

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Piqray 50 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg alpeliziba.

Piqray 150 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg alpeliziba.

Piqray 200 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg alpeliziba.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Piqray 50 mg filmsko obložene tablete

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

Piqray 150 mg filmsko obložene tablete

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

Piqray 200 mg filmsko obložene tablete

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

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

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

Odmerjanje

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

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

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

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

Prilagajanje odmerkov

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

Preglednica 1 Smernice za priporočeno zmanjševanje odmerka v primeru neželenih učinkov¹

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

¹ V primeru pankreatitisa je dovoljeno samo eno zmanjšanje odmerka.

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

Hiperglikemija

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

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

Preglednica 2 Prilagajanje odmerka in zdravljenje v primeru hiperglikemije

Vrednosti glukoze na tešče¹	Priporočilo
O prilagajanju odmerka in zdravljenju je mogoče odločati samo na osnovi vrednosti glukoze (v plazmi/v krvi) na tešče.	
>ZMN (zgornja meja normalnih vrednosti)-160 mg/dl ali >ZMN-8,9 mmol/l	Prilagajanje odmerka zdravila Piqray ni potrebno. Začnite zdravljenje s peroralnimi antidiabetiki ali povečajte odmerek teh zdravil. ²
>160-250 mg/dl ali >8,9-13,9 mmol/l	Prilagajanje odmerka zdravila Piqray ni potrebno. Začnite zdravljenje s peroralnimi antidiabetiki ali povečajte odmerek teh zdravil. ² Če se vrednost glukoze na tešče ne zniža na ≤ 160 mg/dl oziroma 8,9 mmol/l v 21 dneh ustreznega zdravljenja s peroralnimi antidiabetiki ^{2,3} , zmanjšajte odmerek zdravila Piqray za eno odmerno raven in upoštevajte specifična priporočila glede na vrednost glukoze na tešče.
>250-500 mg/dl ali >13,9-27,8 mmol/l	Prekinite odmerjanje zdravila Piqray. Začnite zdravljenje s peroralnimi antidiabetiki ali povečajte odmerek teh zdravil ² in razmislite o uporabi dodatnih zdravil za sladkorno bolezen, kot je insulin ³ , za 1 dan ali 2, dokler hiperglikemija ne izzveni, v skladu s kliničnimi indikacijami. Uvedite intravensko nadomeščanje tekočin in razmislite o ustreznem zdravljenju (npr. uravnavanju elektrolitskega ravnovesja / ketoacidoze / hiperosmolarnih motenj). Če se ob uporabi ustreznih antidiabetičnih zdravil vrednost glukoze na tešče v 3 do 5 dneh zniža na ≤ 160 mg/dl oziroma 8,9 mmol/l, ponovno začnite z odmerjanjem zdravila Piqray z naslednjo nižjo ravno odmerjanja. Če ob uporabi ustreznih antidiabetičnih zdravil v 3 do 5 dneh ne pride do znižanja vrednosti glukoze na tešče na ≤ 160 mg/dl oziroma 8,9 mmol/l, je priporočen posvet z zdravnikom specialistom, ki ima ustrezno strokovno znanje za obvladovanje hiperglikemije. Če se vrednost glukoze na tešče ne zniža na ≤ 160 mg/dl oziroma 8,9 mmol/l v 21 dneh po uporabi ustreznih antidiabetičnih zdravil ^{2,3} , zdravljenje z zdravilom Piqray dokončno ukinite.

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

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

Izpuščaj

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

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

Preglednica 3 Prilaganje odmerka in zdravljenje v primeru izpušča

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

Diareja ali kolitis

Preglednica 4 Prilagajanje odmerka in zdravljenje v primeru diareje ali kolitisa

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

Drugi toksični učinki

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

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

Posebne skupine bolnikov

Starejši

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

Okvara ledvic

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

Okvara jeter

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

Pediatrična populacija

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

Način uporabe

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

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

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Fulvestrant

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

Preobčutljivost (vključno z anafilaktično reakcijo)

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

Hude kožne reakcije

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

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

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

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

Hiperglikemija

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

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

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

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

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

Preglednica 6 Razpored spremljanja vrednosti glukoze na tešče

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

glukoze na tešče pa mu merite po navodilu zdravnika specialista, ki ima ustrezno strokovno znanje za zdravljenje hiperglikemije.
--

* O spremljanju vrednosti glukoze naj odloča zdravnik po svoji presoji, kot je klinično indicirano.

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

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

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

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

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

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

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

Pnevmonitis

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

Diareja ali kolitis

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

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

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

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

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

Osteonekroza čeljustnice

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

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

Simptomatska visceralna bolezen

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

Natrij

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila, ki lahko zvišajo koncentracijo alpeliziba v plazmi

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

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

Zdravila, ki lahko znižajo koncentracijo alpeliziba v plazmi

Sredstva, ki zmanjšujejo kislost

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

receptorjev H2 in antacide, ne vpliva bistveno na farmakokinetiko alpeliziba. Alpelizib je torej mogoče uporabljati sočasno s sredstvi za zmanjševanje kislosti, pod pogojem, da bolnik alpelizib zaužije takoj po jedi (glejte poglavje 4.2).

Induktorji CYP3A4

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

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

Zdravila, pri katerih alpelizib lahko vpliva na koncentracijo v plazmi

Substrati CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 in CYP2B6

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

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

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

Snovi, ki so substrati prenašalcev

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

Hormonski kontraceptivi

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

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

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske v rodni dobi je treba opozoriti, da študije na živalih in mehanizem delovanja kažejo, da alpelizib lahko škodljivo deluje na razvijajoči se plod. V študijah embriofetalnega razvoja na

podganah in kuncih se je pokazalo, da je peroralno odmerjanje alpeliziba v času organogeneze delovalo embriotoksično, fetotoksično in teratogeno (glejte poglavje 5.3).

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

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

Glejte poglavje 4.6 v informacijah o predpisovanju za fulvestrant.

Nosečnost

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

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

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

Dojenje

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

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

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

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

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

mase (28,2 %), hipokalcemija (27,8 %), znižana vrednost glukoze v plazmi (27,5 %), podaljšan aktivirani parcialni tromboplastinski čas (aPTČ) (23,9 %) in alopecija (20,4 %).

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

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

Tabelarni prikaz neželenih učinkov

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

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

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

Neželeni učinek	Vse stopnje (%)		Stopnje 3 ali 4 (%)
Očesne bolezni			
zamegljen vid	pogosti	15 (5,3)	1 (0,4)*
suho oko	pogosti	10 (3,5)	
uveitis	neznana pogostnost	neznana pogostnost	neznana pogostnost
Žilne bolezni			
hipertenzija	zelo pogosti	30 (10,6)	15 (5,3)
limfedem	pogosti	17 (6,0)	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			
pnevmonitis ⁵	pogosti	5 (1,8)	1 (0,4)*
Bolezni prebavil			
diareja	zelo pogosti	170 (59,9)	21 (7,4)*
navzea	zelo pogosti	133 (46,8)	8 (2,8)*
stomatitis ⁶	zelo pogosti	87 (30,6)	7 (2,5)*
bruhanje	zelo pogosti	84 (29,6)	2 (0,7)*
bolečine v trebuhu	zelo pogosti	53 (18,7)	4 (1,4)*
dispepsija	zelo pogosti	33 (11,6)	
zobobol	pogosti	13 (4,6)	1 (0,4)*
vnetje dlesni	pogosti	11 (3,9)	1 (0,4)*
boleče dlesni	pogosti	11 (3,9)	
vnetje ustnice	pogosti	8 (2,8)	
pankreatitis	občasni	1 (0,4)	1 (0,4)
kolitis [#]	neznana pogostnost	neznana pogostnost	neznana pogostnost
Bolezni kože in podkožja			
izpuščaj ⁷	zelo pogosti	148 (52,1)	55 (19,4)*
alopecija	zelo pogosti	58 (20,4)	
srbenje	zelo pogosti	54 (19,0)	2 (0,7)*
suha koža ⁸	zelo pogosti	53 (18,7)	1 (0,4)*
eritem ⁹	pogosti	19 (6,7)	2 (0,7)*
dermatitis ¹⁰	pogosti	10 (3,5)	2 (0,7)*
sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske	pogosti	5 (1,8)	
multiformni eritem	pogosti	3 (1,1)	2 (0,7)*
Stevens-Johnsonov sindrom	občasni	1 (0,4)	1 (0,4)*
reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS) [#]	neznana pogostnost	neznana pogostnost	neznana pogostnost
angioedem [#]	neznana pogostnost	neznana pogostnost	neznana pogostnost
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			
mišični spazmi	pogosti	23 (8,1)	
mialgija	pogosti	20 (7,0)	1 (0,4)*
osteonekroza čeljustnice	pogosti	16 (5,6)	8 (2,8)*
Bolezni sečil			
akutna ledvična okvara	pogosti	17 (6,0)	6 (2,1)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			
utrujenost ¹¹	zelo pogosti	125 (44,0)	16 (5,6)*
vnetje sluznice	zelo pogosti	56 (19,7)	6 (2,1)*
periferni edemi	zelo pogosti	48 (16,9)	
zvišana telesna temperatura	zelo pogosti	48 (16,9)	2 (0,7)
suhost sluznic ¹²	zelo pogosti	37 (13,0)	1 (0,4)
edemi ¹³	pogosti	20 (7,0)	

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

Opis izbranih neželenih učinkov

Hiperglikemija

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

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

Hiperglikemijo so zdravili z antidiabetiki, glejte poglavje 4.4.

Izpuščaji

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

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

Gastrointestinalna toksičnost (navzea, diareja, bruhanje)

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

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

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

Osteonekroza čeljustnice

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

Posebne skupine bolnikov

Starejši

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

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

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

Zdravljenje

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Mehanizem delovanja

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

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

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

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

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

Klinična učinkovitost in varnost

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Primarna analiza za oceno učinkovitosti

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

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

	Piqray + fulvestrant (n=169)	placebo + fulvestrant (n=172)
Mediana preživetja brez napredovanja bolezni (PFS) (meseci, 95-odstotni IZ)		
radiološka ocena raziskovalca [#]		
kohorta z mutacijo PIK3CA (N=341)	11,0 (7,5 do 14,5)	5,7 (3,7 do 7,4)
razmerje ogroženosti (95-odstotni IZ)	0,65 (0,50 do 0,85)	
vrednost p ^a	0,00065	
Ocena neodvisnega odbora za pregled zakritih podatkov* [#]		
kohorta z mutacijo PIK3CA (N=173)	11,1 (7,3 do 16,8)	3,7 (2,1 do 5,6)
razmerje ogroženosti (95-odstotni IZ)	0,48 (0,32 do 0,71)	
vrednost p	NS	

IZ = interval zaupanja; N = število bolnikov; NS = navedba ni smiselna

^a vrednost p pridobljena z enostranskim stratificiranim log-rank testom

[#] po kriterijih RECIST 1.1

* na osnovi revizijskega pristopa na osnovi 50-odstotnega vzorca

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

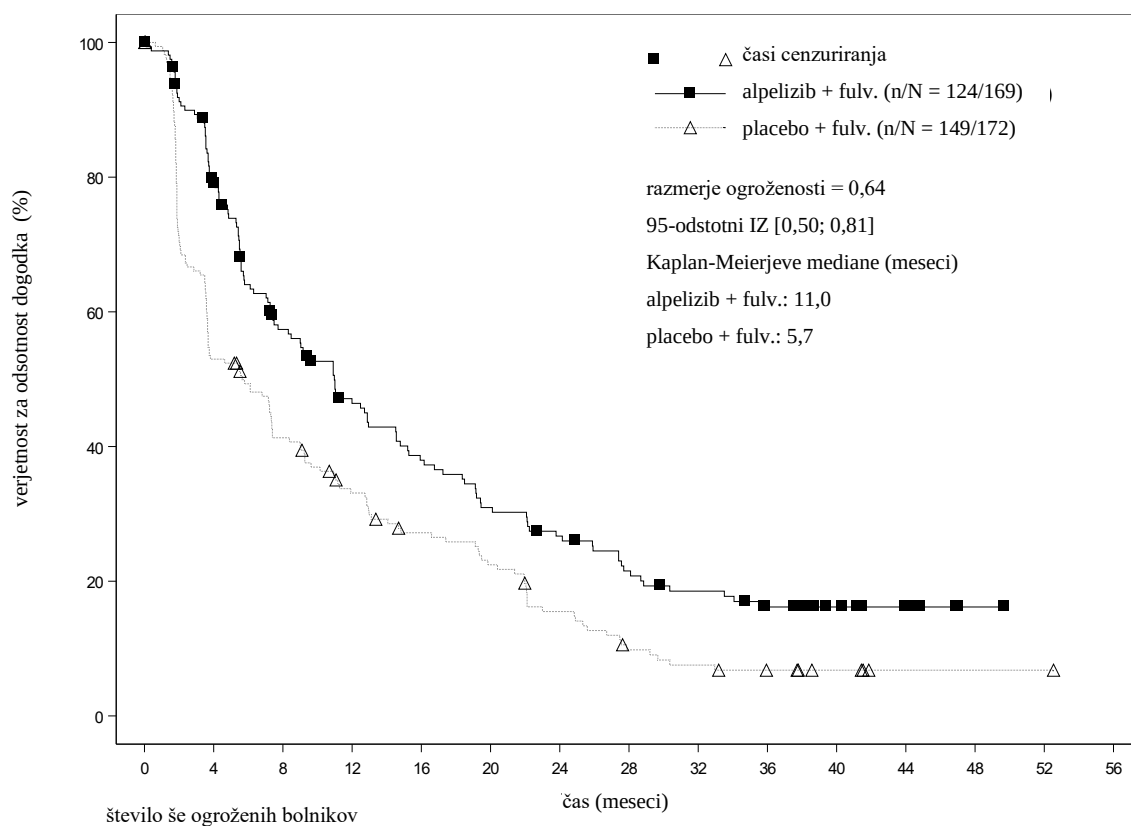
Med 20 bolniki, ki so se predhodno zdravili z zaviralcem CDK4/6, je bilo razmerje ogroženosti (hazard ratio, HR) za preživetje brez napredovanja bolezni 0,48 (95-odstotni IZ: 0,17; 1,36); mediano trajanje preživetja brez napredovanja bolezni je bilo 1,8 meseca (95-odstotni IZ: 1,7; 3,6) v skupini s placebom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

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

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

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

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

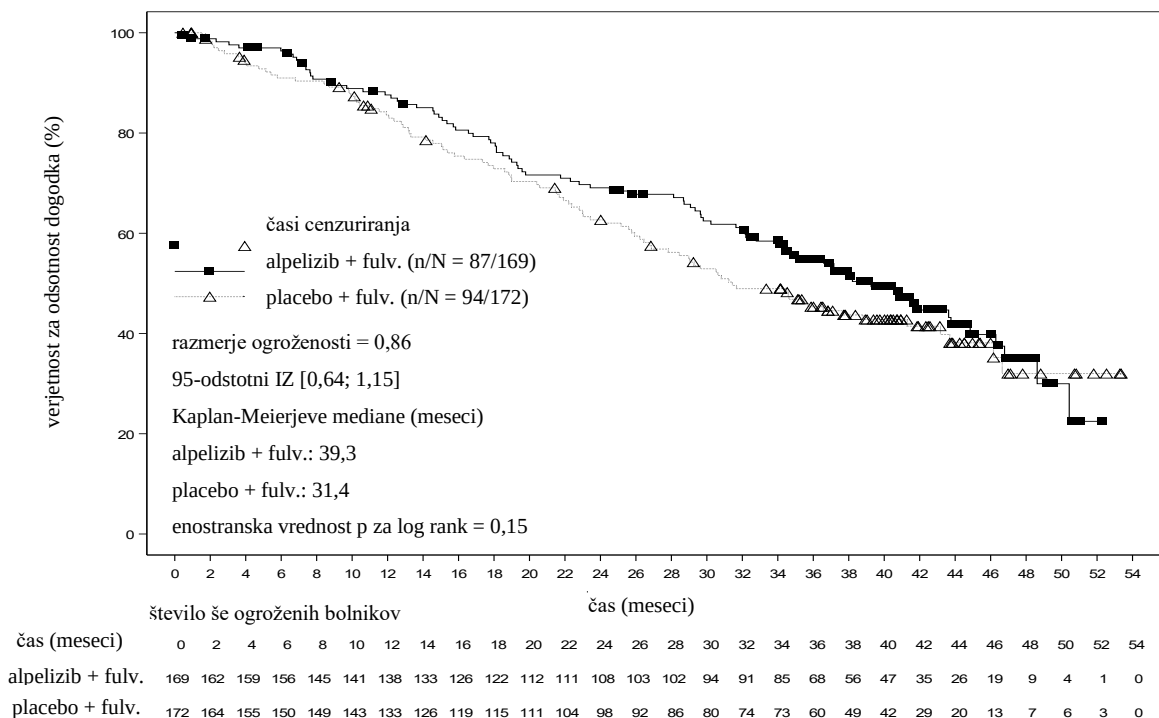


čas (meseci)	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56
alpelizib + fulv.	169	123	85	66	54	44	37	29	24	18	12	6	1	0	0
placebo + fulv.	172	89	67	51	40	33	22	13	10	7	4	1	1	1	0

Končna analiza celokupnega preživetja

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

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



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

Kohorta brez mutacije PIK3CA

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

Predhodna uporaba fulvestranta v študiji CBYL719X2102

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

Pediatrična populacija

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko alpeliziba so raziskovali pri bolnikih na režimu peroralnega odmerjanja od 30 do 450 mg enkrat na dan. Zdravi preiskovanci so prejeli enkratne peroralne odmerke od 300 do 400 mg.

Pri onkoloških bolnikih so bile farmakokinetične lastnosti primerljive s tistimi pri zdravih preiskovancih.

Absorpcija

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

Vpliv hrane

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

Porazdelitev

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

Biotransformacija

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

Izločanje

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

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

Linearnost/nelinearnost

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

Metabolične interakcije

Substrati CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 in CYP2B6

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

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

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

Induktorji CYP3A4

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

Interakcije na ravni prenašalcev

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

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

Posebne skupine bolnikov

Vpliv starosti, telesne mase in spola

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

Pediatrični bolniki (stari manj kot 18 let)

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

Starostniki (stari 65 let ali starejši)

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

Rasa/etnična pripadnost

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

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

Okvara ledvic

Na osnovi populacijske farmakokinetične analize, ki je vključevala podatke 117 bolnikov z normalno ledvično funkcijo (z ocenjeno hitrostjo glomerulne filtracije $eGFR \geq 90$ ml/min/1,73 m²) / (z očistkom kreatinina ≥ 90 ml/min), 108 bolnikov z blago okvaro ledvic (z $eGFR$ 60 do <90 ml/min/1,73 m²) / (z očistkom kreatinina 60 do <90 ml/min) in 45 bolnikov z zmerno okvaro ledvic (z $eGFR$ 30 do <60 ml/min/1,73 m²), blaga in zmerna okvara ledvic nista vplivali na izpostavljenost alpelizibu (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

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

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Farmakološka varnost in toksičnost pri ponavljajočih odmerkih

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

Kardiovaskularna farmakološka varnost

In vitro so opazili zaviranje hERG kanalčkov (inhibitorna koncentracija IC_{50} 9,4 μ M) pri koncentracijah, ki so bile približno 13-krat višje od izpostavljenosti pri ljudeh ob priporočenem odmerku 300 mg/dan. Pri psih niso opazili nobenega pomembnega elektrofiziološkega učinka.

Genotoksičnost / Kancerogenost

Rezultati običajnih *in vitro* študij genotoksičnosti z alpelizibom so bili negativni. Alpelizib ni bil genotoksičen v študiji toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih na podganah, ki je vključevala analizo

mikronukleusnega testa, in sicer do ravni izpostavljenosti, ki je ustrezala približno dvakratni ocenjeni izpostavljenosti (AUC) pri ljudeh pri priporočenem odmerku 300 mg.

Alpelizib ni bil kancerogen v 2-letni študiji kancerogenosti pri podganah, ki so prejemale dnevne odmerke do 4 mg/kg peroralno s prisilnim hranjenjem (kar ustreza približno 0,2-kratni klinični izpostavljenosti pri bolnikih, ki prejemajo največji priporočeni odmerek 300 mg/dan glede na AUC).

Škodljiv vpliv na razmnoževanje

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

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

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

Fototoksičnost

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza
manitol
natrijev škrobni glikolat
hipromeloza
magnezijev stearat

Filmska obloga

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

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

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

Piqray 50 mg in 200 mg filmsko obložene tablete

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

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

Piqray 150 mg filmsko obložene tablete

Pakiranje vsebuje 28 ali 56 filmsko obloženih tablet.
Skupno pakiranje vsebuje 168 (3 x 56) filmsko obloženih tablet.

Piqray 200 mg filmsko obložene tablete

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

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

EU/1/20/1455/001-009

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 27. julij 2020

Datum zadnjega podaljšanja: 07. februar 2025

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

24. julij 2025

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