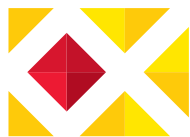


---

# Zvládání nežádoucích účinků

Dobře zvládnutelný  
a reverzibilní  
bezpečnostní profil<sup>1,2</sup>



**PIQRAY<sup>®</sup>**  
**(alpelisib) tablety**

---

**Indikace:**

Přípravek Piqray je indikován v kombinaci s fulvestrantem k léčbě postmenopauzálních žen a mužů, s pozitivním hormonálním receptorem (HR) a negativním receptorem lidského epidermálního růstového faktoru typu 2 (HER2) k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího karcinomu prsu s PIK3CA mutací, s progresí onemocnění po předchozí hormonální terapii v podobě monoterapie.

**CÍLENÁ TERAPIE PRO POSTMENOPAUZÁLNÍ  
ŽENY A MUŽE S HR+/HER2-  
POKROČILÝM KARCINOMEM  
PRSU, S PIK3CA MUTACÍ,  
V KTERÝCH DOŠLO K PROGRESI NA PŘEDCHOZÍ  
HORMONÁLNÍ LÉČBĚ**



**PIQRAY<sup>®</sup>**  
(alpelisib) tablety

**NOVĚ REGISTROVÁN**

**Indikace:**

Přípravek Piqray je indikován v kombinaci s fulvestrantem k léčbě postmenopauzálních žen a mužů, s pozitivním hormonálním receptorem (HR) a negativním receptorem lidského epidermálního růstového faktoru typu 2 (HER2) k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího karcinomu prsu s PIK3CA mutací, s progresí onemocnění po předchozí hormonální terapii v podobě monoterapie.

# Zvládnutelný bezpečnostní profil

## Nežádoucí účinky s výskytem >20 % v celkové populaci<sup>1</sup>

AEs	PIQRAY + fulvestrant (N=284)		Placebo + fulvestrant (N=287)	
	Všechny stupně n (%)	Stupeň 3-4 n (%)	Všechny stupně n (%)	Stupeň 3-4 n (%)
<b>Gastrointestinální poruchy</b>				
Průjem	164 (57,7)	19 (6,7)*	45 (15,7)	1 (0,3)*
Nauzea	127 (44,7)	7 (2,5)*	64 (22,3)	1 (0,3)*
Stomatitida <sup>a</sup>	85 (29,9)	7 (2,5)*	18 (6,3)	0*
Zvracení	77 (27,1)	2 (0,7)*	28 (9,8)	1 (0,3)*
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>				
Únava <sup>b</sup>	120 (42,3)	15 (5,3)*	83 (28,9)	3 (1,0)*
<b>Vyšetření</b>				
Snížení tělesné hmotnosti	76 (26,8)	11 (3,9)*	6 (2,1)	0*
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>				
Hyperglykémie	184 (64,8)	105 (37,0)	29 (10,1)	2 (0,7)*
Snížení chuti k jídlu	101 (35,6)	2 (0,7)*	30 (10,5)	1 (0,3)*
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>				
Vyrážka <sup>c</sup>	147 (51,8)	56 (19,7)*	21 (7,3)	1 (0,3)*

AEs, nežádoucí účinky

\*Nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky stupně 4

<sup>a</sup> Zahrnuje stomatitidu, aftózní vředy a vředy v ústech

<sup>b</sup> Zahrnuje únavu, astenii

<sup>c</sup> Zahrnuje vyrážku, makulopapulózní vyrážku, makulózní vyrážku, generalizovanou vyrážku, papulózní vyrážku, svědicí vyrážku

- ▶ Závažné nežádoucí účinky spojené s léčbou PIQRAY zahrnují hypersenzitivitu (včetně anafylaktické reakce), závažné kožní reakce, hyperglykémii a pneumonitidu<sup>1</sup>
- ▶ Hyperglykémie je očekávatelný „on-target“ účinek PI3K inhibice<sup>1-3</sup>
- ▶ Nežádoucí účinky byly zvládnuty následnou léčbou (97,5 % pacientů), přerušáním léčby (72,2 %) a snížením dávky (58 %)<sup>1,2</sup>
- ▶ Celkem 25 % pacientů užívajících PIQRAY+fulvestrant ukončilo léčbu pro nežádoucí účinky v porovnání s 5 % pacientů léčenými placebem + fulvestrantem<sup>1</sup>

### Nejčastější nežádoucí účinky vedoucí k ukončení léčby v rameni PIQRAY + fulvestrant byly<sup>1</sup>:

Hyperglykémie (6 %) | Vyrážka (3 %) | Průjem (3 %) | Únava (2 %)

## Před zahájením léčby zhodnoťte anamnézu pacienta

### ◆ Diabetes mellitus<sup>1</sup>



**Přípravek PIQRAY může být léčebnou volbou u pacientů s kompenzovaným diabetes mellitus 2. typu\***

Pacienti s diabetes mellitus v anamnéze mohou vyžadovat pečlivou monitoraci a zvýšení dávek antidiabetik.

Bezpečnost přípravku PIQRAY nebyla u pacientů s diabetes mellitus 1. typu a nekompensovaným diabetes mellitus 2. typu stanovena, protože tito pacienti byli vyřazeni z účasti v klinické studii SOLAR-1.

\*Do studie SOLAR-1 mohli být zařazováni pacienti s kompenzovaným diabetes mellitus 2. typu a prediabetem, pokud hodnoty glukózy v plazmě nalačno (FPG) byly  $\leq 140$  mg/dl (7,7 mmol/l) a hladiny glykovaného hemoglobinu (HbA1c) byly  $\leq 6,4$  % (splněna musela být obě kritéria).

### ◆ Závažná hypersenzitivita na PIQRAY nebo na jakoukoli látku v něm obsaženou<sup>1</sup>



Léčba přípravkem PIQRAY je kontraindikována.

### ◆ Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS); toxická epidermální nekrolýza (TEN); multifonní erytém (EM) v anamnéze<sup>1</sup>



Nezahajujte léčbu přípravkem PIQRAY.

### ◆ Renální poškození<sup>1</sup>



**U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce ledvin (ClCr 30 - < 90 ml/min) není doporučena úprava dávkování.**

Vliv závažného renálního poškození (ClCr < 30 ml/min) na farmakokinetiku alpelisibu není znám.

# Před zahájením léčby a v průběhu léčby se seznamte s farmakokinetikou alpelisibu

## ◆ **Eliminace<sup>1</sup>:**

Biologický poločas alpelisibu je 8 až 9 hodin. Střední (%CV) clearance alpelisibu je 9,2 l/h (21 %) při podání po jídle.

## ◆ **Metabolismus<sup>1</sup>**

*In vitro* je alpelisib primárně metabolizován chemickou a enzymatickou hydrolyzou za vzniku metabolitu BZG791 a v menší míře pomocí CYP3A4.

## ◆ **Vliv potravy<sup>1</sup>**

Absorpce alpelisibu je ovlivněna jídlem. Nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly v AUC alpelisibu při užití s jídlem s nízkým obsahem tuku/nízkokalorickým jídlem a při užití s jídlem s vysokým obsahem tuku/vysokokalorickým jídlem. Potenciální příčinou účinku jídla je zvýšení gastrointestinální rozpustnosti pomocí žluči, vylučované v reakci na příjem potravy.

AUC, plocha pod křivkou koncentrace léčiva v krvi (area under the curve);  
CV, variační koeficient (coefficient of variation)

## Před zahájením léčby a v průběhu léčby seznamte pacienty s možnými nežádoucími účinky

- ▶ Poučte pacienty, aby neprodleně hlásili známky a příznaky možných závažných nežádoucích účinků spojených s léčbou přípravkem PIQRAY<sup>1</sup>:

- ▶ Dušnost
- ▶ Flush
- ▶ Vyrážka
- ▶ Horečka
- ▶ Tachykardie



Může se jednat o příznaky **hypersenzitivity**<sup>1</sup>

- ▶ Zvýšená teplota
- ▶ Příznaky podobné chřipce
- ▶ Slizniční léze
- ▶ Postupující kožní vyrážka



Může se jednat o příznaky **závažné kožní reakce**<sup>1</sup>

- ▶ Nadměrná žízeň
- ▶ Častější močení nebo větší množství moči než obvykle
- ▶ Zvýšená chuť k jídlu se snížením tělesné hmotnosti



Může se jednat o příznaky **hyperglykémie**<sup>1</sup>

- ▶ Nové nebo zhoršující se respirační příznaky



Může se jednat o příznaky **pneumonitidy**<sup>1</sup>

- ▶ Poučte pacienty, aby v případě, že se v průběhu léčby přípravkem PIQRAY objeví průjem, informovali lékaře. Doporučte pacientům léčbu antidiaroiiky a zvýšený příjem tekutin.



V případě vzniku **průjmu**<sup>1</sup>

- ▶ Informujte pacienty o tom, že přípravek PIQRAY může způsobit poškození plodu, pokud je užíván těhotnými ženami<sup>1</sup>

Poučte pacientky v reprodukčním věku o tom, že mají během léčby přípravkem PIQRAY a alespoň 1 týden po ukončení léčby používat účinnou antikoncepční metodu.

Poučte pacienty, jejichž sexuální partnerky jsou v reprodukčním věku, že mají během léčby přípravkem PIQRAY a alespoň 1 týden po ukončení léčby při pohlavním styku používat kondom a účinnou antikoncepční metodu.

# Monitorace laboratorních hodnot

- ◆ **Hodnoty FPG a HbA1c jsou jedinými laboratorními hodnotami, které je třeba sledovat u pacientů léčených přípravkem PIQRAY**

## Monitorace hladin FPG/HbA1c<sup>1</sup>

	Před zahájením léčby přípravkem PIQRAY	V průběhu léčby přípravkem PIQRAY	
		První 2 týdny	Po prvních 2 týdnech
FPG*	✓ a	Nejméně 1x týdně	Nejméně 1x/4 týdny a dle klinické potřeby
HbA1c	✓	Každé 3 měsíce	

\*Po zahájení léčby může být také monitorována hladina glukózy v krvi.

- ▶ Upravte optimálně hladinu glukózy v krvi před zahájením léčby.
- ▶ Do studie SOLAR-1 mohli být zařazováni pacienti s kompenzovaným diabetes mellitus 2. typu a prediabetem, pokud hodnoty glukózy v plazmě nalačno (FPG) byly  $\leq 140$  mg/dl (7,7 mmol/l) a hladiny glykovaného hemoglobinu (HbA1c) byly  $\leq 6,4$  % (splněna musela být obě kritéria).

**V případě rozvoje hyperglykémie v průběhu léčby se frekvence monitorování mění – bližší informace viz str. 9 této brožurky.**

# Zvládání vybraných nežádoucích účinků

## Zvládání závažné hypersenzitivity nebo závažné kožní reakce

### ◆ **Závažná hypersenzitivita<sup>1</sup>**

Trvale ukončete léčbu přípravkem PIQRAY

### ◆ **Závažná kožní reakce<sup>1</sup>**

Pokud se objeví známky nebo příznaky závažné kožní reakce, přerušte podávání přípravku PIQRAY, dokud se neurčí etiologie kožní reakce. Doporučuje se zvážit konzultaci s dermatologem.

## Úprava dávkování při závažné kožní reakci<sup>1</sup>

SJS, TEN, nebo EM*	Doporučení
Potvrzeno	<ul style="list-style-type: none"><li>▶ Trvale ukončete léčbu přípravkem PIQRAY</li><li>▶ U pacientů s předchozí závažnou kožní reakcí v průběhu léčby přípravkem PIQRAY již znovu nezačínáte léčbu tímto přípravkem</li></ul>
Nepotvrzeno	<ul style="list-style-type: none"><li>▶ Může být nutná úprava dávky přípravku PIQRAY, léčba topickými kortikoidy nebo perorálními antihistaminiky (viz úprava dávkování a léčba při výskytu vyrážky na str. 11)</li></ul>

\*SJS, Stevensův-Johnsonův syndrom; TEN, toxická epidermální nekrolýza; EM, multiformní erytém

**Příznaky závažné hypersenzitivity nebo závažné kožní reakce viz. str. 6 této brožurky.**



# Postup pro zvládnání hyperglykémie

Pacienti mají být poučeni o změnách životního stylu, které mohou snížit hyperglykémii. Měla by být zvažena konzultace s lékařem se zkušenostmi s léčbou hyperglykémie.

## Úprava dávkování a postup pro zvládnání hyperglykémie <sup>1</sup>

FPG*	1 Počáteční doporučení	2 Další postup a monitorace
<b>Stupeň 1</b> FPG >ULN-160 mg/dl nebo FPG >ULN-8,9 mmol/l	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Není nutná úprava dávky přípravku PIQRAY</li> <li>▶ Zahajte léčbu nebo zvyšte dávku antidiabetik<sup>a</sup></li> </ul>	
<b>Stupeň 2</b> FPG >160-250 mg/dl nebo FPG >8,9-13,9 mmol/l	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Není nutná úprava dávky přípravku PIQRAY</li> <li>▶ Zahajte léčbu nebo zvyšte dávku antidiabetik<sup>a</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ <b>Pokud hodnoty FPG neklesnou pod ≤160 mg/dl během 21 dní</b> při vhodné perorální antidiabetické léčbě, snižte dávku přípravku PIQRAY o jeden stupeň a dodržujte doporučení specifická pro danou hodnotu FPG</li> </ul>
<b>Stupeň 3</b> FPG >250-500 mg/dl nebo FPG >13,9-27,8 mmol/l	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Přerušete léčbu přípravkem PIQRAY</li> <li>▶ Zahajte léčbu nebo zvyšte dávku antidiabetik<sup>a</sup> a zvažte přidání dalšího antidiabetického přípravku<sup>b</sup> na 1-2 dny, dokud se hyperglykémie neupraví</li> <li>▶ Zajistěte intravenózní hydrataci a zvažte vhodnou léčbu (např. úpravu elektrolytové nerovnováhy / ketoacidózy / hyperosmolární poruchy)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ <b>Pokud hodnoty FPG klesnou pod ≤160 mg/dl během 3 až 5 dní</b> při vhodné perorální antidiabetické léčbě, pokračujte v léčbě přípravkem PIQRAY v dávce snížené o jeden stupeň</li> <li>▶ <b>Pokud hodnoty FPG neklesnou pod ≤160 mg/dl během 3 až 5 dní</b> při vhodné perorální antidiabetické léčbě, je doporučena konzultace s lékařem se zkušenostmi s léčbou hyperglykémie</li> <li>▶ <b>Pokud hodnoty FPG neklesnou pod ≤160 mg/dl během 21 dní</b> po vhodné perorální antidiabetické léčbě<sup>a</sup>, trvale ukončete léčbu přípravkem PIQRAY</li> </ul>
<b>Stupeň 4</b> FPG >500 mg/dl nebo FPG ≥27,8 mmol/l	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Přerušete léčbu přípravkem PIQRAY</li> <li>▶ Zahajte léčbu nebo zvyšte dávku antidiabetik<sup>a</sup> (zajistěte intravenózní hydrataci a zvažte vhodnou léčbu [např. úpravu elektrolytové nerovnováhy / ketoacidózy / hyperosmolární poruchy])</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Znovu zkontrolujte hodnoty FPG během 24 hodin a dle klinické indikace</li> <li>▶ <b>Pokud hodnota FPG klesne pod ≤500 mg/dl</b>, dodržujte doporučení specifická pro stupeň 3.</li> <li>▶ <b>Pokud se potvrdí hodnota FPG &gt;500 mg/dl</b>, trvale ukončete léčbu přípravkem PIQRAY</li> </ul>

CTCAE = Všeobecná terminologická kritéria pro nežádoucí účinky (Common Terminology Criteria for Adverse Events). \*FPG= Glukóza v plazmě na lačno (Fasting Plasma Glucose); FPG/hladiny glukózy v krvi/stupně odpovídají klasifikaci hyperglykémie dle CTCAE verze 4.03. ULN= horní limit normálních hodnot. <sup>a</sup>Léčba má být zahájena vhodnými antidiabetickými léčivými přípravky, včetně metforminu a inzulínových senzitizerů (jako thiazolidindiony) a dávkování a doporučení pro titrování dávky má být stanoveno na základě doporučení v příslušných Souhrnech údajů o přípravku nebo místních doporučeních pro léčbu diabetu. V klinické studii SOLAR-1 bylo doporučeno užívání metforminu v následujícím schématu: Léčba metforminem má být zahájena dávkou 500 mg jednou denně. Na základě snášenlivosti může být dávka metforminu navýšena na 500 mg dvakrát denně, pak lze dávku navýšit na 500 mg užívaných při snídani a 1000 mg užívaných s večerním jídlem, a dále lze v případě potřeby ještě navýšit dávku na 1000 mg dvakrát denně. <sup>b</sup>Jak bylo doporučeno v klinické studii SOLAR-1, inzulín může být podáván po dobu 1-2 dní, dokud hyperglykémie nevyzmizí. Nicméně ve většině případů hyperglykémie vyvolané alpelisibem nebude podání inzulínu nutné, vzhledem ke krátkému biologickému poločasu alpelisibu a předpokladu, že se hladiny glukózy po přerušení léčby přípravkem PIQRAY normalizují.



**PIQRAY**<sup>®</sup>  
(alpelisib) tablety

## ◆ **Hyperglykémie byla obecně dobře zvládnutelná a reverzibilní<sup>1</sup>**

**Medián času do prvního výskytu hyperglykémie** stupně  $\geq 2$  (FPG 160-250 mg/dl) byl 15 dní (rozmezí 5-517 dní).

### **Zvládnání hyperglykémie ve studii SOLAR-1**

Ve studii SOLAR-1 bylo 87 % (163/187) pacientů s hyperglykemií léčeno antidiabetiky.

- ▶ Většina pacientů (76 %, 142/187) užívala metformin samostatně nebo v kombinaci s jinými antidiabetiky\*
- ▶ Hyperglykémie vedla k trvalému ukončení léčby přípravkem PIQRAY u 6 % pacientů užívajících PIQRAY + fulvestrant

**Medián času do zlepšení** prvního výskytu hyperglykémie alespoň o 1 stupeň byl 8 dní (95% CI: 8-10 dní).

- ▶ U všech pacientů se zvýšenými hladinami FPG, kteří po ukončení léčby přípravkem PIQRAY pokračovali v léčbě fulvestrantem, došlo k návratu hladin FPG na výchozí hodnotu.

## ◆ **Frekvence monitorování v případě hyperglykémie<sup>1</sup>**

	Pokud se u pacienta objeví hyperglykémie	V průběhu léčby antidiabetiky	
		Prvních 8 týdnů	Po prvních 8 týdnech
<b>Monitorování glukózy v krvi a/nebo FPG</b>	Podle klinické potřeby a alespoň 2x týdně, dokud hladiny glukózy v krvi nebo FPG neklesnou na normální úroveň	Nejméně 1x týdně	Každé 2 týdny a dle klinické potřeby

Měla by být zvážena konzultace s lékařem se zkušenostmi s léčbou hyperglykémie a pacienti by měli být poučeni o změnách životního stylu.

\*Maximální dávka meforminu povolená ve studii SOLAR-1 byla 2000 mg/den

# Postup pro zvládnutí vyrážky

## ◆ Ve studii SOLAR-1<sup>1</sup>

- ▶ Většinou byla vyrážka mírného až středního stupně (stupeň 1 nebo 2) a odpovídala na léčbu. U pacientů s vyrážkou stupně 2 nebo 3 byl medián času do prvního výskytu 12 dní (rozmezí: 2-220 dní). K vymizení alespoň jednoho případu vyrážky došlo u většiny pacientů (92 %, 141 ze 153 pacientů)

## Úprava dávkování a postup pro zvládnutí vyrážky<sup>1</sup>

Stupeň <sup>†</sup>	Doporučení <sup>‡</sup>
<b>Stupeň 1</b> (<10 % povrchu těla (BSA) s aktivním postižením kůže)	<ul style="list-style-type: none"><li>▶ Není nutná úprava dávky přípravku PIQRAY</li><li>▶ Zahajte léčbu topickými kortikosteroidy</li><li>▶ Zvažte přidání perorálních antihistaminik ke zvládnutí příznaků</li></ul>
<b>Stupeň 2</b> (10-30 % BSA s aktivním postižením kůže)	<ul style="list-style-type: none"><li>▶ Není nutná úprava dávky přípravku PIQRAY</li><li>▶ Zahajte léčbu nebo zvýšte dávku topických kortikosteroidů a perorálních antihistaminik</li><li>▶ Zvažte léčbu nízkými dávkami perorálních kortikosteroidů</li></ul>
<b>Stupeň 3</b> (např. závažná vyrážka, která neodpovídá na léčbu)  (>30 % BSA s aktivním postižením kůže)	<ul style="list-style-type: none"><li>▶ Přerušete léčbu přípravkem PIQRAY, dokud se vyrážka neupraví na stupeň ≤1</li><li>▶ Zahajte léčbu nebo zvýšte dávku topických/systemových kortikosteroidů a perorálních antihistaminik</li><li>▶ Jakmile dojde k úpravě na stupeň ≤1, obnovte léčbu přípravkem PIQRAY dávkou stejnou jako před prvním objevením vyrážky, v případě druhého výskytu dávku snižte o jeden stupeň</li></ul>
<b>Stupeň 4</b> (např. závažné bulózní, puchýřovité nebo exfoliační postižení kůže)  (jakékoli % BSA spojené s rozsáhlou superinfekcí s indikovanými intravenózními antibiotiky, život ohrožující následky)	<ul style="list-style-type: none"><li>▶ Trvale ukončete léčbu přípravkem PIQRAY</li></ul>

\* Klasifikace dle CTCAE Verze 5.0

† Při výskytu vyrážky jakéhokoli stupně, je třeba vždy zvážit konzultaci s dermatologem.

‡ Na základě studie SOLAR-1 může vést profylaktické podání antihistaminik ke snížení incidence a závažnosti vyrážky.

# Postup pro zvládnání pneumonitidy

## ◆ Ve studii SOLAR-1<sup>1</sup>

U pacientů léčených přípravkem PIQRAY byly hlášeny závažné případy pneumonitidy, včetně akutní intersticiální pneumonitidy a intersticiálního plicního onemocnění.

## ◆ Známky a příznaky<sup>1</sup>

Zvažte diagnózu neinfekční pneumonitidy u pacientů, kteří vykazují nespecifické respirační známky a příznaky jako:

- ▶ Hypoxie
- ▶ Kašel
- ▶ Dušnost
- ▶ Intersticiální infiltráty při radiologickém vyšetření
- ▶ Vyloučení infekční, nádorové nebo jiné příčiny pomocí vhodných vyšetření

## Úprava dávkování při pneumonitidě<sup>1</sup>

Stav pneumonitidy	Doporučení
Pacienti s novými nebo zhoršujícími se respiračními příznaky nebo pacienti s podezřením na rozvoj pneumonitidy	Okamžitě přerušete léčbu přípravkem PIQRAY a proveďte vyšetření s ohledem na pneumonitidu
Pacienti s potvrzenou pneumonitidou	Trvale ukončete léčbu přípravkem PIQRAY

# Postup pro zvládnání průjmu

Pacienti mají být léčeni podle místních standardních postupů, včetně sledování hodnot elektrolytů, podávání antiemetik a antidiaroid a/nebo doplňování tekutin a elektrolytů dle klinické indikace.<sup>1</sup>

## ◆ Ve studii SOLAR-1<sup>1</sup>

- ▶ Průjem stupně 2 a 3 byl hlášen u 18,3 % a 6,7 % pacientů. Nebyly hlášeny žádné případy průjmu stupně 4.
- ▶ U pacientů s průjmem stupně 2 nebo 3 (n=71) byl medián času do rozvoje nežádoucího účinku 46 dní (rozmezí 1-442 dní).

## Úprava dávkování a postup pro zvládnání průjmu<sup>1</sup>

Stupeň*	Doporučení
<b>Stupeň 1</b>	Není nutná úprava dávky přípravku PIQRAY. Zahajte vhodnou léčbu a monitorujte stav dle klinické potřeby.
<b>Stupeň 2</b>	Zahajte nebo zintenzivněte vhodnou léčbu a monitorujte stav dle klinické potřeby. Přerušete léčbu přípravkem PIQRAY, dokud se stav neupraví na stupeň ≤1, a poté obnovte léčbu přípravkem PIQRAY ve stejné dávce.
<b>Stupeň 3 a 4</b>	Zahajte nebo zintenzivněte vhodnou léčbu a monitorujte stav dle klinické potřeby. Přerušete léčbu přípravkem PIQRAY, dokud se stav neupraví na stupeň ≤1, a poté obnovte léčbu přípravkem PIQRAY v dávce nižší o jeden stupeň.

\* Klasifikace dle CTCAE Verze 5.0

- ▶ Ze 164 pacientů, u kterých se objevil průjem, bylo k léčbě symptomů nutné podání antidiaroid u 63,4 % (104/164).

# Postup pro zvládání dalších toxicit

## Úprava dávkování a postup pro zvládání dalších toxicit<sup>1</sup>

Stupeň*	Doporučení
<b>Stupeň 1 nebo 2</b>	Není nutná úprava dávky přípravku PIQRAY. Zahajte vhodnou léčbu a monitorujte situaci dle klinické potřeby <sup>a</sup> .
<b>Stupeň 3</b>	Přerušte léčbu přípravkem PIQRAY, dokud nedojde ke zlepšení na stupeň ≤1, potom znovu zahajte léčbu následující nižší dávkou.
<b>Stupeň 4</b>	Trvale ukončete léčbu přípravkem PIQRAY.

\* Klasifikace dle CTCAE Verze 5.0

<sup>a</sup> Při pankreatitidě stupně 2 nebo 3, přerušte léčbu přípravkem PIQRAY, dokud nedojde ke zlepšení na stupeň ≤1, potom znovu zahajte léčbu následující nižší dávkou. Je povoleno pouze jedno snížení dávky. Pokud se toxicita objeví znovu, trvale ukončete léčbu přípravkem PIQRAY.

# Zkrácená informace

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz SPC bod 4.8.

## Piqray® potahované tablety

**Složení:** *Léčivá látka:* alpelisibum. **Indikace:** Přípravek Piqray je indikován v kombinaci s fulvestrantem k léčbě postmenopauzálních žen a mužů, s pozitivním hormonálním receptorem (HR) a negativním receptorem lidského epidermálního růstového faktoru typu 2 (HER2) k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího karcinomu prsu s PIK3CA mutací, s progresí onemocnění po předchozí hormonální terapii v podobě monoterapie. **Dávkování:** Doporučená dávka je 300 mg alpelisibu (2x 150 mg potahované tablety) jednou denně kontinuálně. Přípravek Piqray se má užívat okamžitě po jídle, v přibližně stejnou dobu každý den. Maximální doporučená denní dávka přípravku Piqray je 300 mg. Pokud dojde k vynechání dávky přípravku Piqray, lze ji užít okamžitě po jídle do 9 hodin od doby obvyklého podání. Po více než 9 hodinách má být dávka pro daný den vynechána. Následující den se přípravek Piqray užije v obvyklém čase. Pokud pacient po užití dávky přípravku Piqray zvrací, nemá v ten den užít další dávku a má pokračovat v obvyklém dávkovacím schématu následující den v obvyklou dobu. Přípravek Piqray má být užíván v kombinaci s fulvestrantem. Doporučená dávka fulvestrantu je 500 mg intramuskulárně v den 1, 15 a 29 a poté jednou měsíčně. Přečtěte si prosím Souhrn údajů o přípravku pro fulvestrant. Léčba má pokračovat, dokud je pozorován klinický přínos nebo dokud nenastane nepřijatelná toxicita. Pro zlepšení snášenlivosti mohou být nezbytné úpravy dávky. \*U pacientů s diabetem má vždy proběhnout konzultace s diabetologem nebo lékařem se zkušenostmi s léčbou hyperglykemie.\* **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění/opatření:** Léčba přípravkem Piqray má být trvale ukončena a nemá být znovu zahájena u pacientů se závažnými hypersenzitivními reakcemi. Ve spojitosti s alpelisibem byly hlášeny případy závažných kožních reakcí. Léčba přípravkem Piqray nemá být zahájena u pacientů, kteří mají závažné kožní reakce v anamnéze. Pokud se během léčby přípravkem Piqray objeví známky nebo symptomy, ukazující na závažné kožní reakce, je nutné léčbu přerušit, dokud není stanovena etiologie reakce. Pokud jsou potvrzeny závažné kožní reakce, má být léčba přípravkem Piqray trvale ukončena. U pacientů léčených přípravkem Piqray byly hlášeny případy závažné hyperglykemie, včetně ketoacidózy. Doporučuje se v průběhu prvních 4 týdnů a zvláště v průběhu prvních 2 týdnů vlastní sledování pacientem (selfmonitoring), pokud je klinicky indikované. U pacientů, kteří mají nové nebo zhoršující se respirační příznaky nebo je u nich podezření na vznik pneumonitidy, má být léčba přípravkem Piqray ihned přerušena a pacienti mají být vyšetřeni s ohledem na pneumonitidu. U všech pacientů s potvrzenou pneumonitidou má být léčba přípravkem Piqray trvale ukončena. Během léčby přípravkem Piqray byly hlášeny těžké průjmy a závažné následky jako je dehydratace a akutní selhání ledvin, které byly vhodnou terapií zvládnuty. Dle závažnosti průjmu může být nutné přerušit léčbu přípravkem Piqray, snížit dávku, nebo ukončit léčbu. Pacienti mají být poučeni, aby užívali léky proti průjmu, zvýšili příjem tekutin a informovali svého lékaře, pokud se u nich během léčby přípravkem Piqray průjem vyskytne. Je třeba opatrnosti při souběžném nebo následném užívání přípravku Piqray a bisfosfonátů nebo denosumabu. Léčba přípravkem Piqray nemá být zahájena u pacientů s trvající osteonekrózou čelisti při předchozí či současné léčbě bisfosfonáty/denosumabem. Pacienti mají být upozorněni, aby během léčby přípravkem Piqray neprodleně nahlásili jakékoli nové nebo zhoršující se komplikace v dutině ústní (jako je uvolňování zubů, bolest nebo otok, nehojící se afty nebo hnisavé projevy). **Interakce:** Při současném podávání inhibitoru BCRP (např. eltrombopag, lapatinib, pantoprazol) se doporučuje opatrnost a sledování toxicity. Alpelisib lze užívat společně s látkami snižujícími tvorbu kyseliny, pokud je alpelisib užíván ihned po jídle. Doporučuje se opatrnost, pokud je přípravek Piqray užíván v kombinaci se substráty CYP3A4, které také mají delší na čas závislý inhibiční a indukční potenciál na CYP3A4, který ovlivňuje jejich vlastní metabolismus (např. rifampicin, ribociclib, encorafenib). Hodnocení *in vitro* ukázala, že farmakologická aktivita substrátů CYP2C9 s úzkým terapeutickým indexem jako je warfarin může být snížena indukčními účinky alpelisibu na CYP2C9. Citlivé substráty CYP2B6 (např. bupropion) nebo substráty CYP2B6 s úzkým terapeutickým oknem mají být v kombinaci s přípravkem Piqray používány s opatrností, jelikož alpelisib může snižovat klinickou účinnost takovýchto léčivých přípravků. **Těhotenství a kojení:** Těhotné ženy, nebo ženy, které mohou otěhotnět nebo kojí, nemají přípravek užívat. Ženy v reprodukčním věku mají být poučeny, že studie na zvířatech a mechanismus účinku ukázaly, že alpelisib může poškodit vývíjející se plod. Ženy v reprodukčním věku mají během léčby přípravkem Piqray a alespoň 1 týden po ukončení léčby používat účinnou antikoncepční metodu (např. dvoubariérová metoda) a má jim být před zahájením léčby přípravkem Piqray proveden těhotenský test. Mužští pacienti, jejichž sexuální partnerky jsou těhotné nebo mohou otěhotnět, mají během léčby přípravkem Piqray a alespoň 1 týden po ukončení léčby při pohlavním styku používat kondom. Vzhledem k možnosti vzniku závažných nežádoucích účinků u kojeneho dítěte, se doporučuje, aby ženy během léčby a alespoň 1 týden po poslední dávce přípravku Piqray nekojily. **Vliv na řízení vozidel a obsluhu strojů:** Přípravek Piqray má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti mají být poučeni, aby byli opatrní, pokud při řízení nebo obsluze strojů pocítí příznaky únavy nebo rozmazané vidění vlivem léčby přípravkem Piqray. **Nežádoucí účinky:** *Velmi časté:* infekce močových cest, anemie, snížený počet lymfocytů, snížený počet trombocytů, zvýšená koncentrace glukózy v plazmě, snížená koncentrace glukózy v plazmě, snížená chuť k jídlu, hypokalemie, hypokalcemie, snížený hořčík, bolest hlavy, dysgeuzie, průjem, nauzea, stomatitida, zvracení, abdominální bolest, dyspepsie, vyrážka, alopecie, pruritus, suchá kůže, únava, zánět sliznice, periferní edém, pyrexie, suchá sliznice, snížení hmotnosti, zvýšený kreatinin v krvi, zvýšená gamaglutamyltransferáza, zvýšená alaninaminotransferáza, zvýšená lipáza, prodloužený aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT), snížený albumin. *Časté:* hypersenzitivita, dehydratace, insomnie, rozmazané vidění, suché oko, hypertenze, lymfedém, pneumonitida, bolest zubů, gingivitida, bolest dásní, cheilitida, erytém, dermatitida, syndrom palmo-plantární erytrodysestezie, multifonní erytém, svalové křeče, myalgie, osteonekróza čelisti, akutní poškození ledvin, edém, zvýšený glykovaný hemoglobin. *Další nežádoucí účinky - viz úplná informace o přípravku.* **Podmínky uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** 150 mg potahované tablety, 50+200 mg potahované tablety, 200 mg potahované tablety. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. číslo:** EU/1/20/1455/001, EU/1/20/1455/004, EU/1/20/1455/007. **Datum registrace:** 27.7.2020. **Datum poslední revize textu SPC:** 21.5.2021. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irsko. *Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, úhrada přípravku dosud nebyla stanovena.*

**Reference:** 1. SPC přípravku Piqray, datum revize textu: 21.5.2021. 2. André F, Ciruelos E, Rubovszky G et al. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2019; 380 (20):1929-1940. 3. Goncalves MD, Hopkins BD, Cantley LC. Phosphatidylinositol 3-kinase, growth disorders, and cancer. *N Engl J Med.* 2018; 379 (21):2052-2062.



Novartis s.r.o., Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4, tel.: +420 225 775 111, [info.cz@novartis.com](mailto:info.cz@novartis.com), [www.novartis.cz](http://www.novartis.cz)