednosti glukoze u plazmi natašte vratile na početne vrednosti.

Bezbednost leka Piqray kod pacijenata sa dijabetesom tip 1 i nekontrolisanim dijabetesom tip 2 nije ustanovljena, budući da su ti pacijenti bili isključeni iz kliničkog ispitivanja faze III. Pacijenti sa dijabetesom tip 2 u anamnezi bili su uključeni. Pacijentima sa dijabetesom u anamnezi mogla bi da bude potrebna intenzivirana dijabetesna terapija i potrebno ih je pažljivo pratiti.

Zavisno od težine hiperglikemije može biti potrebno prekinuti doziranje leka Piqray, smanjiti dozu ili lek obustaviti kako je opisano u Tabeli 2 (videti odeljak 4.2).

Pneumonitis

Pneumonitis, uključujući ozbiljne slučajeve pneumonitisa/akutne intersticijalne bolesti pluća, bio je prijavljen kod pacijenata lečenih lekom Piqray u kliničkim ispitivanjima. Pacijente je potrebno savetovati da odmah prijave sve nove respiratorne simptome ili one koji su se pogoršali. Kod pacijenata koji imaju nove respiratorne simptome ili one koji su se pogoršali ili ako postoji sumnja na pneumonitis, lečenje lekom Piqray mora se odmah privremeno prekinuti, a pacijente je potrebno pregledati zbog mogućnosti pojave pneumonitisa. Potrebno je razmotriti dijagnozu neinfektivnog pneumonitisa kod pacijenata sa nespecifičnim respiratornim znakovima i simptomima kao što su hipoksija, kašalj, dispneja ili intersticijalni infiltrati na radiološkom pregledu i kod kojih su isključeni infektivni, neoplastični i ostali uzroci pomoću odgovarajućih ispitivanja. Primena leka Piqray mora se trajno obustaviti kod svih pacijenata sa potvrđenim pneumonitisom.

Dijareja

Teška dijareja i kliničke posledice poput dehidracije i akutnog oštećenja bubrega prijavljivane su tokom lečenja lekom Piqray, a povlačile su se uz odgovarajuću intervenciju. Tokom lečenja lekom Piqray dijareju je imalo 59,5% pacijenata (n=169). Dijareja 3. stepena javila se kod 7% (n=20) pacijenata bez prijavljenih slučajeva 4. stepena. Među pacijentima sa dijarejom 2. ili 3. stepena (n=76), medijana vremena do prve pojave bila je 50 dana (raspon: 1 do 954 dana).

Smanjenja doze leka Piqray bila su potrebna kod 5,6% pacijenata, a kod 2,8% pacijenata obustavljena je primena leka Piqray zbog dijareje. Kod 169 pacijenata koji su imali dijareju, kod 64,5% (109/169) bili su neophodni antidijaroici (npr. loperamid) zbog zbrinjavanja simptoma.

Na osnovu težine dijareje, može da bude potreban privremeni prekid, smanjenje ili obustava doze leka Piqray kako je opisano u Tabeli 4 (videti odeljak 4.2).

Pacijente treba savetovati da započnu lečenje protiv dijareje, da povećaju oralni unos tečnosti i obaveste svog lekara ako se dijareja javi dok uzimaju lek Piqray.

Osteonekroza vilice

Potreban je oprez kada se lek Piqray i bisfosfonati ili denosumab koriste istovremeno ili jedan nakon drugog. Lečenje lekom Piqray ne sme da se započne kod pacijenata sa trenutnom osteonekrozom vilice zbog prethodne ili istovremene terapije bisfosfonatima/denosumabom. Pacijente je potrebno savetovati da odmah prijave sve nove ili pogoršane oralne simptome (kao što su mobilnost zuba, bol ili oticanje, nezarastanje afti ili iscedak) za vreme lečenja lekom Piqray.

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

Simptomatska visceralna bolest

Efikasnost i bezbednost ovog leka nisu ispitivani kod pacijenata sa simptomatskom visceralnom bolešću.

Natrijum

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po jednoj film tableti, tj. može se reći da je suštinski bez natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Lekovi koji mogu da povećaju koncentracije alpelisiba u plazmi

BCRP inhibitori

Alpelisib je *in vitro* supstrat za BCRP. BCRP je uključen u hepatobilijarno izlučivanje alpelisiba i izlučivanje putem creva, stoga inhibicija BCRP-a u jetri i crevima tokom eliminacije može da dovede do povećanja sistemske izloženosti alpelisibu. Zato se savetuje oprez i praćenje zbog moguće toksičnosti za vreme istovremenog lečenja inhibitorima BCRP-a (npr. eltrombopagom, lapatinibom, pantoprazolom).

Lekovi koji mogu da smanje koncentracije alpelisiba u plazmi

Supstance koje snižavaju kiselost

Istovremena primena ranitidina, antagonist H₂-receptora, u kombinaciji sa pojedinačnom oralnom dozom alpelisiba od 300 mg neznatno je smanjila bioraspoloživost alpelisiba i smanjila sveukupnu izloženost alpelisibu. Uz obrok niskog udela masti i niske kalorijske vrednosti (engl. *low-fat low-calorie*, LFLC) PIK_{inf} se smanjio u proseku za 21%, a C_{max} za 36% uz ranitidin. Bez obroka, efekat je bio još izraženiji uz smanjenje PIK_{inf} za 30% i smanjenje C_{max} za 51% uz ranitidin u poređenju sa uzimanjem natašte bez istovremene primene ranitidina. Populaciona farmakokinetička analiza nije pokazala značajan efekat istovremene primene supstanci koje snižavaju kiselost, uključujući inhibitore protonске pumpe, antagonist H₂-receptora i antacide, na farmakokinetiku alpelisiba. Zbog toga se alpelisib može istovremeno primenjivati sa supstancama koje snižavaju kiselost, pod uslovom da se alpelisib uzme odmah nakon hrane (videti odeljak 4.2).

Lekovi kojima alpelisib može da promeni koncentracije u plazmi

Na osnovu rezultata studija metaboličke *in vitro* indukcije i inhibicije, alpelisib može da indukuje metabolički klirens istovremeno primenjenih lekova koji se metabolišu preko CYP2B6, CYP2C9 i CYP3A i može da inhibira metabolički klirens istovremeno primenjenih lekova koji se metabolišu preko CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 (vremenski zavisna inhibicija), ako se postignu dovoljno visoke koncentracije *in vivo*.

Supstrati CYP3A4

Nije potrebno prilagođavanje doze kada se lek Piqray primenjuje istovremeno sa supstratima CYP3A4 (npr. everolimus, midazolam).

U studiji interakcije sa drugim lekovima, istovremene primene alpelisiba sa everolimusom, osetljivim supstratom CYP3A4, potvrđeno je da nema klinički značajnih farmakokinetičkih interakcija (povećanje PIK-a za 11,2%) između alpelisiba i supstrata CYP3A4. Nije uočena promena u izloženosti everolimusu pri dozama alpelisiba u rasponu od 250 do 300 mg.

Preporučuje se oprez kad se lek Piqray primenjuje u kombinaciji sa supstratima CYP3A4 koji takođe imaju dodatni potencijal za vremenski zavisnu inhibiciju i indukciju CYP3A4 koji utiču na njihov sopstveni metabolizam (npr. rifampicin, ribociklib, enkorafenib).

Supstrati CYP2C9 sa uskim terapijskim indeksom

Budući da nema kliničkih podataka za CYP2C9 preporučuje se oprez. *In vitro* procene su ukazale na to da farmakološka aktivnost supstrata CYP2C9 sa uskim terapijskim indeksom kao što je varfarin može da se smanji indukcijom alpelisiba na CYP2C9.

Osetljivi supstrati CYP2B6 sa uskim terapijskim indeksom

Osetljivi supstrati CYP2B6 (npr. bupropion) ili supstrati CYP2B6 sa uskom terapijskom širinom moraju se primenjivati oprezno u kombinaciji sa lekom Piqray, jer alpelisib može da smanji kliničku aktivnost takvih lekova.

Supstance koje su supstrati transportera

In vitro procene ukazale su na to da alpelisib (i/ili njegov metabolit BZG791) ima potencijal da inhibira aktivnosti OAT3 transportera leka, i crevnog BCRP-a i P-gp-a. Lek Piqray mora da se oprezno primenjuje u kombinaciji sa osetljivim supstratima tih transportera koji imaju uski terapijski indeks, zato što bi lek Piqray mogao da poveća sistemsku izloženost tim supstratima.

Hormonski kontraceptivi

Nisu sprovedena klinička ispitivanja za procenu potencijala interakcije između alpelisiba i hormonskih kontraceptiva.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Lek Piqray je indikovano kod muškaraca i žena u postmenopauzi. Ne sme da se koristi kod žena koje su trudne, mogle bi biti trudne ili koje doje (videti odeljak 4.1).

Žene u reproduktivnom periodu/Kontracepcija kod muškaraca i žena

Žene koje su u reproduktivnom periodu treba obavestiti da su ispitivanja na životinjama i mehanizam delovanja pokazali da alpelisib može da naškodi fetusu u razvoju. Ispitivanja embriofetalnog razvoja kod pacova i kunića pokazala su da oralna primena alpelisiba tokom organogeneze izaziva embriotoksičnost, fetotoksičnost i teratogenost (videti odeljak 5.3).

Ukoliko žene u reproduktivnom periodu uzimaju lek Piqray, moraju da koriste efektivnu kontracepciju (npr. metode dvostruke zaštite) dok uzimaju lek Piqray i još najmanje 1 nedelju nakon prestanka lečenja lekom Piqray.

Pacijenti muškog pola čije su partnerke trudne, mogle bi da budu trudne ili bi mogle da zatrudne moraju da koriste kondome tokom polnih odnosa dok uzimaju lek Piqray i još najmanje 1 nedelju nakon prestanka lečenja lekom Piqray.

Videti odeljak 4.6 Sažetka karakteristika leka za fulvestrant.

Trudnoća

Lek Piqray nije indikovano i ne sme da se koristi kod žena koje su trudne ili bi mogle da budu trudne (videti odeljak 4.1).

Nema podataka o primeni alpelisiba kod trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Ne preporučuje se primena leka Piqray tokom trudnoće niti kod žena u reproduktivnom dobu koje ne koriste kontracepciju.

Pre početka lečenja lekom Piqray potrebno je da se proveriti status trudnoće kod žena u reproduktivnom periodu.

Dojenje

Nije poznato da li se izlučuje alpelisib u majčino ili mleko životinja.

Zbog mogućnosti za ozbiljne neželjene reakcije kod odojčadi, preporučuje se da žene ne smeju da doje tokom lečenja i najmanje 1 nedelju nakon poslednje doze leka Piqray.

Plodnost

Nema podataka o efektima alpelisiba na plodnost. Na osnovu ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza kod životinja, alpelisib može da smanji plodnost kod muškaraca i žena u reproduktivnom periodu (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Piqray ima mali uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Pacijente treba savetovati da budu oprezni kad upravljaju vozilima ili rukuju mašinama ukoliko osećaju umor ili imaju zamagljeni vid tokom lečenja (videti odeljak 4.8).

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Bezbednosni profil je zasnovan na podacima 284 pacijenta u grupi koja je primala lek Piqray uz fulvestrant u dvostruko slepom, placebom kontrolisanom ispitivanju faze III.

Najčešće neželjene reakcije na lek (prijavljene sa učestalošću >20% u ispitivanoj kombinovanoj populaciji sa mutacijom i bez mutacije) bile su povišene koncentracije glukoze u plazmi (79,2%), povišene koncentracije kreatinina (67,6%), dijareja (59,5%), povišene vrednosti gama-glutamil transferaze (53,2%), osip (51,8%), smanjenje broja limfocita (55,3%), mučnina (46,8%), povišene vrednosti alanin aminotransferaze (44,0%), anemija (44,0%), umor (43,3%), povišene vrednosti lipaze (42,6%), smanjeni apetit (35,9%), stomatitis (30,3%), povraćanje (28,5%), smanjenje telesne mase (27,8%), hipokalcemija (27,8%), smanjenje koncentracije glukoze u plazmi (26,8%), produženo aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme (aPTT) (22,2%) i alopecija (20,4%).

Najčešće neželjene reakcije 3. ili 4. stepena (prijavljene sa učestalošću $\geq 2\%$) bile su povišene koncentracije glukoze u plazmi (39,1%), osip (19,4%), povišene vrednosti gama-glutamil transferaze (12,0%), smanjenje broja limfocita (9,2%), dijareja (7,0%), povišene vrednosti lipaze (7,0%), hipokalemija (6,3%), umor (5,6%), smanjenje telesne mase (5,3%), anemija (4,9%), hipertenzija (4,6%), povišene vrednosti alanin aminotransferaze (4,2%), mučnina (2,8%), povišene koncentracije kreatinina (2,8%), stomatitis (2,5%), hipokalcemija (2,1%) i zapaljenje sluznice (2,1%).

Najčešće neželjene reakcije na lek koje su dovele do prekida lečenja bile su hiperglikemija (6,3%), osip (4,2%), dijareja (2,8%) i umor (2,5%).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije na lek iz kliničkog ispitivanja faze III i nakon stavljanja leka u promet (Tabela 7) navedene su prema MedDRA klasifikaciji sistema organa. Unutar svakog sistema organa neželjene reakcije su poređane po učestalosti, počevši od najučestalijih. Unutar svake grupe učestalosti neželjene reakcije su prikazane u opadajućem nizu prema ozbiljnosti. Uz to, odgovarajuća kategorija učestalosti za svaku neželjenu reakciju na lek zasniva se na sledećoj konvenciji: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$), nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Tabela 7 Neželjene reakcije na lek zabeležene u kliničkom ispitivanju faze III i nakon stavljanja leka u promet

Neželjena reakcija	Svi stepeni (%)		3. ili 4. stepen (%)
Infekcije i infestacije			
Infekcija mokraćnog sistema ¹	Veoma često	29 (10,2)	2 (0,7)*
Poremećaji krvi i limfnog sistema			
Anemija	Veoma često	125 (44,0)	14 (4,9)*
Smanjenje broja limfocita	Veoma često	157 (55,3)	26 (9,2)
Smanjenje broja trombocita	Veoma često	43 (15,1)	4 (1,4)*
Poremećaji imunskog sistema			
Preosetljivost ²	Često	11 (3,9)	2 (0,7)*
Poremećaji metabolizma i ishrane			
Povišene koncentracije glukoze u plazmi	Veoma često	225 (79,2)	111 (39,1)
Smanjene koncentracije glukoze u plazmi	Veoma često	76 (26,8)	1 (0,4)
Smanjeni apetit	Veoma često	102 (35,9)	2 (0,7)*
Hipokalemija	Veoma često	42 (14,8)	18 (6,3)
Hipokalcemija	Veoma često	79 (27,8)	6 (2,1)
Smanjenje koncentracije magnezijuma	Veoma često	34 (12,0)	1 (0,4)
Dehidracija	Često	10 (3,5)	1 (0,4)*
Ketoacidoza ³	Povremeno	2 (0,7)	2 (0,7)
Psihijatrijski poremećaji			
Nesanica	Povremeno	22 (7,7)	
Poremećaji nervnog sistema			
Glavobolja	Veoma često	55 (19,4)	2 (0,7)*
Disgeuzija ⁴	Veoma često	44 (15,5)	1 (0,4)*
Poremećaji oka			
Zamućen vid	Često	15 (5,3)	1 (0,4)*
Suvoća oka	Često	10 (3,5)	
Kardiološki poremećaji			
Hipertenzija	Često	27 (9,5)	13 (4,6)
Limfedem	Često	16 (5,6)	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji			
Pneumonitis ⁵	Često	5 (1,8)	1 (0,4)*
Gastrointestinalni poremećaji			
Dijareja	Veoma često	169 (59,5)	20 (7,0)*
Mučnina	Veoma često	133 (46,8)	8 (2,8)*
Stomatitis ⁶	Veoma često	86 (30,3)	7 (2,5)*
Povraćanje	Veoma često	81 (28,5)	2 (0,7)*
Bol u abdomenu	Veoma često	50 (17,6)	4 (1,4)*
Dispepsija	Veoma 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	Povremeno	1 (0,4)	1 (0,4)

Poremećaji kože i potkožnog tkiva			
Osip ⁷	Veoma često	147 (51,8)	55 (19,4)*
Alopecija	Veoma često	58 (20,4)	
Pruritus	Veoma često	53 (18,7)	2 (0,7)*
Suva koža ⁸	Veoma 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 eritrodizezije	Često	5 (1,8)	
Multiformni eritem	Često	3 (1,1)	2 (0,7)*
<i>Stevens-Johnson</i> -ov sindrom	Povremeno	1 (0,4)	1 (0,4)*
Reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) [#]	Nepoznate učestalosti	Nepoznate učestalosti	Nepoznate učestalosti
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva			
Mišićni grčevi	Često	22 (7,7)	
Mijalgija	Često	19 (6,7)	1 (0,4)*
Osteonekroza vilice	Često	16 (5,6)	5 (1,8)*
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema			
Akutna povreda bubrega	Često	16 (5,6)	5 (1,8)
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene			
Umor ¹¹	Veoma često	123 (43,3)	16 (5,6)*
Zapaljenje sluznice	Veoma često	56 (19,7)	6 (2,1)*
Periferni edem	Veoma često	47 (16,5)	
Pireksija	Veoma često	45 (15,8)	2 (0,7)
Suvoća sluznice ¹²	Veoma često	36 (12,7)	1 (0,4)
Edem ¹³	Često	18 (6,3)	

Ispitivanja			
Smanjenje telesne mase	Veoma često	79 (27,8)	15 (5,3)*
Povišene koncentracije kreatinina u krvi	Veoma često	192 (67,6)	8 (2,8)*
Povišene vrednosti gama-glutamil transferaze	Veoma često	151 (53,2)	34 (12,0)
Povišene vrednosti alanin aminotransferaze	Veoma često	125 (44,0)	12 (4,2)*
Povišene vrednosti lipaze	Veoma često	121 (42,6)	20 (7,0)
Produženo aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme (aPTT)	Veoma često	63 (22,2)	2 (0,7)
Smanjene vrednosti albumina	Veoma često	41 (14,4)	1 (0,4)
Povišene koncentracije glikoziliranog hemoglobina	Često	8 (2,8)	0
<p>* Nisu zabeležene neželjene reakcije na lek 4. stepena</p> <p># Neželjene reakcije prijavljene nakon stavljanja leka u promet. Izvedene su iz spontanih izveštaja za koje nije uvek moguće pouzdano utvrditi učestalost ili uzročnu vezu sa izloženošću leku.</p> <p>1 Infekcija urinarnog sistema: uključuje i jedan slučaj urosepse</p> <p>2 Preosetljivost: uključuje i alergijski dermatitis</p> <p>3 Ketoacidoza: uključuje i dijabetesnu ketoacidozu</p> <p>4 Disgeuzija: uključuje i ageuziju, hipogeuziju</p> <p>5 Pneumonitis: uključuje i intersticijalnu bolest pluća</p> <p>6 Stomatitis: uključuje i aftozni ulkus i ulceraciju usne šupljine</p> <p>7 Osip: uključuje i makulopapularni osip, makularni osip, generalizovani osip, papularni osip, pruritični osip</p> <p>8 Suva koža: uključuje i fisure kože, kserozu, kserodermu</p> <p>9 Eritem: uključuje i generalizovani eritem</p> <p>10 Dermatitis: uključuje i akneiformni dermatitis</p> <p>11 Umor: uključuje i asteniju</p> <p>12 Suvoća sluznice: uključuje i suva usta, vulvovaginalnu suvoću</p> <p>13 Edem: uključuje i oticanje lica, edem lica, edem kapka</p>			

Opis odabranih neželjenih reakcija

Hiperglikemija

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

Na osnovu početnih vrednosti glukoze u plazmi natašte i HbA1c, 56% pacijenata smatralo se preddijabetičarima (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% pacijenata smatralo dijabetičarima (glukoza u plazmi natašte \geq 126 mg/dL [\geq 7,0 mmol/L] i/ili HbA1c \geq 6,5%). Kod 74,8% pacijenata koji su na početku bili preddijabetičari pojavila se hiperglikemija (bilo kojeg stepena) tokom lečenja alpelisibom. Kod svih pacijenata sa hiperglikemijom \geq 2. stepena (glukoza u plazmi natašte \geq 160 mg/dL), medijana vremena do prve pojave bila je 15 dana (raspon: 5 dana do 900 dana) (na osnovu laboratorijskih nalaza). Medijana trajanja hiperglikemije \geq 2. stepena bila je 10 dana (95% CI: 8 do 13 dana). Kod pacijenata sa hiperglikemijom \geq 2. stepena, medijana vremena do poboljšanja (za barem jedan stepena od prvog događaja) bila je 8 dana (95% CI: 8 do 10 dana). Kod svih pacijenata koji su nastavili sa fulvestrantom nakon što su prestali da uzimaj lek Piqray, koncentracije glukoze u plazmi natašte vratile su se na početnu vrednost (normalnu).

Hiperglikemija je bila zbrinuta antidijabeticima, videti odeljak 4.4.

Osip

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

Među pacijentima koji su primali profilaktičko lečenje 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 primene leka Piqray. U skladu sa tim, primena antihistaminika može da se započne profilaktički, u vreme započinjanja lečenja lekom Piqray.

Gastrointestinalna toksičnost (mučnina, dijareja, povraćanje)

Dijareja, mučnina i povraćanje bili su prijavljeni kod 59,5%, 46,8%, odnosno 28,5% pacijenata (videti Tabelu 7).

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

Teška dijareja i kliničke posledice poput dehidracije i akutnog oštećenja bubrega prijavljene su tokom lečenja lekom Piqray, a povukle su se uz odgovarajuću intervenciju (videti Tabelu 4). Antiemetici (npr. ondansetron) i lekovi protiv dijareje (npr. loperamid) korišćeni su kod 28/153 (17,6%), odnosno 109/169 (64,5%) pacijenata zbog zbrinjavanja simptoma.

Osteonekroza vilice

Osteonekroza vilice prijavljena je kod 5,6% pacijenata (16/284) u grupi koja je primala lek Piqray zajedno sa fulvestrantom. Petnaest pacijenata kod kojih se pojavila osteonekroza vilice bilo je izloženo istovremenoj primeni bisfosfonata (npr. zoledronska kiselina). Zbog toga se kod pacijenata koji primaju lek Piqray i bisfosfonate ne može isključiti povećani rizik od razvoja osteonekroze vilice.

Starije osobe

Kod pacijenata starosti ≥ 65 godina lečenih alpelisibom zajedno sa fulvestrantom incidenca hiperglikemije 3-4. stepena bila je viša (45,3%) u poređenju sa pacijentima starosti < 65 godina (33,5%), dok je kod pacijenata starosti < 75 godina incidenca hiperglikemije 3-4. stepena bila 36% u poređenju sa 55,9% kod pacijenata starosti ≥ 75 godina.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi

Neželjene reakcije povezane sa predoziranjem u skladu su sa bezbednosnim profilom leka Piqray i uključivale su hiperglikemiju, mučninu, asteniju i osip.

Zbrinjavanje

Potrebno je primeniti opšte simptomatske i suportivne mere u svim slučajevima predoziranja gde je to neophodno. Nema poznatog antidota za lek Piqray.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: antineoplastici; inhibitori fosfatidilinozitol 3-kinaze (PI3K)

ATC šifra: L01EM03

Mehanizam dejstva

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

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

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

Utvrđeno je da inhibicija PI3K puta lečenjem alpelisibom indukuje povećanje transkripcije estrogenog receptora (ER) u ćelijama raka dojke. Kombinacija alpelisiba i fulvestranta pokazala je povećanu antitumorsku aktivnost u poređenju sa monoterapijom tim lekovima u modelima ksenografa dobijenim iz ER-pozitivnih PIK3CA mutiranih ćelijskih linija raka dojke.

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

Klinička efikasnost i bezbednost

Lek Piqray je bio procenjivan u randomizovanom, dvostruko slepom, placebo kontrolisanom pivotalnom ispitivanju alpelisiba faze III u kombinaciji sa fulvestrantom kod postmenopauzalnih žena i kod muškaraca sa HR+, HER2-, uznapredovalim (lokoregionalno rekurentnim ili metastatskim) rakom dojke kod kojih je došlo do progresije bolesti ili se bolest ponovno pojavila tokom ili nakon lečenja inhibitorom aromataze (sa ili bez CDK4/6 kombinacije).

Ukupno je 572 pacijenta bilo uključeno u dve kohorte, jednu kohortu sa rakom dojke sa PIK3CA mutacijom i drugu sa rakom dojke bez PIK3CA mutacije. Pacijenti su bili randomizovani da primaju alpelisib 300 mg zajedno sa fulvestrantom ili placebo zajedno sa fulvestrantom u odnosu 1:1. Randomizacija je bila stratifikovana prema prisutnosti metastaza u plućima i/ili jetri i prethodnom lečenju CDK4/6 inhibitorom(ima).

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

Medijana starosti pacijenata bila je 63 godine (raspon: 25 do 92 godine). Ukupno 44,9% pacijenata bilo je starosti od 65 godina ili više i ≤ 85 godina. Uključeni pacijenti bili su bele rase (66,3%), Azijati (21,7%) i crne rase ili Afroamerikanci (1,2%). Ispitivana populacija uključivala je jednog muškog ispitanika uključenog u kohortu sa PIK3CA mutacijom i lečenog alpelisibom i fulvestrantom. Ukupno 66,0% ispitanika imalo je funkcionalni ECOG status 0, a 33,4% ECOG status 1.

Ukupno 97,7% pacijenata je prethodno primalo endokrinu terapiju. Kod 67,7% ispitanika poslednja terapija pre uključivanja u ispitivanje bila je endokrina terapija. Letrozol i anastrozol bile su najčešće korišćene endokrine terapije. Poslednja endokrina terapija pre 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% pacijenata smatralo da imaju bolest rezistentnu na endokrinu terapiju; primarna rezistencija na endokrinu terapiju (*de novo* rezistencija) uočena je kod 13,2%, a sekundarna rezistencija na endokrinu terapiju (relaps/progresija nakon početnog odgovora) kod 72,4% pacijenata.

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

Tokom faze randomizovanog lečenja, alpelisib 300 mg ili placebo kontinuirano su se primenjivali oralno jedanput na dan. Fulvestrant 500 mg primenjivao se intramuskularno 1. i 15. dana u 1. ciklusu, a zatim 1. dana 28-dnevnog ciklusa tokom faze lečenja (primena ± 3 dana).

Pacijentima nije bilo dopušteno da prelaze sa placeba na alpelisib tokom ispitivanja ili nakon progresije bolesti.

Primarni parametar praćenja za ispitivanje bio je preživljavanje bez progresije (engl. *progression-free survival*, PFS) koristeći Kriterijume za ocenjivanje odgovora kod solidnih tumora (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST v1.1), na osnovu procene istraživača kod pacijenata sa uznapredovalim rakom dojke sa PIK3CA mutacijom. Ključni sekundarni parametar praćenja bio je ukupno preživljavanje (engl. *overall survival*, OS) za pacijente sa statusom PIK3CA mutacije.

Ostali sekundarni parametri praćenja uključivali su PFS za pacijente bez PIK3CA mutacije, OS za pacijente bez PIK3CA mutacije.

Medijana trajanja praćenja (između randomizacije i 12. juna 2018. koji je bio zaključni datum za prikupljanje podataka) u kohorti sa PIK3CA mutacijom bila je 20 meseci.

Rezultati efikasnosti u kohorti sa PIK3CA mutacijom pokazali su statistički značajno poboljšanje PFS-a kod pacijenata koji su primali alpelisib zajedno sa fulvestrantom, u poređenju sa pacijentima koji su primali placebo zajedno sa fulvestrantom, sa procenjenim smanjenjem rizika od progresije bolesti ili smrti od 35%.

Tabela 8 Ispitivanje C2301 - Sažetak rezultata efikasnosti (kohorta sa PIK3CA mutacijom)

	Piqray + fulvestrant (n=169)	Placebo + fulvestrant (n=172)
<i>Podaci dobijeni primarnom analizom podataka zaključno na 12. jun 2018.</i>		
Medijana preživljavanja bez progresije (PFS) (meseći, 95% CI)		
Radiološka procena istraživača [#]		
Kohorta sa PIK3CA mutacijom (N=341)	11,0 (7,5-14,5)	5,7 (3,7-7,4)
<i>Hazard ratio</i> (95% CI)	0,65 (0,50-0,85)	
p-vrednost ^a	0,00065	
Procena zaslepljene nezavisne komisije za procenu* [#]		
Kohorta sa PIK3CA mutacijom (N=173)	11,1 (7,3-16,8)	3,7 (2,1-5,6)
<i>Hazard ratio</i> (95% CI)	0,48 (0,32-0,71)	
p-vrednost	N/P	
<i>Podaci dobijeni 2. interim analizom podataka za OS zaključno na 30. septembar 2019.</i>		
Medijana preživljavanja bez progresije (PFS) (meseći, 95% CI)		
Radiološka procena istraživača [#]		
Kohorta sa PIK3CA mutacijom (N=341)	11,0 (7,5-14,5)	5,7 (3,7-7,4)
<i>Hazard ratio</i> (95% CI)	0,64 (0,50-0,81)	
p-vrednost	N/P	
Ukupno preživljavanje (OS) (meseći, 95% CI)		
Kohorta sa PIK3CA mutacijom (N=341)	40,6 (32,2-NO)	31,2 (26,8-NO)
<i>Hazard ratio</i> (95% CI)	0,77 (0,56-1,06)	
p-vrednost ^a	0,06	
CI = interval pouzdanosti; N = broj pacijenata; NP = nije primenjivo; NO = nije ocenjivo		
^a p-vrednost dobijena je iz jednostranog stratifikovanog log-rang testa.		
[#] Prema RECIST 1.1		
* Na osnovu pristupa sa 50% revizije		

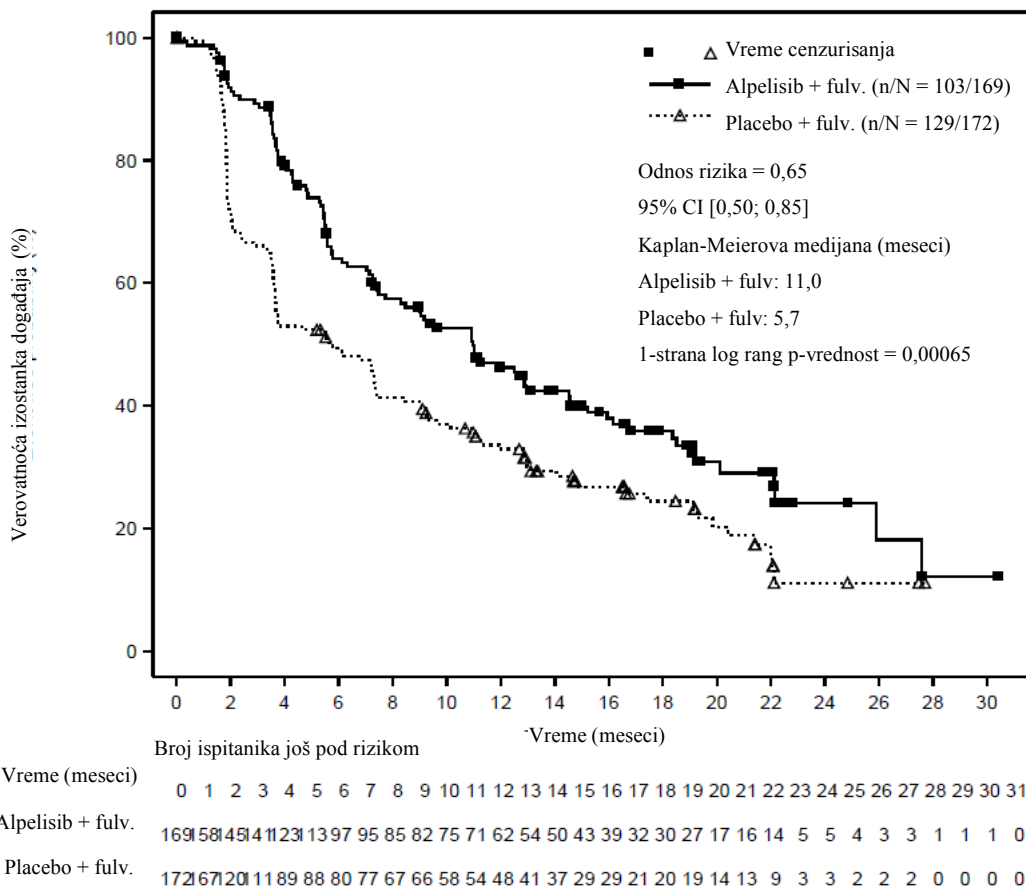
U kohorti sa PIK3CA mutacijom, analize PFS-a u podgrupama prema proceni istraživača prema faktorima stratifikacije prilikom randomizacije pokazale su uglavnom dosledan terapijski efekat u korist grupe koja je primala alpelisib, nezavisno od prisutnosti ili odsutnosti metastaza u plućima/jetri.

Među 20 pacijenata koji su prethodno lečeni inhibitorom CDK 4/6 *hazard ratio* (HR) bio je 0,48 (95% CI: 0,17; 1,36); medijana PFS-a bila je 1,8 meseci (95% CI: 1,7; 3,6) u grupi koja je primala placebo zajedno sa fulvestrantom i 5,5 meseci (95% CI: 1,6; 16,8) u grupi koja je primala alpelisib zajedno sa fulvestrantom.

Do zaključnog datuma za prikupljanje podataka koji je bio 12. jun 2018, rezultati PFS-a za podgrupu pacijenata rezistentnih na endokrinu terapiju (HR=0,64; 95% CI: 0,49; 0,85, n=292) i pacijenata osetljivih na endokrinu terapiju (HR=0,87; 95% CI: 0,35; 2,17, n=39) bili su u korist grupe koja je primala alpelisib zajedno sa fulvestrantom. Broj pacijenata osetljivih na endokrinu terapiju sa PIK3CA mutacijom bio je ograničen (n=39) i rezultati treba da se tumače uz oprez.

Do zaključnog datuma za prikupljanje podataka koji je bio 12. jun 2018, ukupna stopa odgovora kod pacijenata sa merljivom bolešću na početku bila je 35,7% (95% CI: 27,4; 44,7) u grupi koja je primala alpelisib zajedno sa fulvestrantom, i 16,2% (95% CI: 10,4; 23,5) u grupi koja je primala placebo zajedno sa fulvestrantom.

Slika 1 Kaplan-Meier-ov dijagram preživljavanja bez progresije u kohorti sa PIK3CA mutacijom prema proceni lokalnog istraživača



Kohorta bez PIK3CA mutacije

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

Prethodna primena fulvestranta u ispitivanju CBYL719X2102

Pacijenti koji su prethodno lečeni fulvestrantom nisu učestvovali u pivotalnom ispitivanju. U ispitivanju CBYL719X2101 faze I, 39 ispitanika prijavilo je da je prethodno lečeno fulvestrantom. Najbolji sveukupni odgovori na lečenje alpelisibom zajedno sa fulvestrantom za 21 ispitanika sa PIK3CA mutacijama i merljivom bolešću na početku bili su delimičan odgovor kod 7 ispitanika, stabilna bolest kod 11 ispitanika i progresivna bolest kod 2 ispitanika. Zato dokaz efikasnosti ovog lečenja kod pacijenata koji su prethodno lečeni fulvestrantom nije ustanovljen zbog trenutno ograničenih podataka (videti odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove izuzela je od obaveze podnošenje rezultata ispitivanja leka Piqray u svim podgrupama pedijatrijske populacije za rak dojke (videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetika alpelisiba ispitivana je kod pacijenata koji su bili na oralnom režimu doziranja u rasponu od 30 do 450 mg dnevno. Zdravi ispitanici primali su pojedinačne oralne doze u rasponu od 300 do 400 mg. Farmakokinetika je bila uporediva kod onkoloških i kod zdravih ispitanika.

Resorpcija

Medijana vremena do postizanja pika koncentracije u plazmi (T_{max}) nakon oralne primene alpelisiba bila je u rasponu od 2,0 do 4,0 sata, nezavisno od doze, vremena ili režima. Na osnovu modelovanja resorpcije procenjeno je da je bioraspoloživost vrlo visoka (>99%) u stanju sitosti, niža u stanju natašte (~68,7% pri dozi od 300 mg). Postizanje plazmatskih nivoa u stanju dinamičke ravnoteže kod svakodnevnog doziranja alpelisiba može da se očekuje 3. dana nakon početka terapije kod većine pacijenata.

Efekat hrane

Hrana utiče na resorpciju alpelisiba. Kod zdravih dobrovoljaca nakon pojedinačne oralne doze alpelisiba od 300 mg, u poređenju sa stanjem natašte, obrok visokog udela masti i kalorijske vrednosti (engl. *high-fat high-calorie*, HFHC) (985 kalorija i 58,1 g masti) povećao je PIK_{inf} za 73% i C_{max} za 84%, dok je obrok niskog udela masti i kalorijske vrednosti (engl. *low-fat low-calorie*, LFLC) (334 kalorija i 8,7 g masti) povećao PIK_{inf} za 77% i C_{max} za 145%. Nije bilo značajne razlike za PIK_{inf} između LFLC i HFHC obroka uz odnos geometrijskih srednjih vrednosti 0,978 (CI: 0,876, 1,09), što pokazuje da ni udeo masti ni ukupni unos kalorija nemaju značajan učinak na resorpciju. Povećanje gastrointestinalne rastvorljivosti zbog žuči, koja se izlučuje nakon unosa hrane, mogući uzrok je efekat hrane. Zbog toga lek Piqray mora da se uzima neposredno nakon obroka u približno isto vreme svakoga dana.

Raspodela

Alpelisib se umereno vezuje za proteine uz vrednost slobodne frakcije od 10,8%, nezavisno od koncentracije. Alpelisib se podjednako raspodelio između eritrocita i plazme uz srednji *in vivo* odnos krv-plazma od 1,03. S obzirom na to da je alpelisib supstrat humanih efluksnih transportera, ne očekuje se prolaz kroz krvno-moždanu barijeru kod ljudi. Volumen distribucije alpelisiba u stanju dinamičke ravnoteže (V_{ss}/F) procenjen je na 114 litara (CV% između ispitanika 46%).

Biotransformacija

In vitro ispitivanja pokazala su da je stvaranje metabolita hidrolize BZG791 hemijskom hidrolizom i enzimskom hidrolizom amida bio glavni metabolički put, praćen manjim doprinosom 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 resorbovane frakcije doze izlučen je u obliku alpelisiba.

Eliminacija

Alpelisib ima niski klirens uz 9,2 L/h (CV% 21%) na osnovu populacione farmakokinetičke analize u stanju sitosti. Poluživot dobijen na osnovu populacije, nezavisno od doze i vremena, bio je 8 do 9 sati u stanju dinamičke ravnoteže uz 300 mg jedanput na dan.

U ispitivanju balansa mase kod ljudi, nakon oralne primene, alpelisib i njegovi metaboliti izlučeni su putem stolice (81,0%), uglavnom putem hepatobilijarnog izlučivanja i/ili intestinalne sekrecije alpelisiba, ili su se metabolisali u BZG791. Izlučivanje putem urina je nezatno (13,5%), uz nepromenjeni alpelisib (2%). Nakon pojedinačne oralne doze [^{14}C]-alpelisiba, 94,5% ukupne primenjene 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 vreme. Nakon višestrukih doza, izloženost alpelisibu (PIK) u stanju dinamičke ravnoteže samo je

malo viša nego kod pojedinačne doze, uz prosečnu akumulaciju od 1,3 do 1,5 uz režim svakodnevnog doziranja.

Metabolička interakcija

Supstrati CYP3A4

U ispitivanju interakcije između lekova, kod primene sa osetljivim supstratom CYP3A4, everolimusom, PIK se povećao za 11,2%. Ne očekuje se nikakva klinički relevantna promena kao rezultat interakcije sa supstratima CYP3A4.

Induktori i inhibitori CYP3A4

Efekti induktora ili inhibitora CYP3A4 nisu bili procenjivani u kliničkim ispitivanjima. Ne očekuju se nikakve klinički relevantne promene u ukupnoj izloženosti kao rezultat niske frakcije (<15%) koja se metaboliše putem CYP3A4.

Interakcija zasnovana na transporterima

Na osnovu *in vitro* podataka, inhibicija transportera organskih anjona OAT3 u bubregu putem alpelisiba (i/ili njegovog metabolita BZG791) ne može da se odbaci kod pacijenata pri terapijskoj dozi.

Alpelisib je pokazao samo slabu *in vitro* inhibiciju prema ubikvitarno eksprimiranim efluksnim transporterima (P-gp, BCRP, MRP2, BSEP), *solute* nosač (engl. *solute carrier*) transporterima na ulaznom delu jetre (OATP1B1, OATP1B3, OCT1) i *solute* nosač transporterima u bubrezima (OAT1, OCT2, MATE1, MATE2K). Budući da su sistemske koncentracije nevezanog leka u stanju dinamičke ravnoteže (ili koncentracije na ulaznom delu jetre) pri terapijskoj dozi i najvećoj podnošljivoj dozi značajno niže od eksperimentalno utvrđenih inhibitorynih konstanti nevezanog leka ili IC_{50} , inhibicija neće biti prevedena u klinički značajnu. Zbog visokih koncentracija alpelisiba u lumenu creva, efekat na crevni P-gp i BCRP ne može da se u potpunosti isključi.

Posebne populacije

Uticaj godina, telesne mase i pola

Populaciona farmakokinetička analiza pokazala je da nema klinički relevantnih efekata godina, telesne mase ili pola na sistemske izloženosti alpelisibu zbog kojih bi bilo potrebno prilagođavanje doze leka Piqray.

Pedijatrijska populacija (mlađi od 18 godina)

Farmakokinetika leka Piqray kod dece uzrasta od 0 do 18 godina nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

Starije osobe (65 godina i više)

Od 284 pacijenata koji su primali lek Piqray u ispitivanju faze III (u grupi koja je primala alpelisib zajedno sa fulvestrantom), 117 pacijenata je imalo ≥ 65 godina, a 34 pacijenta su imala između 75 i 87 godina. Nisu uočene sveukupne razlike u izloženosti leku Piqray između pacijenata ove starosti i mlađih pacijenata (videti odeljak 4.2).

Rasa/etnička pripadnost

Populacione farmakokinetičke analize i farmakokinetičke analize iz ispitivanja faze I kod japanskih pacijenata sa rakom pokazale su da nema klinički relevantnih efekata etničke pripadnosti na sistemske izloženosti leku Piqray.

Farmakokinetički parametri na osnovu analize bez odeljaka (engl. *non-compartmental*) nakon pojedinačne i višestrukih dnevnih doza leka Piqray kod japanskih pacijenata bili su vrlo slični onima prijavljenim u populaciji bele rase.

Oštećenje funkcije bubrega

Na osnovu populacione farmakokinetičke analize koja je uključivala 117 pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega (eGFR ≥ 90 mL/min/1,73 m²) / (CLcr ≥ 90 mL/min), 108 pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR 60 do < 90 mL/min/1,73 m²) / (CLcr 60 do < 90 mL/min) i 45 pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR 30 do < 60 mL/min/1,73 m²), blago i umereno oštećenje funkcije bubrega nije imalo efekta na izloženost alpelisibu (videti odeljak 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Na osnovu farmakokinetičkog ispitivanja kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre, umereno i teško oštećenje funkcije jetre imalo je zanemariv efekat na izloženost alpelisibu (videti odeljak 4.2). Srednja vrednost izloženosti za alpelisib povećala se 1,26 puta kod pacijenata sa teškim (odnos srednjih geometrijskih vrednosti: 1,00 za C_{max}; 1,26 za PIK_{last}/PIK_{inf}) oštećenjem funkcije jetre.

Na osnovu populacione farmakokinetičke analize koja je uključivala 230 pacijenata sa normalnom funkcijom jetre, 41 pacijent sa blagim oštećenjem funkcije jetre i nijedan pacijent sa umerenim oštećenjem funkcije jetre, a koja dodatno podržava nalaze iz posebnog ispitivanja oštećenja funkcije jetre, blago i umereno oštećenje funkcije jetre nije imalo efekat na izloženost alpelisibu (videti odeljak 4.2).

5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

Bezbednosna farmakologija i toksičnost ponovljenih doza

Većina uočenih efekata alpelisiba bila je povezana sa farmakološkom aktivnošću alpelisiba kao p110 α -specifičnog inhibitora PI3K puta, kao što je efekat na homeostazu glukoze koji rezultuje hiperglikemijom i rizik od povišenog krvnog pritiska. Koštana srž i limfno tkivo, pankreas i neki reproduktivni organi kod oba pola bili su glavni ciljni organi za neželjena dejstva. Efekti na koštanu srž i limfno tkivo uglavnom su bili reverzibilni nakon prestanka terapije. Efekti na pankreas i reproduktivne organe nisu se potpuno povukli, ali su pokazali tendenciju povlačenja.

Kardiovaskularna bezbednosna farmakologija

In vitro inhibicija hERG kanala (IC₅₀ od 9,4 mikroM) pokazala se pri koncentracijama ~13 puta višim od izloženosti kod ljudi, pri preporučenoj dozi od 300 mg/dan. Nije uočen nikakav relevantan elektrofiziološki efekat kod pasa.

Kancerogenost i mutagenost

Nisu sprovedena ispitivanja kancerogenosti.

Rezultati standardnih ispitivanja genotoksičnosti sa alpelisibom bili su negativni. U ispitivanju toksičnosti ponovljenih doza kod pacova, sa integrisanom analizom mikronukleusa, nivoi izloženosti alpelisibu bili su 1,4-puta viši kod mužjaka i 2-puta viši kod ženki od terapijske izloženosti kod odraslih osoba lečenih preporučenim dozama. Zbog toga, potencijal genotoksičnosti alpelisiba kod ljudi se ne može isključiti.

Reproduktivna toksičnost

Ispitivanja embriofetalnog razvoja kod pacova i kunića pokazala su da oralna primena alpelisiba tokom organogeneze izaziva embriotoksičnost, fetotoksičnost i teratogenost. Kod pacova i kunića su nakon prenatalne izloženosti alpelisibu uočene povećane incidence pred- i postimplantacionih gubitaka, smanjenje fetalne mase i povećanje incidence 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 ukazuje na potencijalni klinički značaj.

Nije sprovedeno ispitivanje plodnosti kod pacova. Međutim, u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza uočeni su neželjeni efekti na reproduktivne organe, kao što su vaginalna ili uterina atrofija i varijacije

estrusnog ciklusa kod pacova, smanjenje mase prostate i testisa kod pacova i pasa, i atrofija prostate kod pasa pri klinički značajnim dozama na osnovu PIK-a.

Fototoksičnost

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete

celuloza, mikrokristalna;
manitol;
natrijum-skrobglikolat;
hipromeloza;
magnezijum-stearat.

Film tablete

hipromeloza;
gvožđe-oksidi, crni (E172);
gvožđe-oksidi, crveni (E172);
titan-dioksidi (E171);
makrogol;
talk.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka Piqray je PVC/PCTFE/Alu blister sa 14 film tableta.

Lek Piqray je dostupan u sledećim veličinama pakovanja:

Piqray 50 mg i 200 mg film tablete

Pakovanje koje sadrži 50 mg i 200 mg film tablete (za pacijente koji primaju dnevnu dozu od 250 mg):

- Pakovanje koje sadrži terapiju za 28 dana: 56 film tableta (28 od 50 mg i 28 od 200 mg).

Piqray 150 mg film tablete

Pakovanje koje sadrži 150 mg film tablete (za pacijente koji primaju dnevnu dozu od 300 mg)

- Pakovanje koje sadrži terapiju za 28 dana: 56 film tableta.

Piqray 200 mg film tablete

Pakovanje koje sadrži 200 mg film tableta (za pacijente koji primaju dnevnu dozu od 200 mg)

- Pakovanje koje sadrži terapiju za 28 dana: 28 film tableta.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO NOVARTIS PHARMA SERVICES INC. BEOGRAD (NOVI BEOGRAD)
Omladinskih Brigada 90 A, Beograd-Noví Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Piqray, 56 x (150mg), film tablete: 515-01-03418-20-001

Piqray, 28 x (200mg), film tablete: 515-01-03419-20-001

Piqray, 28 x 50mg + 28 x 200mg, film tablete: 515-01-03420-20-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 10.06.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jun, 2021.

Napomena: Ovaj Sažetak karakteristika leka je korigovan u skladu sa Rešenjem o ispravci broj: 515-14-00135-2021-8-002 od 13.08.2021.