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

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Piqray 50 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 50 mg alpelisybu.

Piqray 150 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 150 mg alpelisybu.

Piqray 200 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 200 mg alpelisybu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletka).

Piqray 50 mg tabletki powlekane

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

Piqray 150 mg tabletki powlekane

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

Piqray 200 mg tabletki powlekane

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

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

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

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

Dawkowanie

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

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

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

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

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

**Tabela 1 Zalecane wytyczne dotyczące zmniejszania dawki produktu Piqray w przypadku wystąpienia ADR[1]**

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

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

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

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

**Tabela 2 Modyfikacja dawki i sposób postępowania w przypadku hiperglikemii**

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

| | |
|---|---|
| >250-500 mg/dl lub<br>>13,9-27,8 mmol/l | Przerwać podawanie produktu Piqray.<br>Rozpocząć podawanie doustnych leków przeciwcukrzycowych lub zintensyfikować doustne leczenie przeciwcukrzycowe[2] i rozważyć stosowanie dodatkowych leków przeciwcukrzycowych, takich jak insulina[3] przez 1-2 dni, dopóki nie ustąpi hiperglikemia, w zależności od wskazań klinicznych.<br>Zastosować nawadnianie drogą dożylną i rozważyć odpowiednie leczenie (np. wyrównać zaburzenia elektrolitowe / kwasicę ketonową / zaburzenia hiperosmolarne).<br>Jeśli stężenie glukozy na czczo obniży się do ≤160 mg/dl lub 8,9 mmol/l w ciągu 3 do 5 dni stosowania odpowiedniej terapii przeciwcukrzycowej, wznowić podawanie produktu Piqray w dawce mniejszej o jeden poziom.<br>Jeśli stężenie glukozy na czczo nie obniży się do ≤160 mg/dl lub 8,9 mmol/l w ciągu 3 do 5 dni stosowania odpowiedniej terapii przeciwcukrzycowej, zaleca się konsultację z pracownikiem ochrony zdrowia mającym doświadczenie w leczeniu hiperglikemii.<br>Jeśli stężenie glukozy na czczo nie obniży się do ≤160 mg/dl lub 8,9 mmol/l w ciągu 21 dni po zastosowaniu odpowiedniej terapii przeciwcukrzycowej[2,3], należy definitywnie zakończyć leczenie produktem Piqray. |
| >500 mg/dl lub<br>>27,8 mmol/l | Przerwać podawanie produktu Piqray.<br>Rozpocząć podawanie odpowiednich leków przeciwcukrzycowych lub zintensyfikować leczenie przeciwcukrzycowe[2,3] (zastosować nawadnianie drogą dożylną i rozważyć właściwe leczenie [np. wyrównać zaburzenia elektrolitowe / kwasicę ketonową / zaburzenia hiperosmolarne]), wykonać badania kontrolne w ciągu 24 godzin i w przypadkach wskazanych ze względów klinicznych.<br>Jeśli stężenie glukozy na czczo obniży się do ≤500 mg/dl lub ≤27,8 mmol/l, postępować według zaleceń właściwych dla wartości FG <500 mg/dl.<br>Jeśli po 24 godzinach potwierdzone zostanie stężenie glukozy na czczo wynoszące >500 mg/dl lub >27,8 mmol/l, definitywnie zakończyć leczenie produktem Piqray. |

[1] Stężenie glukozy na czczo odpowiada klasyfikacji hiperglikemii według CTCAE w wersji 4.03; CTCAE (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events) = ogólne kryteria terminologiczne NCI dotyczące zdarzeń niepożądanych.

[2] Należy rozpocząć podawanie stosownych leków przeciwcukrzycowych, takich jak metformina, inhibitory SGLT2 lub leki uwrażliwiające na działanie insuliny (takie jak tiazolidynediony lub inhibitory dipeptydylopeptydazy 4) i sprawdzić w odpowiedniej informacji w sprawie ordynacji produktu leczniczego zalecenia dotyczące dawkowania oraz modyfikacji dawki, w tym także miejscowe wytyczne w sprawie leczenia cukrzycy. W badaniu klinicznym fazy III zalecano podawanie metforminy według następujących wytycznych: należy rozpocząć podawanie metforminy w dawce 500 mg raz na dobę. W zależności od tolerancji dawkę metforminy można zwiększyć do 500 mg dwa razy na dobę, następnie do 500 mg przyjmowanych podczas śniadania i 1 000 mg przyjmowanych podczas posiłku spożywanego wieczorem, a później dodatkowo zwiększyć do 1 000 mg dwa razy na dobę, jeśli zajdzie taka konieczność (patrz punkt 4.4).

[3] Insulinę można stosować przez 1-2 dni, dopóki nie ustąpi hiperglikemia, tak jak zalecano w badaniu klinicznym fazy III. W większości przypadków hiperglikemii spowodowanych przez alpelisyb może to jednak nie być konieczne, zważywszy na krótki okres półtrwania alpelisybu i przewidywaną normalizację stężenia glukozy po przerwaniu podawania produktu Piqray.

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

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

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

**Tabela 3 Modyfikacja dawki i sposób postępowania w przypadku wysypki**

| **Stopień nasilenia**[1] | **Zalecenia** |
|---|---|
| Wszystkie stopnie | Zawsze należy rozważyć konsultację u dermatologa. |
| Stopień 1.<br>(<10% pola powierzchni ciała z czynną toksyczną reakcją skórną) | Modyfikacja dawki produktu Piqray nie jest konieczna.<br>Rozpocząć leczenie kortykosteroidem stosowanym miejscowo.<br>Rozważyć dodanie doustnego leku przeciwhistaminowego w celu opanowania objawów.<br>Jeśli wysypka nie ulegnie poprawie w ciągu 28 dni stosowania odpowiedniego leczenia, należy włączyć kortykosteroid o działaniu ogólnoustrojowym w małej dawce. |
| Stopień 2.<br>(10-30% pola powierzchni ciała z czynną toksyczną reakcją skórną) | Modyfikacja dawki produktu Piqray nie jest konieczna.<br>Rozpocząć lub zintensyfikować leczenie kortykosteroidem stosowanym miejscowo i doustnym lekiem przeciwhistaminowym.<br>Rozważyć leczenie kortykosteroidem o działaniu ogólnoustrojowym w małej dawce.<br>Jeśli wysypka ulegnie poprawie do stopnia ≤1. w ciągu 10 dni, można zakończyć podawanie kortykosteroidu o działaniu ogólnoustrojowym. |
| Stopień 3. (np. ciężka wysypka nieodpowiadająca na leczenie zachowawcze)<br>(>30% pola powierzchni ciała z czynną toksyczną reakcją skórną) | Przerwać podawanie produktu Piqray do czasu poprawy nasilenia wysypki do stopnia ≤1.<br>Rozpocząć lub zintensyfikować leczenie kortykosteroidem stosowanym miejscowo/o działaniu ogólnoustrojowym i lekiem przeciwhistaminowym.<br>Po złagodzeniu nasilenia wysypki do stopnia ≤1. wznowić podawanie produktu Piqray w dawce mniejszej o jeden poziom. |
| Stopień 4. (np. ciężkie reakcje pęcherzowe, zmiany pęcherzykowe lub złuszczanie się skóry)<br>(dowolny % pola powierzchni ciała z towarzyszącym rozległym nadkażeniem, gdy wskazane jest podanie antybiotyków dożylnie; następstwa zagrażające życiu) | Definitywnie zakończyć podawanie produktu Piqray. |
| [1] Klasyfikacji według CTCAE w wersji 5.0 | |

*Biegunka lub zapalenie okrężnicy*

**Tabela 4 Modyfikacja dawki i postępowanie z biegunką lub zapaleniem okrężnicy**

| **Stopień nasilenia[1]** | **Zalecenie** |
|---|---|
| Stopień 1. | Modyfikacja dawki produktu Piqray nie jest konieczna. Rozpocząć odpowiednie leczenie i monitorować stan pacjenta w zależności od wskazań klinicznych. |
| Stopień 2.[2] | Przerwać podawanie produktu Piqray.<br>Rozpocząć lub zintensyfikować odpowiednie leczenie i monitorować stan pacjenta w zależności od wskazań klinicznych.<br>Jeśli biegunka lub zapalenie okrężnicy ulegnie poprawie do stopnia ≤1., wznowić leczenie produktem Piqray w tej samej dawce.<br>W przypadku ponownego wystąpienia biegunki lub zapalenia okrężnicy w stopniu ≥2., przerwać podawanie produktu Piqray aż do uzyskania poprawy do stopnia ≤1., a następnie wznowić podawanie produktu Piqray w dawce mniejszej o jeden poziom. |
| Stopień 3.[2,3] | Przerwać podawanie produktu Piqray.<br>Rozpocząć lub zintensyfikować odpowiednie leczenie i monitorować stan pacjenta w zależności od wskazań klinicznych.<br>Jeśli biegunka lub zapalenie okrężnicy ulegnie poprawie do stopnia ≤1., wznowić leczenie produktem Piqray w dawce mniejszej o jeden poziom. |
| Stopień 4.[2,3] | Definitywnie zakończyć podawanie produktu Piqray. |

[1] Klasyfikacja według CTCAE wersja 5.0.
[2] W przypadku stopnia ≥2. należy rozważyć dodatkowe leczenie, takie jak podanie steroidów.
[3] Pacjenci powinni dodatkowo otrzymać leczenie zgodne z lokalnie obowiązującym standardem postępowania, obejmujące kontrolowanie stężenia elektrolitów, podawanie przeciwwymiotnych i przeciwbiegunkowych produktów leczniczych i (lub) uzupełnienie płynów oraz suplementację elektrolitów, w zależności od wskazań klinicznych.

*Inne objawy toksyczności*

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

| **Stopień nasilenia[1]** | **Zalecenia** |
|---|---|
| Stopień 1. lub 2. | Modyfikacja dawki produktu Piqray nie jest konieczna. Rozpocząć odpowiednie leczenie i monitorować stosownie do wskazań klinicznych[2,3]. |
| Stopień 3. | Przerwać dawkowanie produktu Piqray do czasu zmniejszenia nasilenia objawów do stopnia ≤1., a następnie wznowić podawanie produktu Piqray w dawce mniejszej o jeden poziom[2]. |
| Stopień 4. | Definitywnie zakończyć podawanie produktu Piqray[3]. |

[1] Klasyfikacji według CTCAE w wersji 5.0
[2] W przypadku zapalenia trzustki stopnia 2. i 3. przerwać dawkowanie produktu Piqray, dopóki nie nastąpi poprawa do stopnia ≤1., a następnie wznowić jego podawanie w dawce mniejszej o jeden poziom. Dozwolone jest tylko jednorazowe zmniejszenie dawki. Jeśli objawy toksyczności nawrócą, definitywnie zakończyć leczenie produktem Piqray.
[3] W przypadku zwiększenia stężenia bilirubiny całkowitej stopnia 2., należy przerwać podawanie produktu Piqray aż do złagodzenia tych odchyleń do stopnia ≤1., a następnie wznowić leczenie w tej samej dawce, jeśli zaburzenie ustąpiło w ciągu ≤14 dni lub wznowić leczenie w dawce mniejszej o jeden poziom, jeśli zaburzenie ustąpiło w ciągu >14 dni.

*Szczególne grupy pacjentów*
*Osoby w podeszłym wieku*
Nie jest konieczna modyfikacja schematu dawkowania u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych

(patrz punkt 5.2). Dane dotyczące pacjentów w wieku ≥75 lat, a zwłaszcza u pacjentów w wieku ≥85 lat są ograniczone.

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

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

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

Sposób podawania

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

## 4.3 Przeciwwskazania

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

## 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Fulwestrant

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

Nadwrażliwość (w tym reakcja anafilaktyczna)

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

Ciężkie reakcje skórne

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

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

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

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

Hiperglikemia

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

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

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

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

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

**Tabela 6 Harmonogram monitorowania stężeń glukozy na czczo**

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

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

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

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

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

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

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

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

Zapalenie płuc

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

Biegunka lub zapalenie okrężnicy

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

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

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

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

Należy doradzić pacjentom rozpoczęcie leczenia przeciwbiegunkowego, zwiększenie ilości płynów przyjmowanych doustnie i powiadomienie lekarza prowadzącego w przypadku wystąpienia biegunki lub innych objawów zapalenia okrężnicy podczas leczenia produktem leczniczym Piqray. W

przypadku zapalenia okrężnicy można rozważyć zastosowanie dodatkowego leczenia, takiego jak steroidy, w zależności od wskazań klinicznych.

Martwica kości szczęki

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

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

Objawy zajęcia narządów trzewnych

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

Sód

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

## 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkty lecznicze, które mogą zwiększyć stężenie alpelisybu w osoczu

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

Produkty lecznicze, które mogą zmniejszyć stężenie alpelisybu w osoczu

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

*Induktory CYP3A4*
Podawanie 600 mg ryfampicyny raz na dobę (silny induktor CYP3A4) przez 7 dni, a następnie jednoczesne podawanie z pojedynczą doustną dawką 30 mg alpelisybu w dniu 8., prowadziło do

zmniejszenia $C_{max}$ alpelisybu o 38% i AUC o 57% u zdrowych osób dorosłych (N=25). Jednoczesne podawanie ryfampicyny w dawce 600 mg raz na dobę przez 15 dni z alpelisybem w dawce 300 mg raz na dobę począwszy od dnia 8. do dnia 15. zmniejszyło $C_{max}$ alpelisybu w stanie stacjonarnym o 59% i AUC o 74%.

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

Produkty lecznicze, których stężenie osoczowe może zostać zmienione przez alpelisyb

*Substraty CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2B6*
Modyfikacja dawki nie jest konieczna w przypadku podawania produktu Piqray jednocześnie z substratami CYP3A4 (np. z ewerolimusem, midazolamem), substratami CYP2C8 (np. z repaglinidem), substratami CYP2C9 (np. z warfaryną), substratami CYP2C19 (np. z omeprazolem). W przypadku substratu CYP2B6 nie zaobserwowano istotnych zmian w ekspozycji podczas jednoczesnego podawania z produktem Piqray, jednak wyniki należy rozpatrywać ostrożnie ze względu na ograniczone dane (patrz punkt 5.2).

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

U zdrowych osób jednoczesne podawanie substratu CYP2C9 (S-warfaryny) z alpelisybem zwiększało ekspozycję na S-warfarynę średnio o 34% i 19% odpowiednio dla $AUC_{inf}$ i $C_{max}$ w porównaniu z podawaniem samej S-warfaryny, co wskazuje, że alpelisyb jest łagodnym inhibitorem CYP2C9.

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

Hormonalne środki antykoncepcyjne

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

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u kobiet i mężczyzn

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

Kobiety zdolne do zajścia w ciążę, które przyjmują produkt leczniczy Piqray powinny stosować

skuteczną metodę antykoncepcji (np. metody podwójnej bariery mechanicznej) w trakcie przyjmowania produktu Piqray i co najmniej przez 1 tydzień po zakończeniu leczenia tym produktem.

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

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

Ciąża

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

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

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

Karmienie piersią

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

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

Płodność

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

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

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

## 4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (zgłaszanymi z częstością >20% w połączonej populacji pacjentów z mutacją i bez mutacji) były: podwyższenie stężenia glukozy w osoczu (79,2%), zwiększenie stężenia kreatyniny (67,6%), biegunka (59,5%), wzrost aktywności gamma-glutamylotranspeptydazy (53,2%), wysypka (51,8%), zmniejszenie liczby limfocytów (55,3%), nudności (46,8%), wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (44,0%), niedokrwistość (44,0%),

zmęczenie (43,3%), wzrost aktywności lipazy (42,6%), zmniejszenie łaknienia (35,9%), zapalenie jamy ustnej (30,3%), wymioty (28,5%), zmniejszenie masy ciała (27,8%), hipokalcemia (27,8%), obniżenie stężenia glukozy w osoczu (26,8%), wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT) (22,2%) oraz łysienie (20,4%).

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

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

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

| **Działanie niepożądane** | **Dowolny stopień (%)** | | **Stopień 3. lub 4. (%)** |
|---|---|---|---|
| **Zakażenia i zarażenia pasożytnicze** | | | |
| Zakażenia dróg moczowych[1] | Bardzo często | 29 (10,2) | 2 (0,7)* |
| **Zaburzenia krwi i układu chłonnego** | | | |
| Niedokrwistość | Bardzo często | 125 (44,0) | 14 (4,9)* |
| Zmniejszenie liczby limfocytów | Bardzo często | 157 (55,3) | 26 (9,2) |
| Zmniejszenie liczby płytek krwi | Bardzo często | 43 (15,1) | 4 (1,4)* |
| **Zaburzenia układu immunologicznego** | | | |
| Nadwrażliwość[2] | Często | 11 (3,9) | 2 (0,7)* |
| **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania** | | | |
| Podwyższenie stężenia glukozy w osoczu | Bardzo często | 225 (79,2) | 111 (39,1) |
| Zmniejszenie stężenia glukozy w osoczu | Bardzo często | 76 (26,8) | 1 (0,4) |
| Zmniejszenie łaknienia (apetytu) | Bardzo często | 102 (35,9) | 2 (0,7)* |
| Hipokaliemia | Bardzo często | 42 (14,8) | 18 (6,3) |
| Hipokalcemia | Bardzo często | 79 (27,8) | 6 (2,1) |
| Obniżenie stężenia magnezu | Bardzo często | 34 (12,0) | 1 (0,4) |
| Odwodnienie | Często | 10 (3,5) | 1 (0,4)* |
| Kwasica ketonowa[3] | Niezbyt często | 2 (0,7) | 2 (0,7) |
| Nieketonowy hiperglikemiczny zespół hipermolalny (HHNKS)[#] | Nieznana | Nieznana | Nieznana |
| **Zaburzenia psychiczne** | | | |
| Bezsenność | Często | 22 (7,7) | |
| **Zaburzenia układu nerwowego** | | | |
| Ból głowy | Bardzo często | 55 (19,4) | 2 (0,7)* |
| Zaburzenie smaku[4] | Bardzo często | 44 (15,5) | 1 (0,4)* |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Zaburzenia oka** | | | |
| Nieostre widzenie | Często | 15 (5,3) | 1 (0,4)* |
| Suchość oczu | Często | 10 (3,5) | |
| **Zaburzenia naczyniowe** | | | |
| Nadciśnienie tętnicze | Często | 27 (9,5) | 13 (4,6) |
| Obrzęk limfatyczny | Często | 16 (5,6) | |
| **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia** | | | |
| Zapalenie płuc[5] | Często | 5 (1,8) | 1 (0,4)* |
| **Zaburzenia żołądka i jelit** | | | |
| Biegunka | Bardzo często | 169 (59,5) | 20 (7.0)* |
| Nudności | Bardzo często | 133 (46,8) | 8 (2.8)* |
| Zapalenie jamy ustnej[6] | Bardzo często | 86 (30,3) | 7 (2.5)* |
| Wymioty | Bardzo często | 81 (28,5) | 2 (0.7)* |
| Ból brzucha | Bardzo często | 50 (17,6) | 4 (1.4)* |
| Niestrawność | Bardzo często | 33 (11,6) | |
| Ból zęba | Często | 13 (4,6) | 1 (0,4)* |
| Zapalenie dziąseł | Często | 11 (3,9) | 1 (0,4)* |
| Ból dziąseł | Często | 9 (3,2) | |
| Zapalenie kącików ust | Często | 8 (2,8) | |
| Zapalenie trzustki | Niezbyt często | 1 (0,4) | 1 (0,4) |
| Zapalenie okrężnicy[#] | Nieznana | Nieznana | Nieznana |
| **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej** | | | |
| Wysypka[7] | Bardzo często | 147 (51,8) | 55 (19,4)* |
| Łysienie | Bardzo często | 58 (20,4) | |
| Świąd | Bardzo często | 53 (18,7) | 2 (0,7)* |
| Suchość skóry[8] | Bardzo często | 53 (18,7) | 1 (0,4)* |
| Rumień[9] | Często | 18 (6,3) | 2 (0,7)* |
| Zapalenie skóry[10] | Często | 10 (3,5) | 2 (0,7)* |
| Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa | Często | 5 (1,8) | |
| Rumień wielopostaciowy | Często | 3 (1,1) | 2 (0,7)* |
| Zespół Stevensa-Johnsona | Niezbyt często | 1 (0,4) | 1 (0,4)* |
| Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS)[#-] | Nieznana | Nieznana | Nieznana |
| Obrzęk naczynioruchowy[#] | Nieznana | Nieznana | Nieznana |
| **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej** | | | |
| Kurcze mięśni | Często | 22 (7,7) | |
| Ból mięśni | Często | 19 (6,7) | 1 (0,4)* |
| Martwica kości szczęki | Często | 16 (5,6) | 5 (1,8)* |
| **Zaburzenia nerek i dróg moczowych** | | | |
| Ostra niewydolność nerek | Często | 16 (5,6) | 5 (1,8) |
| **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania** | | | |
| Zmęczenie[11] | Bardzo często | 123 (43,3) | 16 (5,6)* |
| Zapalenie błon śluzowych | Bardzo często | 56 (19,7) | 6 ( 2,1)* |
| Obrzęki obwodowe | Bardzo często | 47 (16,5) | |
| Gorączka | Bardzo często | 45 (15,8) | 2 (0,7) |
| Suchość błon śluzowych[12] | Bardzo często | 36 (12,7) | 1 (0,4) |
| Obrzęk[13] | Często | 18 (6,3) | |

| **Badania diagnostyczne** | | | |
|---|---|---|---|
| Zmniejszenie masy ciała | Bardzo często | 79 (27,8) | 15 (5,3)* |
| Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi | Bardzo często | 192 (67,6) | 8 (2,8)* |
| Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy | Bardzo często | 151 (53,2) | 34 (12,0) |
| Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej | Bardzo często | 125 (44,0) | 12 (4,2)* |
| Zwiększenie aktywności lipazy | Bardzo często | 121 (42,6) | 20 (7,0) |
| Wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT) | Bardzo często | 63 (22,2) | 2 (0,7) |
| Zmniejszenie stężenia albuminy | Bardzo często | 41 (14,4) | 1 (0,4) |
| Zwiększenie stężenia hemoglobiny glikowanej | Często | 8 ( 2,8) | 0 |

* Nie stwierdzono żadnych działań niepożądanych stopnia 4.
[#] Działania niepożądane zgłaszane w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu. Pochodzą one ze zgłoszeń spontanicznych, dla których nie zawsze możliwe jest wiarygodne ustalenie częstości występowania lub związku przyczynowego z narażeniem na produkt leczniczy.
[1] Zakażenie dróg moczowych: w tym także jeden przypadek posocznicy moczopochodnej
[2] Nadwrażliwość: w tym także alergiczne zapalenie skóry
[3] Kwasica ketonowa: w tym także cukrzycowa kwasica ketonowa (patrz punkt 4.4)
[4] Zaburzenia smaku: w tym także utrata smaku, zmniejszone odczuwanie bodźców smakowych
[5] Zapalenie płuc: w tym także choroba śródmiąższowa płuc
[6] Zapalenie jamy ustnej: w tym także owrzodzenie aftowe i owrzodzenie jamy ustnej
[7] Wysypka: w tym także wysypka grudkowo-plamista, wysypka plamkowa, wysypka uogólniona, wysypka grudkowa, swędząca wysypka
[8] Suchość skóry: w tym także pęknięcia skóry, nadmierne rogowacenie skóry, skóra pergaminowata
[9] Rumień: w tym także rumień uogólniony
[10] Zapalenie skóry: w tym także trądzikopodobne zapalenie skóry
[11] Zmęczenie: w tym także osłabienie psychofizyczne (astenia)
[12] Suchość błon śluzowych: w tym także suchość w jamie ustnej, suchość sromu i pochwy
[13] Obrzęk: w tym także opuchlizna twarzy, obrzęk twarzy, obrzęk powiek

Opis wybranych działań niepożądanych

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

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

Hiperglikemię leczono podając leki przeciwcukrzycowe, patrz punkt 4.4.

*Wysypka*
Incydenty wysypki (w tym wysypki grudkowo-plamistej, plamkowej, uogólnionej, grudkowej i, swędzącej, zapalenia skóry i trądzikopodobnego zapalenia skóry) zgłoszono u 153 (53,9%) pacjentów. Wysypka miała przeważnie nasilenie łagodne lub umiarkowane (stopnia 1. lub 2.)

i odpowiadała na leczenie, a w niektórych przypadkach wysypce towarzyszył świąd i suchość skóry. Wysypkę stopnia 2. i 3. zgłoszono odpowiednio u 13,7% i 20,1% pacjentów, a mediana czasu, jaki upłynął do wystąpienia wysypki po raz pierwszy wyniosła 12 dni (przedział: od 2 dni do 220 dni).

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

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

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

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

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

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinni zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
PL-02 222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl

## 4.9 Przedawkowanie

Objawy

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

Postępowanie

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

# 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

## 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Alpelisyb jest swoistym α inhibitorem kinazy 3-fosfatydyloinozytolu (ang. phosphatidylinositol3kinase, PI3Kα) klasy I. Mutacje typu „nabycia funkcji" (ang. gain-of-function, GOF) w genie kodującym katalityczną podjednostkę α PI3K (PIK3CA) prowadzą do aktywacji szlaku sygnałowego PI3Kα i AKT, transformacji komórkowej oraz powstawania zmian nowotworowych w modelach *in vitro* i *in vivo*.

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

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

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

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

Łącznie 572 pacjentów włączono do dwóch kohort - kohorty osób z rakiem piersi z mutacją PIK3CA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*Pierwotna analiza skuteczności*

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

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

| | **Piqray + fulwestrant (n=169)** | **Placebo + fulwestrant (n=172)** |
|---|---|---|
| **Mediana czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS) (miesiące, 95% CI)** | | |
| Ocena radiologiczna przeprowadzona przez badacza[#] | | |
| Kohorta osób z mutacją PIK3CA (N=341) | 11,0 (7,5 do 14,5) | 5,7 (3,7 do 7,4) |
| Współczynnik ryzyka (95% CI) | 0,65 (0,50 do 0,85) | |
| Wartość p[a] | 0,00065 | |
| Ocena zaślepionej niezależnej komisji weryfikacyjnej*[#] | | |
| Kohorta osób z mutacją PIK3CA (N=173) | 11,1 (7,3 do 16,8) | 3,7 (2,1 do 5,6) |
| Współczynnik ryzyka (95% CI) | 0,48 (0,32 do 0,71) | |
| Wartość p | Nie dotyczy | |

CI (ang. confidence interval) = przedział ufności; N = liczba pacjentów
[a] Wartość p uzyskano w jednostronnym teście log-rank ze stratyfikacją.
[#] Na podstawie kryteriów RECIST 1.1
* Według metody audytu w oparciu o 50% próbek

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

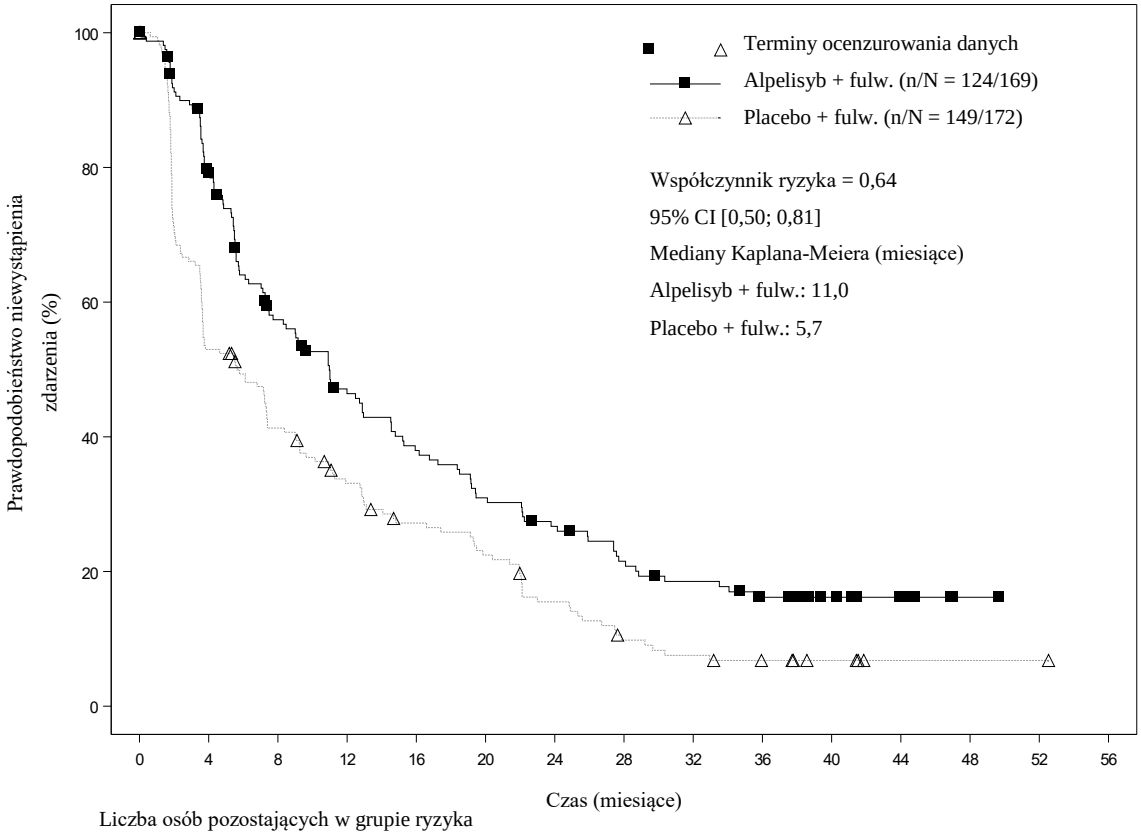
Wśród 20 pacjentów z wcześniejszym leczeniem inhibitorem CDK4/6 współczynnik ryzyka (HR) dla PFS wyniósł 0,48 (95% CI: 0,17; 1,36); mediana PFS wyniosła 1,8 miesiąca (95% CI: 1,7; 3,6) w grupie otrzymującej placebo w skojarzeniu z fulwestrantem i 5,5 miesiąca (95% CI: 1,6; 16,8) w grupie otrzymującej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

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

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

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

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



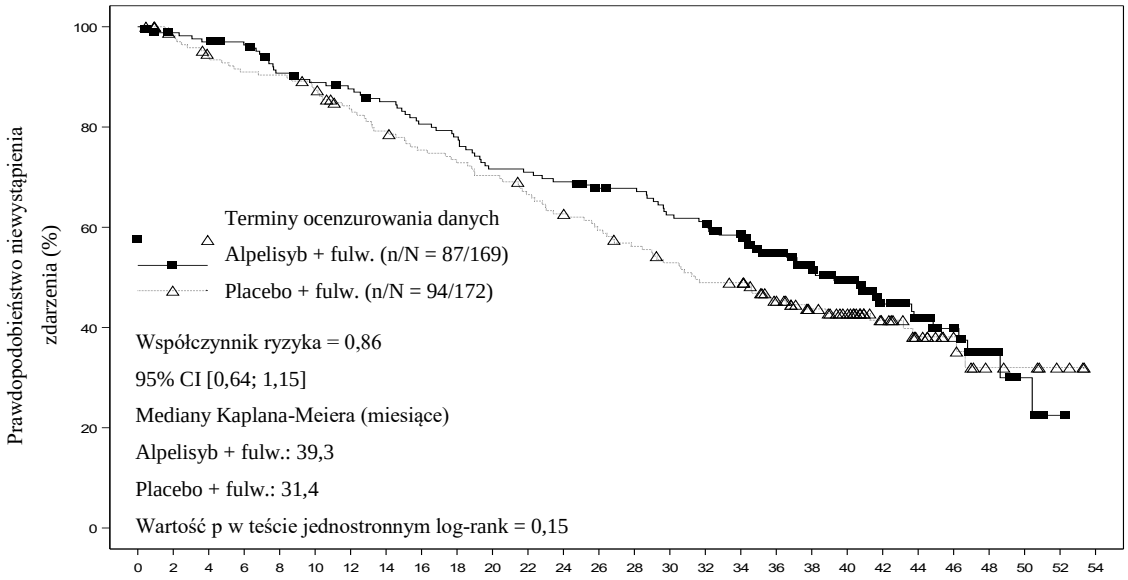

Liczba osób pozostających w grupie ryzyka

| Czas (miesiące) | 0 | 4 | 8 | 12 | 16 | 20 | 24 | 28 | 32 | 36 | 40 | 44 | 48 | 52 | 56 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Alpelisyb + fulw. | 169 | 123 | 85 | 66 | 54 | 44 | 37 | 29 | 24 | 18 | 12 | 6 | 1 | 0 | 0 |
| Placebo + fulw. | 172 | 89 | 67 | 51 | 40 | 33 | 22 | 13 | 10 | 7 | 4 | 1 | 1 | 1 | 0 |

*Ostateczna analiza czasu przeżycia całkowitego*

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

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




| Czas (miesiące) | 0 | 2 | 4 | 6 | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 | 18 | 20 | 22 | 24 | 26 | 28 | 30 | 32 | 34 | 36 | 38 | 40 | 42 | 44 | 46 | 48 | 50 | 52 | 54 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Alpelisyb + fulw. | 169 | 162 | 159 | 156 | 145 | 141 | 138 | 133 | 126 | 122 | 112 | 111 | 108 | 103 | 102 | 94 | 91 | 85 | 68 | 56 | 47 | 35 | 26 | 19 | 9 | 4 | 1 | 0 |
| Placebo + fulw. | 172 | 164 | 155 | 150 | 149 | 143 | 133 | 126 | 119 | 115 | 111 | 104 | 98 | 92 | 86 | 80 | 74 | 73 | 60 | 49 | 42 | 29 | 20 | 13 | 7 | 6 | 3 | 0 |

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

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

*Wcześniejsze stosowanie fulwestrantu w badaniu CBYL719X2102*
Pacjenci, którzy wcześniej stosowali fulwestrant nie zostali włączeni do kluczowego badania. W badaniu I fazy CBYL719X2101 39 pacjentów zgłaszało wcześniejsze stosowane fulwestrantu. Najlepszymi całkowitymi odpowiedziami na leczenie alpelisybem w skojarzeniu z fulwestrantem u 21 pacjentów z mutacjami PIK3CA i chorobą mierzalną w chwili przystąpienia do badania była odpowiedź częściowa u 7 pacjentów, stabilizacja choroby u 11 pacjentów i progresja choroby u 2 pacjentów. Zatem skuteczność tego leczenia u pacjentów wcześniej leczonych fulwestrantem nie została ustalona z powodu ograniczonych danych w tamtym czasie (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

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

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Wchłanianie

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

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

Dystrybucja

Alpelisyb w stopniu umiarkowanym wiąże się z białkami, przy czym wolna frakcja stanowi 10,8% niezależnie od stężenia. Alpelisyb rozkłada się równo między krwinki czerwone a osocze, przy czym średni stosunek stężenia we krwi do stężenia w osoczu wynosi *in vivo* 1,03. Alpelisyb jest substratem ludzkich transporterów usuwających (ang. efflux transporters), dlatego należy spodziewać się, że nie przechodzi przez barierę krew-mózg. Szacuje się, że objętość dystrybucji alpelisybu w stanie stacjonarnym (Vss/F) wynosi 114 litrów (współczynnik zmienności międzyosobniczej CV% = 49%).

Metabolizm

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

Eliminacja

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

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

Liniowość lub nieliniowość

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

Interakcje metaboliczne

*Substraty CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2B6*
W badaniu interakcji międzylekowych, jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek alpelisybu 300 mg z pojedynczą dawką wrażliwych substratów CYP3A4 (midazolam), CYP2C8 (repaglinid), CYP2C9 (warfaryna), CYP2C19 (omeprazol) i CYP2B6 (bupropion) podawane w postaci zmieszanej, wykazały brak klinicznie istotnej interakcji farmakokinetycznej. Dane dotyczące substratu CYP2B6 (bupropion) należy interpretować ostrożnie ze względu na małą wielkość próbki.

U zdrowych osób jednoczesne podawanie substratu CYP2C9 (S-warfaryny) z wielokrotnymi dawkami 300 mg alpelisybu w stanie stacjonarnym zwiększało ekspozycję na S-warfarynę średnio o 34% i 19% odpowiednio dla $AUC_{inf}$ i $C_{max}$ w porównaniu z podawaniem samej S-warfaryny. Oznacza to, że alpelisyb jest łagodnym inhibitorem CYP2C9.

W badaniu interakcji międzylekowych z wrażliwym substratem CYP3A4 i P-gp, ewerolimusem, u pacjentów z zaawansowanymi guzami litymi, AUC wzrosło o 11,2%. Nie należy spodziewać się wystąpienia klinicznie znaczącej zmiany na skutek interakcji międzylekowych z substratami CYP3A4.

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

Interakcje oparte na transporterach

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

Wykazano, że w warunkach *in vitro* alpelisyb wywiera jedynie słabe działanie hamujące wobec wykazujących wszędzie ekspresję transporterów usuwających (P-gp, BCRP, MRP2, BSEP), transporterów substancji rozpuszczonych u wejścia do wątroby (OATP1B1, OATP1B3, OCT1) i transporterów substancji rozpuszczonych w nerkach (OAT1, OCT2, MATE1, MATE2K). Stężenie układowe frakcji niezwiązanej w stanie równowagi (lub stężenie u wejścia do wątroby), zarówno w przypadku dawki terapeutycznej, jak i maksymalnej dawki tolerowanej, jest istotnie niższe od ustalonej eksperymentalnie stałej inhibicji dla frakcji niezwiązanej lub $IC_{50}$, dlatego zahamowanie nie przekłada się na istotność kliniczną. Ze względu na duże stężenia alpelisybu w świetle jelita nie można całkowicie wykluczyć wpływu na P-gp i BCRP w jelicie.

Szczególne grupy pacjentów

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

*Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 18 lat)*
Nie określono farmakokinetyki produktu leczniczego Piqray u dzieci w wieku od 0 do 18 lat. Dane nie

są dostępne.

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

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

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

*Zaburzenia czynności nerek*
Na podstawie wyników analizy farmakokinetyki populacyjnej, w której uwzględniono 117 pacjentów z prawidłową czynnością nerek (eGFR ≥90 ml/min/1,73 $m^2$) / (CLcr ≥90 ml/min), 108 pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR od 60 do <90 ml/min/1,73 $m^2$)/ (CLcr od 60 do <90 ml/min) i 45 pacjentów z umiarkowaymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR od 30 do <60 ml/min/1,73 $m^2$), wykazano że łagodne i umiarkowane zaburzenia czynności nerek nie mają wpływu na poziom ekspozycji na alpelisyb (patrz punkt 4.2).

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

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

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania farmakologiczne dotyczące bezpieczeństwa i toksyczność po podaniu wielokrotnym

Większość obserwowanych działań alpelisybu miała związek z jego aktywnością farmakologiczną jako swoistego wobec p110α inhibitora szlaku PI3K, na przykład wpływ na homeostazę glukozy powodujący wystąpienie hiperglikemii oraz ryzyko wzrostu ciśnienia krwi. Głównymi narządami, których dotyczyły działania niepożądane, były: szpik kostny, tkanka limfatyczna, trzustka oraz niektóre narządy rozrodcze u obu płci. Działania na szpik kostny i tkankę limfatyczną były na ogół odwracalne po zaprzestaniu leczenia. Wpływ na trzustkę i narządy rozrodcze nie był w pełni odwracalny, ale wykazano tendencję do odwracalności zmian. We wstępnych badaniach na szczurach wykryto dowody na zmiany zapalne skóry.

*Badania farmakologiczne dotyczące bezpieczeństwa dla układu sercowo-naczyniowego*
Wykazano zahamowanie czynności kanałów hERG *in vitro* ($IC_{50}$ = 9,4 µM) przy stężeniach ~13-krotnie większych niż narażenie u ludzi po podaniu zalecanej dawki 300 mg/dobę. Nie obserwowano istotnego działania elektrofizjologicznego u psów.

Rakotwórczość i mutagenność

Nie przeprowadzono badań dotyczących działania rakotwórczego.

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

Toksyczny wpływ na rozród

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

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

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

Fototoksyczność

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

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Mannitol
Karboksymetyloskrobia sodowa
Hypromeloza
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

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

## 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

## 6.3 Okres ważności

3 lata.

## 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Bez specjalnych wymagań dotyczących przechowywania tego produktu leczniczego.

## 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Piqray 50 mg i 200 mg tabletki powlekane

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

Piqray 150 mg tabletki powlekane

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

Piqray 200 mg tabletki powlekane

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

## 7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

EU/1/20/1455/001-009

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

27 lipca 2020

## 10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

09/2023

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