

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Riqray 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Riqray 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Riqray 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Riqray 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 50 mg αλπελισίμη.

Riqray 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg αλπελισίμη.

Riqray 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 200 mg αλπελισίμη.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Riqray 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ανοιχτό ροζ, στρογγυλό, κυρτό επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με λοξοτομημένα άκρα και τυπωμένο “L7” στην μία πλευρά και “NVR” στην άλλη πλευρά. Διάμετρος περίπου: 7,2 mm.

Riqray 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ωχρό κόκκινο, ωοειδές, κυρτό επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με λοξοτομημένα άκρα και τυπωμένο “UL7” στην μία πλευρά και “NVR” στην άλλη πλευρά. Μέγεθος περίπου: 14,2 mm (μήκος), 5,7 mm (πλάτος).

Riqray 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ανοιχτό κόκκινο, ωοειδές, κυρτό επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με λοξοτομημένα άκρα και τυπωμένο “YL7” στην μία πλευρά και “NVR” στην άλλη πλευρά. Μέγεθος περίπου: 16,2 mm (μήκος), 6,5 mm (πλάτος).

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Piqray ενδείκνυται σε συνδυασμό με φουλβεστράντη για τη θεραπεία μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών και ανδρών με θετικό σε ορμονικό υποδοχέα (HR), αρνητικό σε υποδοχέα ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα 2 (HER2) τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού με μετάλλαξη PIK3CA μετά την εξέλιξη της νόσου μετά από ενδοκρινική θεραπεία ως μονοθεραπεία (βλ. παράγραφο 5.1).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη της θεραπείας με Piqray πρέπει να γίνεται από ιατρό με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών θεραπειών.

Οι ασθενείς με θετικό σε ορμονικό υποδοχέα (HR) αρνητικό σε υποδοχέα ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα 2 (HER2) προχωρημένο καρκίνο του μαστού πρέπει να επιλέγονται για τη θεραπεία με Piqray με βάση την παρουσία της μετάλλαξης PIK3CA στον όγκο ή στα δείγματα πλάσματος με τη χρήση έγκυρης εξέτασης. Αν δεν εντοπιστεί μετάλλαξη σε δείγμα πλάσματος, πρέπει να εξετάζεται ο ιστός του όγκου εφόσον είναι διαθέσιμος.

#### Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 300 mg αλπελισίμη (2x 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία) που λαμβάνεται άπαξ ημερησίως σε συνεχιζόμενη βάση. Το Piqray πρέπει να λαμβάνεται αμέσως μετά από το φαγητό, περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα (βλέπε παράγραφο 5.2). Η μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση Piqray είναι 300 mg.

Αν παραληφθεί μια δόση Piqray, μπορεί να ληφθεί αμέσως μετά το φαγητό και εντός 9 ωρών μετά την ώρα που χορηγείται συνήθως. Μετά από περισσότερες από 9 ώρες, η δόση πρέπει να παραλείπεται για εκείνη την ημέρα. Την επόμενη ημέρα το Piqray πρέπει να λαμβάνεται τη συνηθισμένη ώρα. Αν ο ασθενής κάνει εμετό μετά τη λήψη της δόσης του Piqray, ο ασθενής δεν πρέπει να λαμβάνει επιπρόσθετη δόση εκείνη την ημέρα και πρέπει να συνεχίζει το σύνηθες δοσολογικό σχήμα την επόμενη ημέρα τη συνηθισμένη ώρα.

Το Piqray πρέπει να συγχωρηγείται με φουλβεστράντη. Η συνιστώμενη δόση φουλβεστράντης είναι 500 mg που χορηγούνται ενδομυϊκά στις ημέρες 1, 15 και 29 και μία φορά μηνιαίως εφεξής. Παρακαλείσθε να συμβουλευέστε τις πλήρεις συνταγογραφικές πληροφορίες για την φουλβεστράντη.

Η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται για όσο χρονικό διάστημα παρατηρείται κλινικό όφελος ή μέχρι να παρουσιαστεί μη αποδεκτή τοξικότητα. Μπορεί να χρειαστούν τροποποιήσεις δόσης για την βελτίωση της ανεκτικότητας.

### Τροποποιήσεις δόσης

Για τη διαχείριση των σοβαρών ή μη ανεκτών ανεπιθύμητων ενεργειών (ADR) μπορεί να χρειαστεί προσωρινή διακοπή δόσης, μείωση ή/και οριστική διακοπή του Piqray. Αν χρειαστεί μείωση της δόσης, οι κατευθυντήριες οδηγίες μείωσης δόσης για τις ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου παρατίθενται στον Πίνακα 1. Συνιστάται μέγιστος αριθμός 2 μειώσεων δόσης μετά τις οποίες ο ασθενής θα πρέπει να διακόπτει οριστικά την θεραπεία με Piqray. Η μείωση της δόσης πρέπει να βασίζεται στην χειρότερη προηγούμενη τοξικότητα.

**Πίνακας 1 Κατευθυντήριες οδηγίες συνιστώμενης μείωσης δόσης για τις ανεπιθύμητες ενέργειες του Piqray<sup>1</sup>**

Επίπεδο δόσης Piqray	Δόση και σχήμα	Αριθμός και περιεκτικότητα δισκίων
Δόση έναρξης	300 mg/ημέρα συνεχόμενα	2x 150 mg δισκία
Πρώτη μείωση δόσης	250 mg/ημέρα συνεχόμενα	1x 200 mg δισκίο και 1x 50 mg δισκίο
Δεύτερη μείωση δόσης	200 mg/ημέρα συνεχόμενα	1x 200 mg δισκίο

<sup>1</sup> Μόνο μία μείωση δόσης επιτρέπεται για την παγκρεατίτιδα.

Οι Πίνακες 2-5 συνοψίζουν τις συστάσεις για προσωρινή διακοπή ή μείωση δόσης ή οριστική διακοπή του Piqray για τη διαχείριση συγκεκριμένων Ανεπιθύμητων Ενεργειών. Η κλινική κρίση του θεράποντος ιατρού, συμπεριλαμβανομένων των εργαστηριακών τιμών αν κριθεί απαραίτητο, πρέπει να καθοδηγεί το σχέδιο διαχείρισης κάθε ασθενούς με βάση την ατομική αξιολόγηση οφέλους/κινδύνου για την θεραπεία με Piqray.

### Υπεργλυκαιμία

Η διαβούλευση με έναν επαγγελματία υγείας που έχει εμπειρία στην αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπόψη και συνιστάται για ασθενείς που είναι προ-διαβητικοί ή εκείνους με γλυκόζη νηστείας (FG) >250 mg/dl ή 13,9 mmol/l, δείκτη μάζας σώματος (BMI) ≥30 ή ηλικία ≥75 ετών.

Η διαβούλευση με διαβητολόγο ή επαγγελματία υγείας με εμπειρία στην αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας πρέπει να γίνεται πάντοτε για ασθενείς με διαβήτη.

**Πίνακας 2 Τροποποίηση δόσης και διαχείριση της υπεργλυκαιμίας<sup>1</sup>**

Τιμές γλυκόζης νηστείας (FG) <sup>1</sup>	Σύσταση
<b>Η τροποποίηση της δόσης και ο χειρισμός πρέπει να βασίζονται μόνο στις τιμές γλυκόζης νηστείας (στο πλάσμα/αίμα).</b>	
>ULN-160 mg/dl ή >ULN-8,9 mmol/l	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Piqray. Ξεκινήστε ή ενισχύστε την από του στόματος αντιδιαβητική θεραπεία <sup>2</sup> .
>160-250 mg/dl ή >8,9-13,9 mmol/l	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Piqray. Ξεκινήστε ή ενισχύστε την από του στόματος αντιδιαβητική θεραπεία <sup>2</sup> . Αν η FG δεν μειωθεί σε ≤160 mg/dl ή 8,9 mmol/l εντός 21 ημερών με την κατάλληλη από του στόματος αντιδιαβητική θεραπεία <sup>2,3</sup> , μειώστε τη δόση του Piqray κατά 1 επίπεδο δόσης και ακολουθήστε τις ειδικές για την τιμή της FG συστάσεις.

<p>&gt;250-500 mg/dl ή &gt;13,9-27,8 mmol/l</p>	<p>Διακόψτε το Piqray. Ξεκινήστε ή ενισχύστε την από του στόματος αντιδιαβητική θεραπεία<sup>2</sup> και εξετάστε το ενδεχόμενο επιπρόσθετων αντιδιαβητικών φαρμακευτικών προϊόντων όπως η ινσουλίνη<sup>3</sup> για 1-2 ημέρες μέχρι να υποχωρήσει η υπεργλυκαιμία όπως ενδείκνυται κλινικά. Χορηγείστε ενδοφλέβια ενυδάτωση και εξετάστε το ενδεχόμενο της ενδεικνυόμενης θεραπείας (π.χ. παρέμβαση για διαταραχές ηλεκτρολυτών/ κετοξέωσης/ υπερώσμωσης). Αν η FG μειωθεί σε ≤160 mg/dl ή 8,9 mmol/l εντός 3 ως 5 ημερών υπό την ενδεικνυόμενη αντιδιαβητική θεραπεία, ξαναρχίστε το Piqray στο επόμενο κατώτερο επίπεδο δόσης. Αν η FG δεν μειωθεί σε ≤160 mg/dl ή 8,9 mmol/l εντός 3 ως 5 ημερών υπό την ενδεικνυόμενη αντιδιαβητική θεραπεία, συνιστάται η παροχή συμβουλών από επαγγελματία υγείας με πείρα στην θεραπεία της υπεργλυκαιμίας. Αν η FG δεν μειωθεί σε ≤160 mg/dl ή 8,9 mmol/l εντός 21 ημερών μετά την ενδεικνυόμενη αντιδιαβητική θεραπεία<sup>2,3</sup>, διακόψτε οριστικά την θεραπεία με Piqray.</p>
<p>&gt;500 mg/dl ή ≥27,8 mmol/l</p>	<p>Διακόψτε το Piqray. Ξεκινήστε ή ενισχύστε την ενδεικνυόμενη αντιδιαβητική θεραπεία<sup>2,3</sup> (χορηγείστε ενδοφλέβια ενυδάτωση και εξετάστε την ενδεικνυόμενη θεραπεία [π.χ. παρέμβαση για διαταραχές ηλεκτρολυτών/ κετοξέωσης/ υπερώσμωσης]), κάντε επανέλεγχο εντός 24 ωρών και σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις. Αν η FG μειωθεί σε ≤500 mg/dl ή ≤27,8 mmol/l, ακολουθήστε έπειτα τις ειδικές για την τιμή της FG συστάσεις για τα &lt;500 mg/dl. Αν η FG επιβεβαιωθεί στα &gt;500 mg/dl ή ≥27,8 mmol/l μετά από 24 ώρες, διακόψτε οριστικά την θεραπεία με Piqray.</p>
<p><sup>1</sup> Τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας αντανακλούν το βαθμό υπεργλυκαιμίας σύμφωνα με τα CTCAE Έκδοση 4.03 CTCAE = Κοινά Κριτήρια Ορολογίας για Ανεπιθύμητα Συμβάντα. <sup>2</sup> Τα ενδεικνυόμενα αντιδιαβητικά φαρμακευτικά προϊόντα, όπως η μετφορμίνη, οι αναστολείς SGLT2 ευαισθητοποιητές ινσουλίνης (όπως θειαζολιδινεδιόνες ή αναστολείς της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης-4) πρέπει χορηγούνται και να εξετάζονται οι αντίστοιχες πληροφορίες συνταγογράφησης για συστάσεις δοσολογίας και τιτλοποίησης δόσης, συμπεριλαμβανομένων των τοπικών κατευθυντήριων οδηγιών για την αντιμετώπιση του διαβήτη. Η μετφορμίνη συστήθηκε στην φάσης III κλινική μελέτη με τις ακόλουθες οδηγίες: η έναρξη της μετφορμίνης πρέπει να γίνεται στα 500 mg μία φορά ημερησίως. Με βάση την ανεκτικότητα η δόση της μετφορμίνης μπορεί να αυξηθεί σε 500 mg δύο φορές ημερησίως, στη συνέχεια σε 500 mg με το πρωινό και 1000 mg με το βραδινό γεύμα και στη συνέχεια με περαιτέρω αύξηση σε 1000 mg δύο φορές ημερησίως αν χρειαστεί (βλέπε παράγραφο 4.4). <sup>3</sup> Όπως συνιστάται στην κλινική μελέτη φάσης III κλινική μελέτη, η ινσουλίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για 1-2 ημέρες μέχρι να υποχωρήσει η υπεργλυκαιμία. Ωστόσο, αυτό μπορεί να μην είναι απαραίτητο στην πλειονότητα των περιπτώσεων υπεργλυκαιμίας που προκλήθηκε από την αλπελσιμίπη, δεδομένης της σύντομης ημίσειας ζωής της αλπελσιμίπης και της προσδοκίας ότι τα επίπεδα γλυκόζης θα σταθεροποιηθούν μετά την διακοπή του Piqray.</p>	

Διαβητική και προδιαβητική κατάσταση κατά την έναρξη, BMI ≥30 κατά την έναρξη και ηλικία ≥75 ετών κατά την έναρξη, έχουν βρεθεί να αποτελούν παράγοντες κινδύνου για υπεργλυκαιμία σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αλπελσιμίπη. Αυτοί οι παράγοντες κινδύνου ήταν παρόντες στο 74,7% των ασθενών με κάθε βαθμού υπεργλυκαιμία και στο 86,2% των ασθενών με υπεργλυκαιμία βαθμού 3 ή 4 (βλ. παράγραφο 4.4)

### Εξάνθημα

Η χορήγηση αντισταμινικών από του στόματος μπορεί να εξεταστεί ως προφύλαξη κατά τη χρονική στιγμή έναρξης της θεραπείας με Riqray. Επιπροσθέτως, τα αντισταμινικά συνιστώνται για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων του εξανθήματος.

Η τοπική θεραπεία με κορτικοστεροειδή πρέπει να ξεκινάει με τα πρώτα σημεία εξανθήματος και τα συστηματικά κορτικοστεροειδή πρέπει να εξετάζονται ως επιλογή για τα μέτρια ως σοβαρά εξανθήματα. Με βάση την βαρύτητα του εξανθήματος το Riqray μπορεί να χρειαστεί προσωρινή διακοπή ή μείωση δόσης ή οριστική διακοπή όπως περιγράφεται στον Πίνακα 3 (βλέπε παράγραφο 4.8).

**Πίνακας 3 Τροποποίηση δόσης και αντιμετώπιση του εξανθήματος<sup>1</sup>**

<b>Βαθμός</b>	<b>Σύσταση</b>
Όλοι οι βαθμοί	Πρέπει πάντα να εξετάζεται το ενδεχόμενο παροχής συμβουλών από δερματολόγο.
Βαθμός 1 (<10% εμβαδόν επιφάνειας σώματος [ΕΕΣ] με ενεργή δερματική τοξικότητα)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Riqray. Ξεκινήστε τοπική θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Εξετάστε την προσθήκη από του στόματος θεραπείας με αντισταμινικά για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων. Εάν το ενεργό εξάνθημα δεν βελτιώνεται εντός 28 ημερών κατάλληλης θεραπείας, προσθέστε μια χαμηλή δόση συστηματικού κορτικοστεροειδούς.
Βαθμός 2 (10-30% ΕΕΣ με ενεργή δερματική τοξικότητα)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Riqray. Ξεκινήστε ή ενισχύστε την τοπική θεραπεία με κορτικοστεροειδή και από του στόματος αντισταμινικά. Εξετάστε τη χορήγηση θεραπείας με χαμηλή δόση συστηματικού κορτικοστεροειδούς. Εφόσον το εξάνθημα υποχωρήσει σε βαθμού $\leq 1$ εντός 10 ημερών το συστηματικό κορτικοστεροειδές μπορεί να διακοπεί
Βαθμός 3 (π.χ. σοβαρό εξάνθημα που δεν ανταποκρίνεται σε ιατρική αντιμετώπιση) (>30% ΕΕΣ με ενεργή δερματική τοξικότητα)	Διακόψτε το Riqray μέχρι το εξάνθημα υποχωρήσει σε βαθμού $\leq 1$ . Ξεκινήστε ή ενισχύστε την θεραπεία με τοπικά/ από του στόματος κορτικοστεροειδή και αντισταμινικά. Μόλις το εξάνθημα υποχωρήσει σε βαθμού $\leq 1$ , ξαναρχίστε το Riqray στο επόμενο χαμηλότερο επίπεδο δόσης.
Βαθμός 4 (π.χ. σοβαρές πομφόλυγες, δερματικές διαταραχές με εξάνθημα ή αποφολίδωση) (οποιοδήποτε % ΕΕΣ σχετίζεται με εκτενή επιλοΐμωξη, με ένδειξη για ενδοφλέβια αντιβιοτικά, απειλητικές για τη ζωή συνέπειες)	Διακόψτε οριστικά το Riqray.

<sup>1</sup> Βαθμολόγηση σύμφωνα με τα CTCAE Έκδοση 5.0

## Διάρροια

**Πίνακας 4 Τροποποίηση δόσης και αντιμετώπιση της διάρροιας**

Βαθμός <sup>1</sup>	Σύσταση
Βαθμός 1	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Piqray. Ξεκινήστε την κατάλληλη φαρμακευτική θεραπεία και παρακολουθήστε σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις.
Βαθμός 2	Διακόψτε τη χορήγηση του Piqray. Ξεκινήστε ή ενισχύστε την κατάλληλη φαρμακευτική θεραπεία και παρακολουθήστε σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις. Εάν η διάρροια υποχωρήσει σε βαθμό $\leq 1$ , τότε ξαναρχίστε το Piqray στο ίδιο επίπεδο δόσης. Εάν η διάρροια επανεμφανισθεί σε βαθμό $\geq 2$ διακόψτε τη χορήγηση του Piqray μέχρι να βελτιωθεί σε βαθμό $\leq 1$ , ξαναρχίστε το Piqray στο επόμενο χαμηλότερο επίπεδο δόσης.
Βαθμός 3 <sup>2</sup>	Διακόψτε τη χορήγηση του Piqray. Ξεκινήστε ή ενισχύστε την κατάλληλη φαρμακευτική θεραπεία και παρακολουθήστε σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις. Εάν η διάρροια υποχωρήσει σε βαθμό $\leq 1$ , ξαναρχίστε το Piqray στο επόμενο χαμηλότερο επίπεδο δόσης.
Βαθμός 4 <sup>2</sup>	Διακόψτε οριστικά το Piqray
<sup>1</sup>	Βαθμολόγηση σύμφωνα με τα CTCAE Έκδοση 5.
<sup>2</sup>	Επιπλέον ο χειρισμός των ασθενών πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τα τοπικά πρότυπα φροντίδας, περιλαμβανομένων παρακολούθησης ηλεκτρολυτών, χορήγησης αντιεμετικών και αντιδιαρροϊκών φαρμακευτικών προϊόντων ή/και αναπλήρωση υγρών και συμπληρώματα ηλεκτρολυτών σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις.

## Άλλες τοξικότητες

**Πίνακας 5 Τροποποίηση δόσης και αντιμετώπιση άλλων τοξικοτήτων (με την εξαίρεση της υπεργλυκαιμίας, του εξανθήματος και της διάρροιας)<sup>1</sup>**

Βαθμός	Σύσταση
Βαθμός 1 ή 2	Δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης του Piqray. Ξεκινήστε την ενδεικνυόμενη ιατρική θεραπεία και παρακολουθήστε σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις <sup>2,3</sup> .
Βαθμός 3	Διακόψτε τη δόση του Piqray μέχρι τη βελτίωση σε βαθμό $\leq 1$ , έπειτα ξαναρχίστε το Piqray στο επόμενο χαμηλότερο επίπεδο δόσης <sup>2</sup>
Βαθμός 4	Οριστική διακοπή του Piqray <sup>3</sup>
<sup>1</sup>	Βαθμός σύμφωνα με τα CTCAE Έκδοση 5.0
<sup>2</sup>	Για την παγκρεατίτιδα βαθμού 2 και 3 διακόψτε τη δόση του Piqray μέχρι την βελτίωση σε βαθμό $\leq 1$ και ξαναρχίστε στο επόμενο χαμηλότερο επίπεδο δόσης. Επιτρέπεται μόνο μία μείωση δόσης. Αν επανεμφανιστεί η τοξικότητα, διακόψτε οριστικά την θεραπεία με Piqray.
<sup>3</sup>	Για αύξηση ολικής χολερυθρίνης βαθμού 2 διακόψτε τη δόση του Piqray μέχρι την υποχώρηση σε βαθμό $\leq 1$ και ξαναρχίστε στο ίδιο επίπεδο δόσης αν η βελτίωση έγινε σε $\leq 14$ ημέρες ή ξαναρχίστε στο επόμενο χαμηλότερο επίπεδο δόσης εάν η βελτίωση έγινε σε $>14$ ημέρες.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή του δοσολογικού σχήματος σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών ή άνω (βλ. παράγραφο 5.2). Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για ασθενείς ηλικίας άνω  $\geq 75$  ετών και ιδιαίτερα για αυτούς που είναι  $\geq 85$  ετών.

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Με βάση την φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού, δεν είναι απαραίτητη καμία προσαρμογή δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2). Χρειάζεται προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία καθώς δεν υπάρχει εμπειρία με το Riqray σε αυτόν τον πληθυσμό.

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Με βάση μια μελέτη για την ηπατική δυσλειτουργία σε ασθενείς χωρίς καρκίνο με διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh κατηγορία A, B ή C, αντίστοιχα) (βλέπε παράγραφο 5.2).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Riqray σε παιδιά ηλικίας 0-18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

### Τρόπος χορήγησης

Το Riqray προορίζεται για χρήση από του στόματος. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα. Δεν πρέπει να τα μασώνται, να συνθλίβονται ούτε να κόβονται στα δύο πριν από την κατάποση. Τα δισκία που είναι σπασμένα, έχουν ραγίσει ή δεν είναι ακέραια καθ' οιονδήποτε τρόπο δεν πρέπει να λαμβάνονται.

## **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

## **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

### Φουλβεστράντη

Εξ' αιτίας περιορισμένων δεδομένων σε ασθενείς με προηγούμενη χρήση φουλβεστράντης (n=39, μελέτη CBYL719X2101), η αποτελεσματικότητα δεν θεωρείται τεκμηριωμένη σε αυτόν τον πληθυσμό (βλ. παράγραφο 5.1).

### Υπερευαισθησία (συμπεριλαμβανομένης της αναφυλακτικής αντίδρασης)

Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας (συμπεριλαμβανομένης της αναφυλακτικής αντίδρασης και του αναφυλακτικού σοκ), που εκδηλώνονται με συμπτώματα που περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, δύσπνοια, εξάνθημα, εξάνθημα, πυρετό ή ταχυκαρδία αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν Riqray σε κλινικές μελέτες (βλέπε παράγραφο 4.8). Το Riqray πρέπει να διακόπτεται οριστικά και δεν πρέπει να γίνεται επανέναρξη σε ασθενείς με σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Πρέπει να γίνεται έγκαιρη έναρξη της ενδεικνυόμενης θεραπείας.



### Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις

Έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές αντιδράσεις με την αλπελίσιμπη. Στην κλινική μελέτη φάσης III το σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS) και το πολύμορφο ερύθημα (EM) αναφέρθηκαν σε 1 (0,4%) και 3 (1,1%) ασθενείς, αντίστοιχα. Φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) έχει αναφερθεί μετά την κυκλοφορία (βλ. παράγραφο 4.8).

Η θεραπεία με Piqray δεν πρέπει να ξεκινάει σε ασθενείς με ιστορικό σοβαρών δερματικών αντιδράσεων.

Οι ασθενείς πρέπει να συμβουλευονται για τα σημεία και τα συμπτώματα των σοβαρών δερματικών αντιδράσεων (π.χ. πρόδρομο πυρετού, γριπώδη συμπτώματα, βλάβες του βλεννογόνου ή επιδεινούμενο δερματικό εξάνθημα). Αν υπάρχουν σημεία ή συμπτώματα σοβαρών δερματικών αντιδράσεων, το Piqray πρέπει να διακόπτεται μέχρι να καθοριστεί η αιτιολογία της αντίδρασης. Συνιστάται αναζήτηση συμβουλών από δερματολόγο.

Αν επιβεβαιωθεί σοβαρή δερματική αντίδραση, το Piqray πρέπει να διακόπτεται οριστικά. Δεν πρέπει να γίνεται επανέναρξη του Piqray σε ασθενείς που έχουν εμφανίσει προηγούμενες σοβαρές δερματικές αντιδράσεις. Αν δεν επιβεβαιωθεί σοβαρή δερματική αντίδραση, μπορεί να χρειαστεί προσωρινή διακοπή της θεραπείας με Piqray, μείωση της δόσης ή οριστική διακοπή της θεραπείας όπως περιγράφεται στον Πίνακα 3 (βλέπε παράγραφο 4.2).

### Υπεργλυκαιμία

Σοβαρή υπεργλυκαιμία, σε μερικές περιπτώσεις σχετιζόμενη με σύνδρομο υπεργλυκαιμικής υπερώσμωσης απουσία κετοξέωσης (HHNKS) ή κετοξέωση, έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Piqray. Μερικά περιστατικά κετοξέωσης με θανατηφόρο έκβαση έχουν αναφερθεί στο διάστημα μετά την κυκλοφορία.

Στη φάση III κλινική μελέτη, η υπεργλυκαιμία παρατηρήθηκε συχνότερα σε ασθενείς που ήταν διαβητικοί (0 από 12 ασθενείς [0%] με βαθμού 1-2 και 10 από 12 ασθενείς [83,3%] με βαθμού 3-4), προδιαβητικοί (42 από 159 ασθενείς [26,4%] με βαθμού 1-2 και 77 από 159 ασθενείς [48,4%] με βαθμού 3-4), είχαν BMI  $\geq 30$  κατά την διαλογή (13 από 74 ασθενείς [17,6%] με βαθμού 1-2 και 38 από 74 ασθενείς [51,4%] με βαθμού 3-4) ή ήταν ηλικίας  $\geq 75$  ετών (6 από 34 ασθενείς [17,6%] με βαθμού 1-2 και 19 από 34 ασθενείς [55,9%] με βαθμού 3-4).

Καθώς η υπεργλυκαιμία μπορεί να παρουσιαστεί με αιφνίδια έναρξη μετά από την έναρξη της θεραπείας, συνιστάται η συχνή αυτό-παρακολούθηση κατά τις πρώτες 4 εβδομάδες και ιδιαίτερος εντός των πρώτων 2 εβδομάδων θεραπείας, σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις. Ένα συγκεκριμένο πρόγραμμα για την παρακολούθηση της γλυκόζης νηστείας προτείνεται στον Πίνακα 6.

Στη φάση III κλινική μελέτη οι ασθενείς με ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη ενίσχυσαν τη χρήση των αντιδιαβητικών φαρμακευτικών προϊόντων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Piqray.

Σε όλους τους ασθενείς πρέπει να δίνεται η οδηγία για αλλαγές του τρόπου ζωής που μπορεί να μειώσουν την υπεργλυκαιμία (π.χ. περιορισμοί στη διατροφή και φυσική δραστηριότητα).

**Πίνακας 6 Πρόγραμμα για την παρακολούθηση της γλυκόζης νηστείας**

	<b>Συνιστώμενο πρόγραμμα παρακολούθησης των επιπέδων γλυκόζης νηστείας και HbA1c σε όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Piqray</b>	<b>Συνιστώμενο πρόγραμμα παρακολούθησης των επιπέδων γλυκόζης νηστείας και HbA1c σε ασθενείς με διαβήτη, προδιαβητικούς, με BMI <math>\geq 30</math> η ηλικίας <math>\geq 75</math> που λαμβάνουν θεραπεία με Piqray</b>
<b>Κατά τη διαλογή πριν από την έναρξη της θεραπείας με Piqray</b>	Έλεγχος των επιπέδων γλυκόζης νηστείας στο πλάσμα(FPG), HbA1c και βελτίωση των επιπέδων γλυκόζης αίματος του ασθενούς. (βλ. πίνακα 2)	
<b>Μετά την έναρξη της θεραπείας με Piqray σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις</b>	Παρακολούθηση της γλυκόζης νηστείας τις εβδομάδες 1, 2, 4, 6 και 8 μετά την έναρξη της θεραπείας και μετά κάθε μήνα.	Παρακολούθηση της γλυκόζης νηστείας τις εβδομάδες 1, 2, 4, 6 και 8 μετά την έναρξη της θεραπείας και μετά κάθε μήνα.
	Παρακολούθηση/αυτοπαρακολούθηση της γλυκόζης νηστείας τακτικά, πιο συχνά στις πρώτες 4 εβδομάδες και ειδικά εντός των πρώτων 2 εβδομάδων της θεραπείας σύμφωνα με τις οδηγίες ενός επαγγελματία υγείας*.	Παρακολούθηση/αυτοπαρακολούθηση της γλυκόζης νηστείας καθημερινά για τις πρώτες 2 εβδομάδες της θεραπείας. Μετά συνεχίστε να παρακολουθείτε την γλυκόζη νηστείας όσο συχνά χρειάζεται για την αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας σύμφωνα με τις οδηγίες ενός επαγγελματία υγείας*.
	Η HbA1c πρέπει να παρακολουθείται μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας και έπειτα κάθε 3 μήνες.	
<b>Αν εμφανιστεί υπεργλυκαιμία μετά την έναρξη της θεραπείας με το Piqray σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις</b>	Παρακολουθήστε την γλυκόζη νηστείας τακτικά, σύμφωνα με τα τοπικά πρότυπα φροντίδας υγείας και τουλάχιστον μέχρι η γλυκόζη νηστείας μειωθεί σε φυσιολογικά επίπεδα.	Παρακολουθήστε την γλυκόζη νηστείας τακτικά, σύμφωνα με τα τοπικά πρότυπα φροντίδας υγείας και τουλάχιστον μέχρι η γλυκόζη νηστείας μειωθεί σε φυσιολογικά επίπεδα.
	Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αντιδιαβητικά φάρμακα συνεχίστε την παρακολούθηση της γλυκόζης νηστείας τουλάχιστον μία φορά την εβδομάδα για 8 εβδομάδες, και στη συνέχεια μία φορά κάθε 2 εβδομάδες και παρακολουθείτε την γλυκόζη νηστείας σύμφωνα με τις οδηγίες ενός επαγγελματία υγείας με ειδικότητα στη θεραπεία της υπεργλυκαιμίας.	Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αντιδιαβητικά φάρμακα συνεχίστε την παρακολούθηση της γλυκόζης νηστείας τουλάχιστον μία φορά την εβδομάδα για 8 εβδομάδες, και στη συνέχεια μία φορά κάθε 2 εβδομάδες και παρακολουθείτε την γλυκόζη νηστείας σύμφωνα με τις οδηγίες ενός επαγγελματία υγείας με ειδικότητα στη θεραπεία της υπεργλυκαιμίας.
*Όλη η παρακολούθηση της γλυκόζης πρέπει να γίνεται κατά τη διακριτική ευχέρεια του ιατρού όπως ενδείκνυται κλινικά.		

Πρέπει να δίνονται συμβουλές στους ασθενείς για τα σημεία και τα συμπτώματα της υπεργλυκαιμίας (π.χ. υπερβολική δίψα, περισσότερη ούρηση απ' ό,τι συνήθως ή μεγαλύτερη ποσότητα ούρων απ' ό,τι συνήθως, αυξημένη όρεξη με απώλεια βάρους).

Στους 190 ασθενείς με υπεργλυκαιμία, 87,4% (166/190) αντιμετωπίστηκαν με αντιδιαβητική αγωγή, και 75,8% (144/190) ανέφεραν τη χρήση μετφορμίνης ως μόνου παράγοντα ή σε συνδυασμό με άλλη αντιδιαβητική αγωγή (π.χ. ινσουλίνη, αναστολείς της διπεπτιδυλοπεπτιδάσης-4 (DPP-4), αναστολείς SGLT2 και σουλφονουριές).

Από του στόματος αντιδιαβητική αγωγή χρησιμοποιήθηκε σε 154 ασθενείς. Από αυτούς τους 154 ασθενείς, 17 (11,0%) διέκοψαν την υπό μελέτη θεραπεία λόγω υπεργλυκαιμίας. Ταυτόχρονη αγωγή με ινσουλίνη χρησιμοποιήθηκε σε 54 ασθενείς. Από αυτούς 13 (24,1%) διέκοψαν την υπό μελέτη θεραπεία λόγω υπεργλυκαιμίας.

Από 162 ασθενείς με υπεργλυκαιμία βαθμού  $\geq 2$ , 155 είχαν βελτίωση τουλάχιστον κατά 1 βαθμό, ο διάμεσος χρόνος έως την βελτίωση ήταν 8 ημέρες (95% CI: 8 έως 10 ημέρες).

Από τους ασθενείς με αυξημένη FPG που συνέχισαν τη θεραπεία με φουλβεστράντη μετά την διακοπή του Ριγράι, (n=58), 98,3% (n=57) είχαν επίπεδα FPG που επέστρεψαν στις αρχικές τιμές.

Η ασφάλεια του Ριγράι σε ασθενείς με διαβήτη Τύπου 1 και μη ελεγχόμενο διαβήτη Τύπου 2 δεν έχει εδραιωθεί καθώς αυτοί οι ασθενείς αποκλείστηκαν από την κλινική μελέτη φάσης III.

Συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με ιατρικό ιστορικό διαβήτη Τύπου 2. Οι ασθενείς με ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη μπορεί να χρειαστούν εντατική θεραπεία για τον διαβήτη και θα πρέπει να είναι υπό στενή παρακολούθηση.

Με βάση την βαρύτητα της υπεργλυκαιμίας μπορεί να χρειαστεί προσωρινή διακοπή ή μείωση της δόσης ή οριστική διακοπή του Ριγράι όπως περιγράφεται στον Πίνακα 2 (βλέπε παράγραφο 4.2).

### Πνευμονίτιδα

Έχει αναφερθεί πνευμονίτιδα συμπεριλαμβανομένων σοβαρών περιπτώσεων πνευμονίτιδας/ οξείας διάμεσης πνευμονοπάθειας σε ασθενείς που λάμβαναν Ριγράι σε κλινικές μελέτες. Πρέπει να παρέχεται συμβουλή στους ασθενείς να αναφέρουν οποιοδήποτε νέο αναπνευστικό σύμπτωμα ή αναπνευστικό σύμπτωμα που παρουσιάζει επιδείνωση. Σε ασθενείς που έχουν νέο αναπνευστικό σύμπτωμα ή αναπνευστικό σύμπτωμα που παρουσιάζει επιδείνωση ή που υποπτεύονται ότι έχουν αναπτύξει πνευμονίτιδα, η θεραπεία με Ριγράι πρέπει να διακόπτεται αμέσως και ο ασθενής πρέπει να αξιολογείται για πνευμονίτιδα. Η διάγνωση μη λοιμώδους πνευμονίτιδας πρέπει να εξετάζεται ως ενδεχόμενο σε ασθενείς που παρουσιάζουν μη ειδικά σημεία από το αναπνευστικό και συμπτώματα όπως υποξία, βήχα, δύσπνοια ή διάμεσες διηθήσεις σε ακτινολογική εξέταση και στους οποίους έχει αποκλειστεί η λοίμωξη, η νεοπλασία και άλλα αίτια μέσω των ενδεικνυόμενων εξετάσεων. Το Ριγράι πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε όλους τους ασθενείς με επιβεβαιωμένη πνευμονίτιδα.

### Διάρροια

Σοβαρή διάρροια και κλινικές συνέπειες, όπως η αφυδάτωση και η οξεία νεφρική βλάβη, έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Ριγράι και υποχώρησαν με την κατάλληλη παρέμβαση. 59,5% των ασθενών (n=169) παρουσίασαν διάρροια κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Ριγράι. Διάρροια βαθμού 3 παρουσιάστηκε στο 7% (n=20) των ασθενών ενώ περιστατικά βαθμού 4 δεν έχουν αναφερθεί. Μεταξύ των ασθενών με διάρροια βαθμού 2 ή 3 (n=71), ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση ήταν 50 ημέρες (εύρος: 1 έως 954 ημέρες).

Μειώσεις δόσης του Ριγράι απαιτήθηκαν σε 5,6% των ασθενών και 2,8% των ασθενών διέκοψαν το Ριγράι εξαιτίας της διάρροιας. Στους 169 ασθενείς που παρουσίασαν διάρροια, αντιδιαρροϊκή αγωγή (π.χ. λοπεραμίδη) για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων απαιτήθηκε για το 64,5% (109/169).

Με βάση την βαρύτητα της διάρροιας, μπορεί να απαιτηθεί διακοπή της χορήγησης του Ριγράι μείωση της δόσης ή οριστική διακοπή όπως περιγράφεται στον Πίνακα 4 (βλ. παράγραφο 4.2).

Στους ασθενείς πρέπει να δίνονται οδηγίες να ξεκινήσουν αντιδιαρροϊκή αγωγή, να αυξήσουν τα υγρά από του στόματος, και να ενημερώσουν τον ιατρό τους εάν παρουσιαστεί διάρροια ενόσω λαμβάνουν Ριγράι.

## Οστεονέκρωση της γνάθου

Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να επιδεικνύεται όταν το Piqray και διφωσφονικά ή αναστολείς σύνδεσης του RANK (π.χ. denosumab) χρησιμοποιούνται είτε ταυτόχρονα είτε διαδοχικά. Η θεραπεία με Piqray δεν πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς με οστεονέκρωση της γνάθου από προηγούμενη ή ταυτόχρονη θεραπεία με διφωσφονικά/denosumab σε εξέλιξη. Στους ασθενείς πρέπει να δίνεται συμβουλή να αναφέρουν άμεσα κάθε νέο ή επιδεινούμενο στοματικό σύμπτωμα (όπως οδοντική κινητικότητα πόνος ή οίδημα, μη επούλωση πληγών του στόματος ή έκκριμα) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Piqray.

Σε ασθενείς που παρουσιάζουν οστεονέκρωση της γνάθου, πρέπει να ξεκινά η καθιερωμένη ιατρική αντιμετώπιση.

## Συμπτωματική σπλαχνική νόσος

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με συμπτωματική σπλαχνική νόσο.

## Νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε <<ελεύθερο νατρίου>>.

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

### Φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της αλπελισίμπης στο πλάσμα

#### Αναστολείς BCRP

Η αλπελισίμπη είναι υπόστρωμα για το BCRP *in vitro*, και εκφράζεται κυρίως στο ήπαρ και στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Το BCRP εμπλέκεται στην αποβολή μέσω ήπατος και χοληφόρων και στην εντερική απέκκριση της αλπελισίμπης, επομένως η αναστολή του BCRP στο ήπαρ και στο έντερο κατά τη διάρκεια της αποβολής μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συστηματικής έκθεσης στην αλπελισίμπη. Για το λόγο αυτό συνιστάται προσοχή και παρακολούθηση για τοξικότητα κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης θεραπείας με αναστολείς του BCRP (π.χ. ελτρομποπάγη, λαπατινίμπη, παντοπραζόλη).

### Φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της αλπελισίμπης στο πλάσμα

#### Ουσίες που μειώνουν την οξύτητα

Η συγχορήγηση του ανταγωνιστή του υποδοχέα H<sub>2</sub> ρανιτιδίνη σε συνδυασμό με εφάπαξ από του στόματος δόση 300 mg αλπελισίμπη μείωσε ελαφρώς τη βιοδιαθεσιμότητα της αλπελισίμπης και μείωσε τη συνολική έκθεση στην αλπελισίμπη. Κατά την λήψη γεύματος με χαμηλά λιπαρά και λίγες θερμίδες (LFLC), η AUC<sub>inf</sub> μειώθηκε κατά μέσο όρο κατά 21% και η C<sub>max</sub> κατά 36% με τη ρανιτιδίνη. Κατά την απουσία τροφής, η επίδραση ήταν πιο εμφανής με 30% μείωση της AUC<sub>inf</sub> και 51% μείωση στη C<sub>max</sub> με τη ρανιτιδίνη σε σύγκριση με την κατάσταση νηστείας χωρίς τη συγχορήγηση ρανιτιδίνης. Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού δεν έδειξε σημαντική επίδραση της συγχορήγησης ουσιών μείωσης των οξέων, συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων αντλίας πρωτονίων, των ανταγωνιστών υποδοχέα H<sub>2</sub> και των αντιόξινων, στην φαρμακοκινητική της αλπελισίμπης. Συνεπώς, η αλπελισίμπη μπορεί να συγχορηγηθεί με παράγοντες που μειώνουν τα οξέα, με την προϋπόθεση η αλπελισίμπη να λαμβάνεται αμέσως μετά το φαγητό (βλ. παράγραφο 4.2).

### Φαρμακευτικά προϊόντα των οποίων οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα μπορεί να μεταβληθούν από την αλπελισίμη

Με βάση τα αποτελέσματα των μεταβολικών μελετών επαγωγής και αναστολής *in vitro* η αλπελισίμη μπορεί να προκαλέσει την μεταβολική κάθαρση των συγχωρηγόμενων φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από τα CYP2B6, CYP2C9 και CYP3A και μπορεί να αναστείλει την μεταβολική κάθαρση των συγχωρηγόμενων φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από το CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 και CYP3A4 (χρονοεξαρτώμενη αναστολή) αν επιτευχθούν επαρκώς υψηλές συγκεντρώσεις *in vivo*.

#### Υποστρώματα CYP3A4

Δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης κατά τη συγχωρήγηση του Riqray με υποστρώματα του CYP3A4 (π.χ. εβερόλιμο, μιδαζολάμη).

Σε μελέτη αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων η συγχωρήγηση της αλπελισίμης με εβερόλιμο, που είναι ευαίσθητο υπόστρωμα του CYP3A4, επιβεβαιώθηκε ότι δεν υπάρχουν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις (αύξηση της AUC κατά 11,2%) μεταξύ αλπελισίμης και υποστρωμάτων CYP3A4. Δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στην έκθεση στον εβερόλιμο σε δόσεις της αλπελισίμης που κυμαίνονταν από 250 ως 300 mg.

Συνιστάται προσοχή όταν χρησιμοποιείται το Riqray σε συνδυασμό με υποστρώματα CYP3A4 που επίσης έχουν επιπρόσθετη δυνατότητα χρονοεξαρτώμενης αναστολής και επαγωγής του CYP3A4 που επηρεάζει τον μεταβολισμό τους (π.χ. ριφαμπικίνη, ριμποσικλίμη, ενκοραφενίμη).

#### Υποστρώματα του CYP2C9 με στενό θεραπευτικό δείκτη

Καθώς δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για το CYP2C9, συνιστάται προσοχή. Αξιολογήσεις *in vitro* έδειξαν ότι η φαρμακολογική δραστηριότητα των υποστρωμάτων του CYP2C9 με στενό θεραπευτικό δείκτη όπως η βαρφαρίνη μπορεί να μειωθεί από την επαγωγική επίδραση της αλπελισίμης στο CYP2C9.

#### Ευαίσθητα υποστρώματα του CYP2B6 με στενό θεραπευτικό δείκτη

Τα ευαίσθητα υποστρώματα του CYP2B6 (π.χ. βουπροπιόνη) ή υποστρώματα του CYP2B6 με στενό θεραπευτικό παράθυρο πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε συνδυασμό με το Riqray, καθώς η αλπελισίμη μπορεί να μειώσει την κλινική δραστηριότητα αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων.

#### Υποστρώματα που είναι υποστρώματα μεταφορέων

*In vitro* αξιολογήσεις έδειξαν ότι η αλπελισίμη (ή/και ο μεταβολίτης της BZG791) έχει τη δυνατότητα να αναστέλλει τις δραστηριότητες των μεταφορέων φαρμάκων OAT3 και σπλαχνική BCRP και P-gp. Το Riqray θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε συνδυασμό με ευαίσθητα υποστρώματα αυτών των μεταφορέων που επιδεικνύουν στενό θεραπευτικό δείκτη γιατί το Riqray μπορεί να αυξήσει την συστηματική έκθεση αυτών των υποστρωμάτων.

#### Ορμονικά αντισυλληπτικά

Δεν διενεργήθηκαν κλινικές μελέτες που να αξιολογούν τη δυνατότητα αλληλεπίδρασης φαρμάκου-φαρμάκου μεταξύ αλπελισίμης και ορμονικών αντισυλληπτικών.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Το Riqray ενδείκνυται σε άντρες και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε γυναίκες που είναι, ή μπορεί να είναι, έγκυες ή θηλάζουν (βλ. παράγραφο 4.1).

##### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία /Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να συμβουλευονται ότι οι μελέτες σε ζώα και ο μηχανισμός δράσης έχουν δείξει ότι η αλπελισίμη μπορεί να είναι επιβλαβής για το αναπτυσσόμενο έμβρυο. Οι μελέτες ανάπτυξης του εμβρύου σε αρουραίους και κουνέλια έδειξαν ότι η από του στόματος χορήγηση της αλπελισίμης κατά την οργανογένεση προκάλεσε εμβρυοτοξικότητα και τερατογένεση (βλέπε παράγραφο 5.3).

Σε περίπτωση που γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία λαμβάνουν Riqray πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη (π.χ. μέθοδο διπλού φραγμού) όταν λαμβάνουν Riqray και για τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά την παύση της θεραπείας με Riqray.

Οι άνδρες ασθενείς με σεξουαλικούς συντρόφους που είναι έγκυες, πιθανώς έγκυες ή που θα μπορούσαν να μείνουν έγκυες πρέπει να χρησιμοποιούν προφυλακτικά κατά την σεξουαλική επαφή κατά την διάρκεια λήψης του Riqray και για τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά την παύση της θεραπείας με Riqray.

Παρακαλείσθε να συμβουλευτείτε την παράγραφο 4.6 των πληροφοριών συνταγογράφησης για την φουλβεστράντη.

##### Κύηση

Το Riqray δεν ενδείκνυται και δεν προορίζεται για χρήση σε γυναίκες που είναι, ή μπορεί να είναι, έγκυες (βλ. παράγραφο 4.1).

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του alplisib σε έγκυους γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Το Riqray δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς την χρήση αντισύλληψης.

Η κατάσταση εγκυμοσύνης για γυναίκες με αναπαραγωγική ικανότητα πρέπει να επιβεβαιώνεται πριν από την έναρξη της θεραπείας με Riqray.

##### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό αν η αλπελισίμη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα των ανθρώπων ή των ζώων.

Εξαιτίας της πιθανότητας για σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο θηλάζον βρέφος συνιστάται οι γυναίκες να μην θηλάζουν κατά την διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά την τελευταία δόση του Riqray.

##### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την επίδραση της αλπελισίμης στη γονιμότητα. Με βάση μελέτες για την τοξικότητα επαναλαμβανόμενης δόσης σε ζώα η αλπελισίμη μπορεί να διαταράξει τη γονιμότητα ανδρών και γυναικών με αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

#### 4.7 **Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Riqray έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Οι ασθενείς πρέπει να συμβουλευούνται να είναι προσεκτικοί όταν οδηγούν ή χειρίζονται μηχανήματα στην περίπτωση που εμφανίσουν κόπωση ή θολή όραση κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.8).

#### 4.8 **Ανεπιθύμητες ενέργειες**

##### Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Το προφίλ ασφάλειας βασίζεται σε δεδομένα από 284 ασθενείς στο σκέλος Riqray συν φουλβεστράντη της διπλά τυφλής, ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο μελέτης φάσης III.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (αναφέρθηκαν σε συχνότητα >20% στον συνδυασμένο πληθυσμό της μελέτης με και χωρίς τη μετάλλαξη) ήταν αυξημένη γλυκόζη πλάσματος (79,2%), αυξημένη κρεατινίνη (67,6%), διάρροια (59,5%), αύξηση της γ-γλουταμιλοτρανσφεράσης (53,2%), εξάνθημα (51,8%), μείωση του αριθμού λεμφοκυττάρων (55,3%), ναυτία (46,8%), αύξηση αλανινικής αμινοτρανσφεράσης (44,0%), αναιμία (44,0%), κόπωση (43,3%), αύξηση λιπάσης (42,6%), μείωση της όρεξης (35,9%), στοματίτιδα (30,3%), έμετος (28,5%), μείωση του βάρους (27,8%), υπασβεστιαμία (27,8%), μείωση της γλυκόζης του πλάσματος (26,8%) και παράταση του χρόνου ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) (22,2%) και αλωπεκία (20,4%).

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 ή 4 (αναφέρθηκαν σε συχνότητα  $\geq 2\%$ ) ήταν αυξημένη γλυκόζη πλάσματος (39,1%), εξάνθημα (19,4%), αύξηση γ-γλουταμιλοτρανσφεράσης (12,0%), μείωση του αριθμού λεμφοκυττάρων (9,2%), διάρροια (7,0%), αυξημένη λιπάση (7,0%), υποκαλιαιμία (6,3%), κόπωση (5,6%), μείωση του σωματικού βάρους (5,3%), αναιμία (4,9%), υπέρταση (4,6%), αύξηση της αλανινικής αμινοτρανσφεράσης (4,2%), ναυτία (2,8%), κρεατινίνη αυξημένη (2,8%) στοματίτιδα (2,5%), υπασβεστιαμία (2,1%) και φλεγμονή του βλεννογόνου (2,1%).

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας ήταν η υπεργλυκαιμία (6,3%), εξάνθημα (4,2%), διάρροια (2,8%) και κόπωση (2,5%).

##### Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από την κλινική μελέτη φάσης III και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου (Πίνακας 7) παρατίθενται κατά κατηγορία/οργανικό σύστημα MedDRA. Εντός κάθε κατηγορίας/οργανικού συστήματος οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται σύμφωνα με τη συχνότητα και οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται πρώτες. Εντός κάθε ομαδοποίησης συχνότητας οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά μικρότερης βαρύτητας. Επιπροσθέτως, η αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας για κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια βασίζεται στην ακόλουθη συνθήκη: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

**Πίνακας 7** Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στην κλινική μελέτη φάσης III και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Οποιοσδήποτε βαθμός (%)		Βαθμός 3 ή 4 (%)
<b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>			
Ουρολοίμωξη <sup>1</sup>	Πολύ συχνές	29 (10,2)	2 (0,7)*
<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>			
Αναιμία	Πολύ συχνές	125 (44,0)	14 (4,9)*
Αριθμός λεμφοκυττάρων μειωμένος	Πολύ συχνές	157 (55,3)	26 (9,2)*
Αριθμός αιμοπεταλίων μειωμένος	Πολύ συχνές	43 (15,1)	4 (1,4)*
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>			
Υπερευαισθησία <sup>2</sup>	Συχνές	11 (3,9)	2 (0,7)*
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>			
Γλυκόζη πλάσματος αυξημένη	Πολύ συχνές	225 (79,2)	111 (39,1)
Γλυκόζη πλάσματος μειωμένη	Πολύ συχνές	76 (26,8)	1 (0,4)
Όρεξη μειωμένη	Πολύ συχνές	102 (35,9)	2 (0,7)*
Υποκαλιαιμία	Πολύ συχνές	42 (14,8)	18 (6,3)
Υπασβεστιαίμια	Πολύ συχνές	79 (27,8)	6 (2,1)
Μαγνήσιο μειωμένο	Πολύ συχνές	34 (12,0)	1 (0,4)
Αφυδάτωση	Συχνές	10 (3,5)	1 (0,4)*
Κετοξέωση <sup>3</sup>	Όχι συχνές	2 (0,7)	2 (0,7)
Σύνδρομο υπεργλυκαιμικής υπερώσμωσης απουσία κετοξέωσης (HHNKS) <sup>#</sup>	Μη γνωστές	Μη γνωστές	Μη γνωστές
<b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b>			
Αϋπνία	Συχνές	22 (7,7)	
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>			
Κεφαλαλγία	Πολύ συχνές	55 (19,4)	2 (0,7)*
Δυσγευσία <sup>4</sup>	Πολύ συχνές	44 (15,5)	1 (0,4)*
<b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>			
Θάμβος όρασης	Συχνές	15 (5,3)	1 (0,4)*
Ξηροφθαλμία	Συχνές	10 (3,5)	
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>			
Υπέρταση	Συχνές	27 (9,5)	13 (4,6)
Λεμφοίδημα	Συχνές	16 (5,6)	
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</b>			
Πνευμονίτιδα <sup>5</sup>	Συχνές	5 (1,8)	1 (0,4)*
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>			
Διάρροια	Πολύ συχνές	169 (59,5)	20 (7,0)*
Ναυτία	Πολύ συχνές	133 (46,8)	8 (2,8)*
Στοματίτιδα <sup>6</sup>	Πολύ συχνές	86 (30,3)	7 (2,5)*
Έμετος	Πολύ συχνές	81 (28,5)	2 (0,7)*
Κοιλιακό άλγος	Πολύ συχνές	50 (17,6)	4 (1,4)*
Δυσπεψία	Πολύ συχνές	33 (11,6)	
Πονόδοντος	Συχνές	13 (4,6)	1 (0,4)*
Ουλίτιδα	Συχνές	11 (3,9)	1 (0,4)*
Πόνος των ούλων	Συχνές	9 (3,2)	
Χειλίτιδα	Συχνές	8 (2,8)	
Παγκρεατίτιδα	Όχι συχνές	1 (0,4)	1 (0,4)



<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>			
Εξάνθημα <sup>7</sup>	Πολύ συχνές	147 (51,8)	55 (19,4)*
Αλωπεκία	Πολύ συχνές	58 (20,4)	
Κνησμός	Πολύ συχνές	53 (18,7)	2 (0,7)*
Ξηροδερμία <sup>8</sup>	Πολύ συχνές	53 (18,7)	1 (0,4)*
Ερύθημα <sup>9</sup>	Συχνές	18 (6,3)	2 (0,7)*
Δερματίτιδα <sup>10</sup>	Συχνές	10 (3,5)	2 (0,7)*
Σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας	Συχνές	5 (1,8)	
Πολύμορφο ερύθημα	Συχνές	3 (1,1)	2 (0,7)*
Σύνδρομο Stevens-Johnson	Όχι συχνές	1 (0,4)	1 (0,4)*
Φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) <sup>#</sup>	Μη γνωστή	Μη γνωστές	Μη γνωστές
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>			
Μυϊκοί σπασμοί	Συχνές	22 (7,7)	
Μυαλγία	Συχνές	19 (6,7)	1 (0,4)*
Οστεονέκρωση της γνάθου	Συχνές	16 (5,6)	5 (1,8)*
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>			
Οξεία νεφρική βλάβη	Συχνές	16 (5,6)	5 (1,8)
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>			
Κόπωση <sup>11</sup>	Πολύ συχνές	123 (43,3)	16 (5,6)*
Φλεγμονή βλεννογόνου	Πολύ συχνές	56 (19,7)	6 (2,1)*
Περιφερικό οίδημα	Πολύ συχνές	47 (16,5)	
Πυρεξία	Πολύ συχνές	45 (15,8)	2 (0,7)
Ξηρότητα βλεννογόνου <sup>12</sup>	Πολύ συχνές	36 (12,7)	1 (0,4)
Οίδημα <sup>13</sup>	Συχνές	18 (6,3)	
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>			
Σωματικό βάρος μειωμένο	Πολύ συχνές	79 (27,8)	15 (5,3)*
Κρεατινίνη αίματος αυξημένη	Πολύ συχνές	192 (67,6)	8 (2,8)*
γ-γλουταμυλοτρανσφεράση αυξημένη	Πολύ συχνές	151 (53,2)	34 (12,0)
αλανινικής αμινοτρανσφεράση αυξημένη	Πολύ συχνές	125 (44,0)	12 (4,2)*
Λιπάση αυξημένη	Πολύ συχνές	121 (42,6)	20 (7,0)
Χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης παρατεταμένος (aPTT)	Πολύ συχνές	63 (22,2)	2 (0,7)
Λευκωματίνη μειωμένη	Πολύ συχνές	41 (14,4)	1 (0,4)
Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη αυξημένη	Συχνές	8 (2,8)	0
* Δεν παρατηρήθηκε καμία ανεπιθύμητη αντίδραση στο φάρμακο βαθμού 4			
# Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν μετά την κυκλοφορία. Αυτές προέκυψαν από αυθόρμητες αναφορές για τις οποίες δεν είναι πάντοτε δυνατόν να εξακριβωθεί η συχνότητα ή η αιτιολογική σχέση με την έκθεση στο φαρμακευτικό προϊόν			
1 Ουρολοίμωξη: περιλαμβάνει επίσης μία περίπτωση σηψαιμίας από μολυσμένα ούρα			
2 Υπερευαισθησία: περιλαμβάνει επίσης την αλλεργική δερματίτιδα			
3 Κετοξέωση: περιλαμβάνει επίσης τη διαβητική κετοξέωση (βλ. παράγραφο 4.4)			
4 Δυσγευσία: περιλαμβάνει επίσης την αγευσία και την υπογευσία			
5 Πνευμονίτιδα: περιλαμβάνει επίσης τη διάμεση πνευμονοπάθεια			
6 Στοματίτιδα: περιλαμβάνει επίσης το αφθώδες έλκος και την εξέλκωση στόματος			
7 Εξάνθημα: περιλαμβάνει επίσης εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, εξάνθημα κηλιδώδες, γενικευμένο εξάνθημα, εξάνθημα βλατιδώδες, εξάνθημα κνησιμώδες			
8 Ξηροδερμία: περιλαμβάνει επίσης ρωγμές δέρματος, ξήρωση, ξηροδερμία			
9 Ερύθημα: επίσης περιλαμβάνει γενικευμένο ερύθημα			
10 Δερματίτιδα: περιλαμβάνει επίσης δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή			
11 Κόπωση: επίσης περιλαμβάνει την εξασθένιση			
12 Ξηρότητα του βλεννογόνου: επίσης περιλαμβάνει την ξηροστομία, αιδοιοκολπική ξηρότητα			
13 Οίδημα: περιλαμβάνει επίσης πρήξιμο του προσώπου, οίδημα προσώπου, οίδημα των βλεφάρων			

## Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

### Υπεργλυκαιμία

Υπεργλυκαιμία (FPG >160 mg/dl) αναφέρθηκε σε 190 (66,9%) ασθενείς. Περιστατικά βαθμού 2 (FPG 160-250 mg/dl), 3 (FPG >250-500 mg/dl) και 4 (FPG >500 mg/dl) αναφέρθηκαν στο 16,2%, το 33,8% και το 4,6% των ασθενών, αντίστοιχα.

Με βάση τις τιμές FPG και HbA1c κατά την έναρξη, το 56% των ασθενών θεωρήθηκαν προδιαβητικοί (FPG >100-126 mg/dl [5,6 ως 6,9 mmol/l] ή/και HbA1c 5,7-6,4%) και το 4,2% των ασθενών θεωρήθηκαν διαβητικοί (FPG  $\geq$ 126 mg/dl [ $\geq$ 7,0 mmol/l] ή/και HbA1c  $\geq$ 6,5%). 74,8% των ασθενών που ήταν προδιαβητικοί κατά την έναρξη εμφάνισαν υπεργλυκαιμία (οποιοδήποτε βαθμού) όταν έλαβαν αλβελισίμπη. Μεταξύ όλων των ασθενών με υπεργλυκαιμία βαθμού  $\geq$ 2 (FPG  $\geq$ 160 mg/dl), ο διάμεσος χρόνος ως την πρώτη εμφάνιση ήταν 15 ημέρες (εύρος: 5 ημέρες ως 900 ημέρες) (με βάση τα εργαστηριακά ευρήματα). Η διάμεση διάρκεια της υπεργλυκαιμίας βαθμού  $\geq$ 2 ήταν 10 ημέρες (95% CI: 8 ως 13 ημέρες). Σε ασθενείς με υπεργλυκαιμία βαθμού  $\geq$ 2, ο διάμεσος χρόνος έως τη βελτίωση (κατά τουλάχιστον ένα βαθμό από το πρώτο περιστατικό) ήταν 8 μέρες (95% CI: 8 έως 10 ημέρες). Σε όλους τους ασθενείς που συνέχισαν θεραπεία με φουλβεστράντη μετά την διακοπή του Piqray, τα επίπεδα της FPG επέστρεψαν στα αρχικά (κανονικά).

Η υπεργλυκαιμία αντιμετωπίστηκε με αντιδιαβητικά φαρμακευτικά προϊόντα, βλ. παράγραφο 4.4.

### Εξάνθημα

Συμβάντα εξάνθηματος (συμπεριλαμβάνονται εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, εξάνθημα κηλιδώδες, γενικευμένο εξάνθημα, εξάνθημα βλατιδώδες και κνησμώδες, δερματίτιδα και δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή) αναφέρθηκαν σε 153 (53,9%) ασθενείς. Το εξάνθημα ήταν κυρίως ήπιο ή μέτριο (βαθμού 1 ή 2) ανταποκρίνονταν στη θεραπεία και συνοδευόταν από κνησμό και ξηροδερμία σε ορισμένες περιπτώσεις. Συμβάντα βαθμού 2 και 3 αναφέρθηκαν στο 13,7% και το 20,1% των ασθενών, αντίστοιχα με διάμεσο διάστημα έως την εμφάνιση 12 ημέρες (εύρος: 2 ημέρες έως 220 ημέρες).

Μεταξύ ασθενών που έλαβαν προφυλακτική θεραπεία για το εξάνθημα συμπεριλαμβανομένων αντισταμικών το εξάνθημα αναφέρθηκε λιγότερο συχνά από ό,τι στο συνολικό πληθυσμό. 26,1% έναντι 53,9% για όλους τους βαθμούς, 11,4% έναντι 20,1% για βαθμό 3 και 3,4% έναντι 4,2% για εξάνθημα που οδηγεί σε οριστική διακοπή του Piqray. Συνεπώς, μπορεί να γίνει έναρξη αντισταμικών ως προφυλακτική αγωγή κατά τη χρονική στιγμή έναρξης της θεραπείας με Piqray.

### Γαστρεντερική τοξικότητα (νατία, διάρροια, έμετος)

Διάρροια, νατία και έμετος αναφέρθηκαν στο 59,5%, το 46,8% και το 28,5% των ασθενών, αντίστοιχα (βλέπε Πίνακα 7).

Βαθμού 2 και 3 συμβάντα διάρροιας αναφέρθηκαν στο 19,7% και το 7,0% των ασθενών, αντίστοιχα, με διάμεσο χρόνο εμφάνισης διάρροιας βαθμού  $\geq$  50 ημέρες (εύρος: 1 ημέρα ως 954 ημέρες).

Σοβαρή διάρροια και κλινικές συνέπειες όπως αφυδάτωση και οξεία νεφρική βλάβη έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Piqray και υποχώρησαν με την ενδεικνυόμενη παρέμβαση (βλέπε Πίνακα 4). Αντιεμετικά (π.χ. ονδασετρόνη) και αντιδιαρροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα (π.χ. λοπεραμίδη) χρησιμοποιήθηκαν σε 28/153 (17,6%) και 109/169 (64,5%) ασθενείς αντίστοιχα για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων.

### Οστεονέκρωση της γνάθου (ONJ)

Οστεονέκρωση της γνάθου (ONJ) αναφέρθηκε στο 5,6% των ασθενών (16/284) στο σκέλος του Piqray συν φουλβεστράντη. Δεκαπέντε ασθενείς που εμφάνισαν οστεονέκρωση της γνάθου είχαν επίσης εκτεθεί σε συγχρησιμοποιούμενη θεραπεία με διφωσφονικά (π.χ. ζολεδρονικό οξύ) ή αναστολείς σύνδεσης του RANK (π.χ. denosumab). Επομένως, στους ασθενείς που λαμβάνουν Piqray και διφωσφονικά ή αναστολείς σύνδεσης του RANK δεν μπορεί να αποκλειστεί ένας αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης οστεονέκρωσης της γνάθου.

### Ηλικιωμένοι

Σε ασθενείς ηλικίας  $\geq 65$  ετών που έλαβαν αλπελισίμπη συν φουλβεστράντη υπήρχε υψηλότερη επίπτωση υπεργλυκαιμίας βαθμού 3-4 (45,3%) σε σύγκριση με τους ασθενείς  $< 65$  ετών (33,5%), ενώ σε ασθενείς ηλικίας  $< 75$  ετών, υπεργλυκαιμία βαθμού 3-4 ήταν 36% συγκριτικά με 55,9% σε ασθενείς ηλικίας  $\geq 75$  ετών.

### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

### Συμπτώματα

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που σχετίζονται με την υπερδοσολογία εμφανίζουν συνέπεια με το προφίλ ασφάλειας του Piqray και συμπεριλαμβάνουν την υπεργλυκαιμία, τη ναυτία, την εξασθένιση και το εξάνθημα.

### Αντιμετώπιση

Γενικά συμπτωματικά και υποστηρικτικά μέτρα πρέπει να λαμβάνονται σε όλες τις περιπτώσεις υπερδοσολογίας όταν είναι απαραίτητα. Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για το Piqray.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικές ουσίες, άλλες αντινεοπλασματικές ουσίες, κωδικός ATC: L01XX65

### Μηχανισμός δράσης

Η αλπελισίμπη είναι α-ειδικός κατηγορίας I αναστολέας φωσφατιδυλνινοσιτόλης 3-κινάσης (PI3K $\alpha$ ). Οι μεταλλάξεις αύξησης λειτουργικότητας στο γονίδιο που κωδικοποιούν την καταλυτική α-υπομονάδα της PI3K (PIK3CA) οδηγούν σε ενεργοποίηση της PI3K $\alpha$  και της σηματοδότησης της AKT, κυτταρική μεταμόρφωση και την δημιουργία όγκων σε μοντέλα *in vitro* και *in vivo*.

Στις κυτταρικές γραμμές του καρκίνου του μαστού η αλπελισίμπη ανέστειλε τη φωσφορυλίωση των κατωφερών στόχων της PI3K συμπεριλαμβανομένης της AKT και εμφάνισε δραστηριότητα σε κυτταρικές γραμμές που ενισχύουν την μετάλλαξη PIK3CA.

*In vivo*, η αλπελισίμπη ανέστειλε το μονοπάτι σηματοδότησης PI3K/AKT και μείωσε την ανάπτυξη των όγκων σε μοντέλα ξενομοσχευμάτων, συμπεριλαμβανομένων μοντέλων του καρκίνου του μαστού.

Υπάρχουν ευρήματα ότι η αναστολή της PI3K μέσω της θεραπείας με αλπελισίμπη προκαλεί αύξηση της μεταγραφής του υποδοχέα οιστρογόνων (ER) στα καρκινικά κύτταρα του μαστού. Ο συνδυασμός αλπελισίμπης και φουλβεστράντης εμφάνισε αυξημένη αντικαρκινική δράση σε σύγκριση με το κάθε φάρμακο σε μονοθεραπεία στα μοντέλα ξενομοσχευμάτων που προέκυψαν από θετικές σε υποδοχέα οιστρογόνων κυτταρικές γραμμές καρκίνου του μαστού με μετάλλαξη PIK3CA.

Το μονοπάτι σηματοδότησης PI3K/AKT ευθύνεται για την ομοίωση της γλυκόζης και η υπεργλυκαιμία είναι μια αναμενόμενη στα πλαίσια του στόχου ανεπιθύμητη αντίδραση της αναστολής της PI3K.

### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Το Riqray αξιολογήθηκε σε μία βασική φάσης III, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη της αλπελισίμπης σε συνδυασμό με φουλβεστράντη σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και άνδρες με θετικό σε ορμονικό υποδοχέα (HR+), αρνητικό σε ανθρώπινο αυξητικό επιδερμικό παράγοντα 2 (HER2-) προχωρημένο (τοπικοπεριοχικά υποτροπιάζοντα ή μεταστατικό) καρκίνο του μαστού των οποίων η νόσος είχε εμφανίσει εξέλιξη ή υποτροπή κατά τη διάρκεια ή μετά από θεραπεία με βάση αναστολέα αρωματάσης (με ή χωρίς συνδυασμό με αναστολέα κυκλινοεξαρτώμενων κινασών 4/6).

Συνολικά 572 ασθενείς εντάχθηκαν σε δύο κοόρτες, μία κοόρτη με καρκίνο του μαστού με την μετάλλαξη PIK3CA και μια κοόρτη χωρίς την μετάλλαξη PIK3CA. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λαμβάνουν είτε αλπελισίμπη 300 mg συν φουλβεστράντη είτε εικονικό φάρμακο συν φουλβεστράντη σε αναλογία 1:1. Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε με βάση την παρουσία μετάστασης σε πνεύμονες ή/και ήπαρ και την προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα (αναστολείς) κυκλινοεξαρτώμενων κινασών 4/6.

Στην κοόρτη με την μετάλλαξη PIK3CA 169 ασθενείς με μία ή περισσότερες PIK3CA μεταλλάξεις (C420R, E542K, E545A, E545D [1635G>T μόνο], E545G, E545K, Q546E, Q546R, H1047L, H1047R ή H1047Y) τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λαμβάνουν αλπελισίμπη σε συνδυασμό με φουλβεστράντη και 172 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λαμβάνουν εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με φουλβεστράντη. Σε αυτήν την κοόρτη 170 (49,9%) ασθενείς είχαν μεταστάσεις σε ήπαρ/πνεύμονες και 20 (5,9%) ασθενείς είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα κυκλινοεξαρτώμενων κινασών 4/6.

Οι ασθενείς είχαν διάμεση ηλικία 63 ετών (εύρος: 25 ως 92 ετών). Το 44,9% των ασθενών ήταν 65 ετών ή μεγαλύτεροι και ≤85 ετών. Στους ασθενείς συμπεριλαμβάνονταν Λευκοί (66,3%), Ασιάτες (21,7%) και Μαύροι ή Αφροαμερικανοί (1,2%). Ο πληθυσμός της μελέτης συμπεριλάμβανε έναν άνδρα ασθενή που εντάχθηκε στην κοόρτη με μετάλλαξη PIK3CA και έλαβε θεραπεία με αλπελισίμπη και φουλβεστράντη. 66% και 33,4% των συμμετεχόντων είχαν κατάσταση λειτουργικότητας ECOG 0 και 1, αντίστοιχα.

Το 97,7% των ασθενών είχε λάβει προηγούμενη ενδοκρινική θεραπεία. Για το 67,7% των συμμετεχόντων η τελευταία θεραπεία πριν από την ένταξη στη μελέτη ήταν ενδοκρινική θεραπεία. Η λετροζόλη και η αναστροζόλη ήταν οι ενδοκρινικές θεραπείες που χρησιμοποιήθηκαν πιο συχνά. Το πλαίσιο της τελευταίας ενδοκρινικής θεραπείας πριν από την ένταξη στην μελέτη ήταν θεραπευτικό για το 47,8% των συμμετεχόντων και επικουρική θεραπεία για το 51,9% των συμμετεχόντων. Συνολικά, το 85,6% των ασθενών θεωρήθηκαν ότι είχαν νόσο με αντίσταση στην ενδοκρινική θεραπεία. Πρωτογενής αντίσταση στην ενδοκρινική θεραπεία (*de novo* αντίσταση) παρατηρήθηκε στο 13,2% και δευτερογενής αντίσταση στην ενδοκρινική θεραπεία (υποτροπή/επιδείνωση μετά από μια αρχική ανταπόκριση) στο 72,4% των ασθενών.

Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη, η κατάσταση λειτουργικότητας ECOG, η επιβάρυνση από τον όγκο και η προηγούμενη αντινεοπλασματική θεραπεία ήταν καλά ισορροπημένα μεταξύ των σκελών της μελέτης.

Κατά τη διάρκεια της τυχαιοποιημένης φάσης θεραπείας η αλπελισίμπη 300 mg ή το εικονικό φάρμακο χορηγήθηκε από του στόματος μία φορά την ημέρα σε συνεχιζόμενη βάση. Η φουλβεστράντη 500 mg χορηγήθηκε ενδομυϊκά στον κύκλο 1 τις ημέρες 1 και 15 και έπειτα την ημέρα 1 του κύκλου 28 ημερών κατά την φάση της θεραπείας (χορήγηση ±3 ημέρες).

Δεν επιτράπη στους ασθενείς να αλλάξουν από εικονικό φάρμακο σε αλπελισίμπη κατά τη διάρκεια της μελέτης ή μετά την εξέλιξη της νόσου.

Το κύριο καταληκτικό σημείο για την μελέτη ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) με την χρήση των Κριτηρίων Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης Συμπαγών Όγκων (RECIST v1.1), με βάση την αξιολόγηση του ερευνητή σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του μαστού με μετάλλαξη PIK3CA. Το βασικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο ήταν η συνολική επιβίωση (OS) για τους ασθενείς με κατάσταση μετάλλαξης PIK3CA.

Άλλα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) για τους ασθενείς χωρίς μετάλλαξη PIK3CA και την συνολική επιβίωση (OS) για τους ασθενείς χωρίς μετάλλαξη PIK3CA.

Η διάμεση διάρκεια της παρακολούθησης (μεταξύ τυχαιοποίησης και ημερομηνίας αποκοπής δεδομένων στις 12-Ιουνίου-2018) στην κοόρτη με μετάλλαξη PIK3CA ήταν 20 μήνες.

Οι εκβάσεις αποτελεσματικότητας στην κοόρτη με μετάλλαξη PIK3CA έδειξαν στατιστικά σημαντική βελτίωση της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου στους ασθενείς που λάμβαναν αλεελισίμη συν φουλβεστράντη σε σύγκριση με τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο συν φουλβεστράντη με εκτιμώμενη μείωση κινδύνου εξέλιξης της νόσου ή θανάτου 35%.

**Πίνακας 8 Μελέτη C2301 – Σύνοψη των εκβάσεων αποτελεσματικότητας (κοόρτη με μετάλλαξη PIK3CA)**

	<b>Piqray + φουλβεστράντη (n=169)</b>	<b>Εικονικό φάρμακο + φουλβεστράντη (n=172)</b>
<i>Δεδομένα με χρήση δεδομένων της πρωτογενούς ανάλυσης με ημερομηνία αποκοπής 12 Ιουνίου 2018</i>		
<b>Διάμεση επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS<sup>a</sup>) (μήνες, 95% CI)</b>		
Ακτινολογική αξιολόγηση του ερευνητή <sup>#</sup>		
Κοόρτη μετάλλαξης PIK3CA (N=341)	11,0 (7,5 έως 14,5)	5,7 (3,7 έως 7,4)
Λόγος κινδύνου (95% CI)	0,65 (0,50 έως 0,85)	
Τιμή p <sup>a</sup>	0,00065	
Αξιολόγηση τυφλοποιημένης ανεξάρτητης επιτροπής αναθεώρησης* <sup>#</sup>		
Κοόρτη μετάλλαξης PIK3CA (N=173)	11,1 7,3 έως 16,8	3,7 (2,1 έως 5,6)
Λόγος κινδύνου (95% CI)	0,48 (0,32 έως 0,71)	
Τιμή p	N/A	
<i>Δεδομένα με χρήση δεδομένων της 2<sup>ης</sup> ενδιάμεσης OS με ημερομηνία αποκοπής 30 Σεπτεμβρίου 2019</i>		
<b>Διάμεση επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS<sup>a</sup>) (μήνες, 95% CI)</b>		
Ακτινολογική αξιολόγηση του ερευνητή <sup>#</sup>		
Κοόρτη μετάλλαξης PIK3CA (N=341)	11,0 (7,5 έως 14,5)	5,7 (3,7 έως 7,4)
Λόγος κινδύνου (95% CI)	0,64 (0,50 έως 0,81)	
Τιμή p	N/A	
<b>Συνολική επιβίωση (OS) (Μήνες, 95% CI)</b>		
Κοόρτη μετάλλαξης PIK3CA (N=341)	40,6 (32,2-NE)	31,2 (26,8-NE)
Λόγος κινδύνου (95% CI)	0,77 (0,56 έως 1,06)	
Τιμή p <sup>a</sup>	0,06	
CI = διάστημα εμπιστοσύνης, N = αριθμός ασθενών, N/A = δεν εφαρμόζεται, NE = δεν μπορεί να εκτιμηθεί		
<sup>a</sup> Η τιμή p λαμβάνεται από το μονής κατεύθυνσης στρωματοποιημένο τεστ log-rank.		
<sup>#</sup> Σύμφωνα με τα RECIST 1.1		
* Με βάση προσέγγιση που βασίζεται σε έλεγχο 50%		

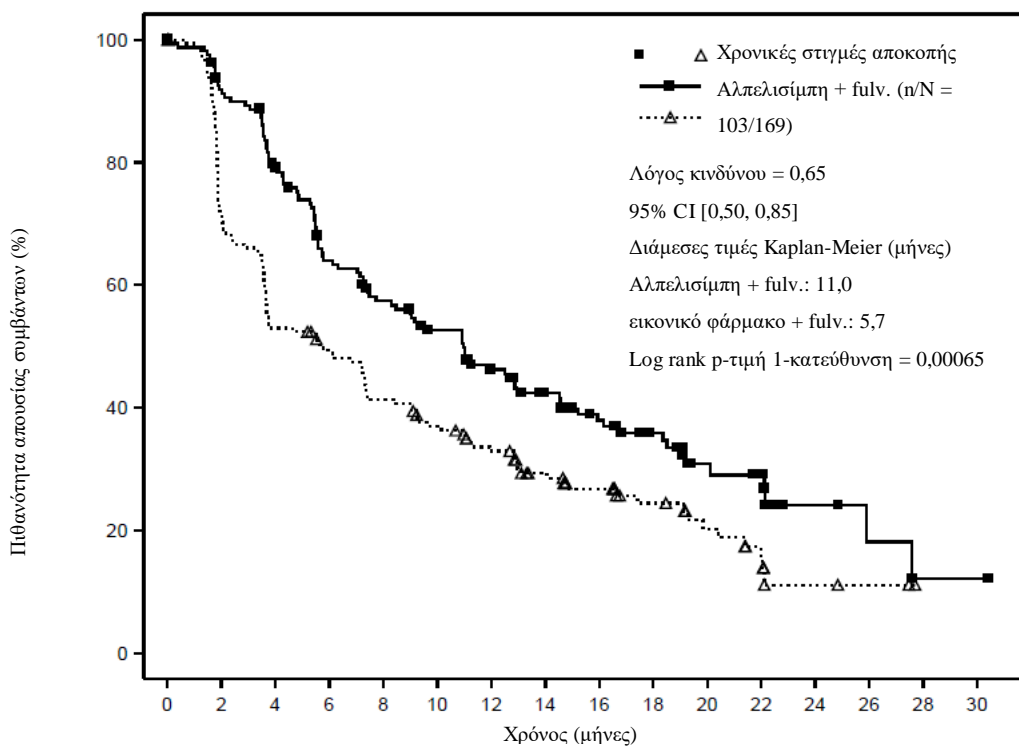
Στην κοορτή με μετάλλαξη PIK3CA οι αναλύσεις υποομάδων όσον αφορά την επιβίωση χωρίς εξέλιξη σύμφωνα με την αξιολόγηση του ερευνητή μέσω παραγόντων στρωματοποίησης τυχαιοποίησης έδειξαν γενικά σταθερή επίδραση της θεραπείας υπέρ του σκέλους της αλπελισίμπης, ανεξάρτητα από την παρουσία ή απουσία μεταστάσεων σε πνεύμονες/ήπαρ.

Μεταξύ 20 ασθενών με προηγούμενη χρήση αναστολέων CDK4/6 ο λόγος κινδύνου (HR) ήταν 0,48 (95% CI: 0,17, 1,36). Η διάμεση PFS ήταν 1,8 μήνες (95% CI: 1,7, 3,6) στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου συν φουλβεστράντη και 5,5 μήνες (95% CI: 1,6, 16,8) στο σκέλος της αλπελισίμπης συν φουλβεστράντη.

Με τη χρήση δεδομένων ημερομηνίας αποκοπής 12-Ιουνίου-2018, τα αποτελέσματα για την PFS για την υποομάδα των ασθενών με ενδοκρινική αντίσταση (HR=0,64; 95% CI: 0,49, 0,85, n=292) και των ασθενών με ενδοκρινική ευαισθησία (HR=0,87; 95% CI: 0,35, 2,17, n=39) ευνοούσαν το σκέλος της αλπελισίμπης συν φουλβεστράντη. Ο αριθμός των ασθενών με ενδοκρινική ευαισθησία με μετάλλαξη PIK3CA ήταν περιορισμένος (n=39) και τα αποτελέσματα θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή.

Με χρήση ημερομηνίας αποκοπής 12-Ιουνίου-2018, το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης σε ασθενείς με μετρήσιμη νόσο κατά την έναρξη ήταν 35,7% (95% CI: 27,4, 44,7) ) στο σκέλος της αλπελισίμπης συν φουλβεστράντη και 16,% (95% CI: 10,4, 23,5) στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου συν φουλβεστράντη.

**Σχήμα 1** Σχεδιάγραμμα Kaplan-Meier για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου στην κοορτή με μετάλλαξη PIK3CA σύμφωνα με την αξιολόγηση του τοπικού ερευνητή



Χρόνος (μήνες)	Αριθμός συμμετεχόντων που είναι ακόμα σε κίνδυνο	Αλπελισίμπη +	Placebo + fulv.
0	169	172	169
1	158	167	168
2	145	154	155
3	141	150	151
4	123	131	138
5	119	127	134
6	118	126	133
7	88	80	88
8	77	67	77
9	85	66	76
10	82	58	68
11	85	54	64
12	75	54	48
13	71	43	41
14	62	39	29
15	54	32	29
16	50	30	21
17	43	27	20
18	39	17	19
19	32	17	14
20	30	16	13
21	27	14	9
22	17	5	3
23	16	5	3
24	5	4	2
25	4	3	2
26	3	3	2
27	3	1	0
28	1	1	0
29	1	1	0
30	1	0	0
31	0	0	0

### Κοόρτη χωρίς μετάλλαξη PIK3CA

Δεν παρατηρήθηκε όφελος επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) σε ασθενείς των οποίων οι όγκοι δεν είχαν μετάλλαξη ιστού PIK3CA.

### Προηγούμενη χρήση φουλβεστράντης στη μελέτη CBYL719X2102

Ασθενείς με προηγούμενη χρήση φουλβεστράντης δεν περιλήφθηκαν στην κύρια μελέτη. Στη μελέτη φάσης I CBYL719X2101, 39 ασθενείς ανέφεραν προηγούμενη χρήση φουλβεστράντης. Οι βέλτιστες συνολικές ανταποκρίσεις στη θεραπεία με αλπελισίμπη συν φουλβεστράντη για τους 21 ασθενείς με μεταλλάξεις PIK3CA και μετρήσιμη νόσο κατά την έναρξη ήταν μερική ανταπόκριση σε 7 ασθενείς, σταθερή νόσος σε 11 ασθενείς και επιδείνωση της νόσου σε 2 ασθενείς. Ως εκ τούτου, τα στοιχεία αποτελεσματικότητας αυτής της θεραπείας σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με φουλβεστράντη δεν έχουν τεκμηριωθεί εξαιτίας των περιορισμένων δεδομένων που υπάρχουν αυτή τη στιγμή (βλ. παράγραφο 4.4).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Riqray σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στον καρκίνο του μαστού (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η φαρμακοκινητική της αλπελισίμπης ερευνήθηκε σε ασθενείς που λάμβαναν από του στόματος δοσολογικό σχήμα που κυμαινόταν από 30 ως 450 mg ημερησίως. Υγιείς συμμετέχοντες έλαβαν εφάπαξ από του στόματος δόσεις που κυμαίνονταν από 300 ως 400 mg. Η φαρμακοκινητική ήταν συγκρίσιμη τόσο στους ογκολογικούς ασθενείς όσο και στους υγιείς εθελοντές.

### Απορρόφηση

Μετά από χορήγηση της αλπελισίμπης από του στόματος ο διάμεσος χρόνος ως την επίτευξη της κορυφαίας συγκέντρωσης στο πλάσμα ( $T_{max}$ ) κυμαινόταν μεταξύ 2,0 ως 4,0 ώρες, ανεξαρτήτως της δόσης, του χρόνου ή του θεραπευτικού σχήματος. Με βάση τη δημιουργία μοντέλου για την απορρόφηση η βιοδιαθεσιμότητα εκτιμήθηκε ότι ήταν πολύ υψηλή (>99%) υπό συνθήκες λήψης τροφής αλλά χαμηλότερη σε συνθήκες νηστείας (~68,7% σε δόση 300 mg). Τα επίπεδα πλάσματος της αλπελισίμπης σε σταθερή κατάσταση μετά από την καθημερινή δοσολογία μπορούν να αναμένονται ότι θα επιτευχθούν την ημέρα 3 μετά την έναρξη της θεραπείας στους περισσότερους ασθενείς.

### Επίδραση της τροφής

Η απορρόφηση της αλπελισίμπης επηρεάζεται από την τροφή. Σε υγιείς εθελοντές μετά από μια εφάπαξ από του στόματος δόση 300 mg αλπελισίμπης, σε σύγκριση με την κατάσταση νηστείας ένα γεύμα με υψηλά λιπαρά και πολλές θερμίδες (HFHC) (985 θερμίδες με 58,1 g λίπους) αύξησε την  $AUC_{inf}$  κατά 73% και την  $C_{max}$  κατά 84% και ένα γεύμα με χαμηλά λιπαρά και λίγες θερμίδες (LFLC) (334 θερμίδες με 8,7 g λίπους) αύξησε την  $AUC_{inf}$  κατά 77% και την  $C_{max}$  κατά 145%. Δεν βρέθηκε καμία σημαντική διαφορά για την  $AUC_{inf}$  μεταξύ γεύματος με χαμηλά λιπαρά και λίγες θερμίδες και γεύματος με υψηλά λιπαρά και λίγες θερμίδες με γεωμετρική μέση αναλογία 0,978 (CI: 0,876, 1,09), συμπεραίνοντας ότι ούτε το περιεχόμενο σε λιπαρά ούτε η συνολική πρόσληψη θερμίδων δεν είχε σημαντικό αντίκτυπο στην απορρόφηση. Η αύξηση της γαστρεντερικής διαλυτότητας από την χολή, που απεκκρίνεται ως ανταπόκριση στην πρόσληψη τροφής είναι η πιθανή αιτία της επίδρασης της τροφής. Επομένως, το Riqray πρέπει να λαμβάνεται αμέσως μετά το φαγητό και περίπου την ίδια ώρα κάθε μέρα.

## Κατανομή

Η αλπελισίμπη δεσμεύεται μέτρια στην πρωτεΐνη με ελεύθερο κλάσμα 10,8% ανεξαρτήτως της συγκέντρωσης. Η αλπελισίμπη ήταν εξίσου κατανομημένη μεταξύ ερυθρών αιμοσφαιρίων και πλάσματος με μέση *in vivo* αναλογία αίματος-πλάσματος 1,03. Καθώς η αλπελισίμπη είναι υπόστρωμα των ανθρώπινων μεταφορέων εκροής, δεν αναμένεται να διαπεράσει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό στους ανθρώπους. Ο όγκος της κατανομής της αλπελισίμπης σε σταθερή κατάσταση ( $V_{ss}/F$ ) εκτιμάται στα 114 λίτρα (διακύμανση μεταξύ ατόμων CV% 46%).

## Βιομετασχηματισμός

*In vitro* μελέτες έδειξαν ότι ο σχηματισμός του μεταβολίτη υδρόλυσης BZG791 μέσω χημικής και ενζυματικής αμιδικής υδρόλυσης είναι σημαντικό μεταβολικό μονοπάτι και ακολουθείται από μικρή συμβολή του CYP3A4. Η υδρόλυση της αλπελισίμπης συμβαίνει συστηματικά τόσο από την χημική αποσύνθεση όσο και από την ενζυματική υδρόλυση μέσω ευρέως εκφραζόμενων υψηλής δυνατότητας ενζύμων (εστεράσες, αμιδάσες, χολινεστεράση) που δεν περιορίζονται στο ήπαρ. Οι διαμεσολαβούμενοι από το CYP3A4 μεταβολίτες και γλυκουρονίδια κάλυψαν το ~15% της δόσης, το BZG791 κάλυψε το ~40-45% της δόσης. Το υπόλοιπο μέρος της δόσης που απορροφήθηκε απεκκρίθηκε ως αλπελισίμπη.

## Αποβολή

Η αλπελισίμπη εμφανίζει χαμηλή κάθαρση με 9,2 l/ώρα (CV% 21%) με βάση την ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού υπό συνθήκες λήψης τροφής. Η ημίσεια ζωή που προκύπτει από τον πληθυσμό, ανεξαρτήτως δόσης και χρόνου ήταν 8 ως 9 ώρες σε σταθερή κατάσταση με 300 mg μία φορά την ημέρα.

Σε μελέτη ισοζυγίου μάζας ανθρώπων, μετά την από του στόματος χορήγηση η αλπελισίμπη και οι μεταβολίτες της αποβλήθηκαν στα κόπρανα (81,0%), κυρίως μέσω της αποβολής μέσω του ήπατος και των χοληφόρων ή/και της εντερικής απέκκρισης της αλπελισίμπης ή μεταβολίστηκαν σε BZG791. Η απέκκριση στα ούρα είναι ελάχιστη (13,5%), με αμετάβλητη αλπελισίμπη (2%). Μετά από εφάπαξ από του στόματος δόση [<sup>14</sup>C]-αλπελισίμπης, το 94,5% της συνολικής χορηγηθείσας ραδιενεργής δόσης ανακτήθηκε εντός 8 ημερών.

## Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η φαρμακοκινητική διαπιστώθηκε ότι ήταν γραμμική όσον αφορά τη δόση και τον χρόνο υπό συνθήκες λήψης τροφής μεταξύ 30 και 450 mg. Μετά από πολλαπλές δόσεις η έκθεση στην αλπελισίμπη (AUC) σε σταθερή κατάσταση είναι μόνο ελαφρώς υψηλότερη από την εφάπαξ δόση με μέση συσσώρευση 1,3 ως 1,5 με ημερήσιο δοσολογικό σχήμα.

## Μεταβολική αλληλεπίδραση

### Υποστρώματα CYP3A4

Σε μια μελέτη αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων με το ευαίσθητο υπόστρωμα του CYP3A4 εβερόλιμους, η AUC αυξήθηκε κατά 11,2%. Δεν αναμένεται κλινικά σημαντική μεταβολή ως αποτέλεσμα φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης με υποστρώματα του CYP3A4.

### Επαγωγείς και αναστολείς του CYP3A4

Οι επιδράσεις των επαγωγέων ή αναστολέων του CYP3A4 δεν έχουν αξιολογηθεί σε κλινικές μελέτες. Δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές μεταβολές στη συνολική έκθεση ως αποτέλεσμα του χαμηλού κλάσματος (<15%) που μεταβολίζεται από το CYP3A4.



## Αλληλεπίδραση με βάση τους μεταφορείς

Με βάση δεδομένα *in vitro*, η αναστολή του νεφρικού μεταφορέα οργανικών ανιόντων OAT3 από την αλπελισίμη (ή/και τον μεταβολίτη της BZG791) δεν μπορεί να απορριφθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν την θεραπευτική δόση.

Η αλπελισίμη εμφάνισε μόνο ασθενή αναστολή *in vitro* προς τους ευρέως εκφραζόμενους μεταφορείς εκροής (P-gp, BCRP, MRP2, BSEP), τους μεταφορείς φορέων διαλυτών στην ηπατική πύλη (OATP1B1, OATP1B3, OCT1) και τους μεταφορείς φορέων διαλυτών στους νεφρούς (OAT1, OCT2, MATE1, MATE2K). Καθώς οι μη δεσμευμένες συστηματικές συγκεντρώσεις σε σταθερή κατάσταση (ή οι συγκεντρώσεις στην ηπατική πύλη) τόσο στη θεραπευτική δόση όσο και στη μέγιστη ανεκτή δόση είναι σημαντικά χαμηλότερες από τις πειραματικά καθοριζόμενες μη δεσμευμένες σταθερές της αναστολής ή IC<sub>50</sub>, η αναστολή δεν θα μεταφράζεται σε κλινική σημαντικότητα. Λόγω των υψηλών συγκεντρώσεων αλπελισίμης στον εντερικό αυλό, η επίδραση στην εντερική P-gp και BCRP δεν μπορεί να αποκλειστεί πλήρως.

## Ειδικοί πληθυσμοί

### Επίδραση της ηλικίας, του βάρους και του φύλου

Η φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού έδειξε ότι δεν υπάρχουν κλινικά σχετικές επιδράσεις της ηλικίας, του σωματικού βάρους ή του φύλου στη συστηματική έκθεση της αλπελισίμης που θα χρειαζόνταν προσαρμογή δόσης του Piqray.

### Παιδιατρικοί ασθενείς (κάτω των 18 ετών)

Η φαρμακοκινητική του Piqray σε παιδιά ηλικίας 0-18 ετών δεν έχει εδραιωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

### Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών ή άνω)

Από τους 284 ασθενείς που έλαβαν Piqray στην μελέτη φάσης III (στο σκέλος αλπελισίμη συν φουλβεστράντη), 117 ασθενείς ήταν  $\geq 65$  ετών και 34 ασθενείς ήταν ηλικίας μεταξύ 75 και 87 ετών. Δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές στην έκθεση του Piqray μεταξύ αυτών των ασθενών και νεότερων ασθενών (βλέπε παράγραφο 4.2).

### Φυλή/Εθνικότητα

Αναλύσεις φαρμακοκινητικής πληθυσμού και αναλύσεις φαρμακοκινητικής από μελέτη φάσης I σε Ιάπωνες ασθενείς με καρκίνο έδειξαν ότι δεν υπάρχουν κλινικά σχετικές επιδράσεις της εθνικότητας στη συστηματική έκθεση του Piqray.

Μη διαμερισματοποιημένες παράμετροι φαρμακοκινητικής μετά από εφάπαξ και πολλαπλές ημερήσιες δόσεις Piqray για τους Ιάπωνες ασθενείς ήταν παρόμοιες με τις παράμετρους που αναφέρθηκαν στον πληθυσμό των Καυκάσιων.

### Νεφρική δυσλειτουργία

Με βάση ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού που περιλάμβανε 117 ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (eGFR  $\geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) / (CL<sub>Cr</sub>  $\geq 90$  ml/min), 108 ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (eGFR 60 ως <90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) / (CL<sub>Cr</sub> 60 ως <90 ml/min) και 45 ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (eGFR 30 ως <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), η ήπια και η μέτρια νεφρική δυσλειτουργία δεν είχε καμία επίδραση στην έκθεση στην αλπελισίμη (βλέπε παράγραφο 4.2).

### Ηπατική δυσλειτουργία

Με βάση φαρμακοκινητική μελέτη ασθενών με ηπατική δυσλειτουργία, η μέτρια και η σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία είχε αμελητέα επίδραση στην έκθεση στην αλπελισίμη (βλέπε παράγραφο 4.2). Η μέση έκθεση για την αλπελισίμη αυξήθηκε κατά 1,26 φορές σε ασθενείς με σοβαρή (GMR: 1,00 για την C<sub>max</sub>, 1,26 για την AUC<sub>last</sub>/AUC<sub>inf</sub>) ηπατική διαταραχή.

Με βάση μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού που περιλάμβανε 230 ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, 41 ασθενείς με ήπια ηπατική διαταραχή και κανένα ασθενή με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία υποστηρίχθηκαν περαιτέρω τα ευρήματα από την επικεντρωμένη στην ηπατική δυσλειτουργία μελέτη, η ήπια και η μέτρια ηπατική δυσλειτουργία δεν είχε καμία επίδραση στην έκθεση στην αλπελισίμπη (βλέπε παράγραφο 4.2).

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

#### Φαρμακολογία ασφάλειας και τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων

Η πλειοψηφία των παρατηρούμενων επιδράσεων της αλπελισίμπης συσχετίστηκαν με την φαρμακολογική δραστηριότητα της αλπελισίμπης ως p110α-ειδικού αναστολέα του μονοπατιού PI3K, όπως η επιρροή στην ομοίωση της γλυκόζης που οδηγεί σε υπεργλυκαμία και ο κίνδυνος αυξημένης αρτηριακής πίεσης. Ο μυελός των οστών και ο λεμφοειδής ιστός, το πάγκρεας και ορισμένα αναπαραγωγικά όργανα και των δύο φύλων ήταν τα βασικά όργανα στόχοι για ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι επιδράσεις στον μυελό των οστών και τον λεμφοειδή ιστό γενικά ήταν αναστρέψιμες με την παύση της θεραπείας. Οι επιδράσεις στο πάγκρεας και τα αναπαραγωγικά όργανα δεν αναστράφηκαν πλήρως αλλά φάνηκε τάση προς αναστροφή.

#### Καρδιαγγειακή φαρμακολογία ασφάλειας

*In vitro* αναστολή των καναλιών hERG (IC<sub>50</sub> of 9,4 μM ) παρουσιάστηκε σε συγκεντρώσεις ~13 φορές υψηλότερη από την έκθεση σε ανθρώπους, στην συνιστώμενη δόση των 300 mg/ημέρα. Καμία σχετική ηλεκτροφυσιολογική επίδραση δεν παρατηρήθηκε σε σκύλους.

#### Καρκινογένεση και μεταλλαξιολογία

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες καρκινογένεσης.

Τα αποτελέσματα των καθιερωμένων μελετών γονιδιοτοξικότητας με την αλπελισίμπη ήταν αρνητικά. Σε μία μελέτη τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης σε αρουραίους στην οποία ενσωματώθηκε ανάλυση μικροπυρήνων, τα επίπεδα έκθεσης στην αλπελισίμπη ήταν 1,4 φορές υψηλότερα σε αρσενικούς και 2 φορές υψηλότερα σε θηλυκούς από την θεραπευτική έκθεση σε ενήλικες ανθρώπους που λάμβαναν τη συνιστώμενη δόση. Για το λόγο αυτό η δυνατότητα γονιδιοτοξικότητας της αλπελισίμπης δεν μπορεί να αποκλειστεί.

#### Αναπαραγωγική τοξικότητα

Μελέτες ανάπτυξης του εμβρύου σε αρουραίους και κουνέλια έχουν δείξει ότι η από του στόματος χορήγηση της αλπελισίμπης κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης προκάλεσε εμβρυοτοξικότητα και τερατογένεση. Σε αρουραίους και κουνέλια μετά από την προγεννητική έκθεση σε αλπελισίμπη παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα απωλειών πριν και μετά την εμφύτευση, μειωμένο βάρος του εμβρύου και αυξημένες περιπτώσεις ανωμαλιών του εμβρύου (μεγεθυμένη κοιλία εγκεφάλου, μειωμένη οστεοποίηση και σκελετικές δυσμορφίες) ξεκινώντας από έκθεση χαμηλότερη από την έκθεση των ανθρώπων στην υψηλότερη συνιστώμενη δόση των 300 mg, καταδυσκνεύοντας δυνατότητα κλινικής σχετικότητας.

Δεν έχει διεξαχθεί μελέτη γονιμότητας σε αρουραίους. Ωστόσο, σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες σε αναπαραγωγικά όργανα όπως κολπική ατροφία ή ατροφία της μήτρας και μεταβολές στον κύκλο οίστρου σε αρουραίους μείωση του βάρους του προστάτη και των όρχεων σε αρουραίου και σκύλους και ατροφία του προστάτη σε σκύλους σε κλινικά σχετικές δόσεις.

#### Φωτοτοξικότητα

Μια *in vitro* εξέταση φωτοτοξικότητας στην κυτταρική γραμμή ινοβλαστών ποντικών Balb/c 3T3 δεν εντόπισε σχετική πιθανότητα φωτοτοξικότητας για την αλπελισίμπη.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας δισκίου

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική  
Μαννιτόλη  
Άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατριούχο  
Υπρομελλόζη  
Μαγνήσιο στεατικό

#### Επικάλυψη του δισκίου

Υπρομελλόζη  
Σιδήρου οξείδιο, μέλαν (E 172)  
Σιδήρου οξείδιο, ερυθρό (E 172)  
Τιτανίου διοξείδιο (E 171)  
Πολυαιθυλενογλυκόλη  
Τάλκης

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

PVC/PCTFE/alu (πολυβινυλοχλωρίδιο/πολυχλωροτριφθοροαιθυλένιο/αλουμίνιο) κυψέλη σφραγισμένη σε συσκευασία κάρτας κυψέλης που περιέχει 14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

#### Piqray 50 mg και 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Συσκευασίες που περιέχουν 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (14 των 50 mg και 14 των 200 mg) ή 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (28 των 50 mg και 28 των 200 mg). Πολλαπλές συσκευασίες που περιέχουν 168 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (3x 56, η κάθε μία αποτελείται από 28 δισκία των 50 mg και 28 δισκία των 200 mg).

#### Piqray 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Συσκευασίες που περιέχουν 28 ή 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Πολλαπλές συσκευασίες που περιέχουν 168 (3x 56) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

#### Piqray 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Συσκευασίες που περιέχουν 14 ή 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Πολλαπλές συσκευασίες που περιέχουν 84 (3x 28) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/20/1455/001-009

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

27 Ιουλίου 2020

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Νυρεμβέργη  
Γερμανία

Lek Pharmaceuticals d.d.  
Verovskova ulica 57  
1526 Ljubljana  
Σλοβενία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### **• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

### **• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από την κυκλοφορία του Piqray σε κάθε Κράτος Μέλος ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να συμφωνήσει σχετικά με το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού προγράμματος, περιλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, τους τρόπους διανομής και όλων των άλλων πτυχών του προγράμματος, με την Εθνική Αρμόδια Αρχή (ΕΑΑ).

Το εκπαιδευτικό πρόγραμμα έχει σκοπό την αυξημένη επαγρύπνηση και την παροχή πληροφοριών σχετικά με τα σημεία και συμπτώματα της σοβαρής υπεργλυκαιμίας, περιλαμβανομένης της κετοξέωσης και της διαχείρισής τους.

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι σε κάθε Κράτος Μέλος στο οποίο κυκλοφορεί το Piqray, όλοι οι επαγγελματίες υγείας που αναμένεται να συνταγογραφίσουν Piqray έχουν πρόσβαση σε/τους έχει διατεθεί το εκπαιδευτικό υλικό για τον γιατρό.

**Το εκπαιδευτικό υλικό για τον γιατρό πρέπει να περιέχει:**

- Την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος
- Οδηγό για τους επαγγελματίες υγείας

**Ο Οδηγός για τους επαγγελματίες υγείας** θα περιέχει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

Σοβαρή υπεργλυκαιμία, σε μερικές περιπτώσεις σχετιζόμενη με σύνδρομο υπεργλυκαιμικής υπερώσμωσης απουσία κετοξέωσης (HHNKS) ή κετοξέωση, έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Piqray. Μερικά περιστατικά κετοξέωσης με θανατηφόρο έκβαση έχουν αναφερθεί στο διάστημα μετά την κυκλοφορία.

- **Πριν από την έναρξη της θεραπείας**

- Το Piqray σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο υπεργλυκαιμίας.
- Οι ασθενείς που διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο (διαβητικοί, προδιαβητικοί, με FPG >250 mg/dl, με BMI  $\geq$ 30, ή ηλικίας  $\geq$ 75 ετών) χρειάζεται η λήψη συμβουλής από έναν επαγγελματία υγείας που έχει εμπειρία στην αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας.
- Η τρέχουσα αντιδιαβητική θεραπεία του ασθενούς μπορεί να επηρεαστεί από τη θεραπεία με αλπελισίμη μέσω αλληλεπίδρασης με από του στόματος αντιδιαβητικά που μεταβολίζονται κυρίως από τα CYP2C9 και CYP2C8 (περιλαμβανομένων μεταξύ άλλων, ρεπαγλινίδη, ροσιγλιταζόνη, γλυπιζίδη και τολβουταμίδη).
- Να γίνεται έλεγχος για FPG και HbA1c και να βελτιστοποιείται το επίπεδο γλυκόζης στο αίμα του ασθενούς πριν την έναρξη της θεραπείας με αλπελισίμη.
- Να δίδονται συμβουλές στους ασθενείς σχετικά με τον κίνδυνο υπεργλυκαιμίας, την ανάγκη για αλλαγές στον τρόπο ζωής, τα σημεία και συμπτώματα της υπεργλυκαιμίας (π.χ. έντονη δίψα, συχνότερη από το συνηθισμένο ούρηση ή μεγαλύτερη ποσότητα ούρων από το συνηθισμένο, αυξημένη όρεξη με απώλεια βάρους, δυσκολία στην αναπνοή, πονοκέφαλος, ναυτία, έμετος) και τη σημασία της άμεσης επικοινωνίας με έναν επαγγελματία υγείας εάν τα συμπτώματα παρουσιαστούν.

- **Κατά τη διάρκεια της θεραπείας**

- Να ακολουθείται το πρόγραμμα για παρακολούθηση της γλυκόζης νηστείας σύμφωνα με την επισήμανση του Piqray. Παρακαλούμε σημειώστε ότι υπάρχουν διαφορετικά προγράμματα για ασθενείς με και χωρίς παράγοντες κινδύνου.
- Σε περίπτωση υπεργλυκαιμίας, ακολουθείστε την σχετική με την υπεργλυκαιμία τροποποίηση της δόσης και την αντιμετώπιση σύμφωνα με την επισήμανση του Piqray.
- Όταν ξεκινά αντιδιαβητική θεραπεία, πρέπει να ληφθούν υπόψη οι πιθανές αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων.

- **Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων**

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Μετεγκριτική μελέτη αποτελεσματικότητας (PAES): Για να διερευνηθεί περαιτέρω η αποτελεσματικότητα και η μακροχρόνια ασφάλεια της αλπελισίμπης σε συνδυασμό με φουλβεστράντη σε μετεμηνοπαυσιακές γυναίκες και άνδρες, σε ασθενείς με θετικό σε ορμονικό υποδοχέα (HR), αρνητικό σε υποδοχέα ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα 2 (HER2) προχωρημένο καρκίνο του μαστού με μετάλλαξη PIK3CA μετά την εξέλιξη της νόσου μετά από ενδοκρινική θεραπεία ως μονοθεραπεία, ο ΚΑΚ πρέπει να καταθέσει την τελική αναφορά κλινικής μελέτης, της φάσης III τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο μελέτης CBYL719C2301 (SOLAR-1).	31-Aug-2022.



**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΩΝ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΔΙΣΚΙΑ 150 MG**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Piqray 150 mg επικαλυμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
αλπελισίμπη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg αλπελισίμπη.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

28 δισκία  
Απόθεμα 14 ημερών για ημερήσια δόση 300 mg.  
56 δισκία  
Απόθεμα 28 ημερών για ημερήσια δόση 300 mg.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/20/1455/001	28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 150 mg
EU/1/20/1455/002	56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 150 mg

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Piqray 150 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΠΟΛΛΑΠΛΩΝ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΩΝ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΔΙΣΚΙΑ 150 MG (ΜΕ BLUE BOX)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Riqray 150 mg επικαλυμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
αλπελισίμη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg αλπελισίμη.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Πολλαπλή συσκευασία: 168 (3x 56) δισκία  
3x απόθεμα 28 ημερών για **ημερήσια δόση 300 mg**.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/20/1455/003

168 (3x 56) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 150 mg

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Piqray 150 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ ΠΟΛΛΑΠΛΩΝ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΩΝ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΔΙΣΚΙΑ 150 MG (ΧΩΡΙΣ BLUE BOX)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Riqray 150 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
αλπελισίμη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 150 mg αλπελισίμη.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

56 δισκία  
Απόθεμα 28 ημερών για **ημερήσια δόση 300 mg**.  
Στοιχείο πολλαπλής συσκευασίας. Να μην πωλείται ξεχωριστά.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/20/1455/003

168 (3x 56) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 150 mg

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Piqray 150 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**



**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**ΚΑΡΤΑ ΜΕ ΚΥΨΕΛΕΣ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΔΙΣΚΙΑ 150 ΜG**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Riqray 150 mg δισκία  
αλπελισίμη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Δευ.  
Τρ.  
Τετ.  
Πέμ.  
Παρ.  
Σάβ.  
Κυρ.

Πάρτε και τα δύο δισκία στη χρωματισμένη σειρά αμέσως μετά το φαγητό την ημέρα που υποδεικνύεται.

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΩΝ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΔΙΣΚΙΑ 200 MG**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Piqray 200 mg επικαλυμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
αλπελισίμπη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 200 mg αλπελισίμπη.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

14 δισκία  
Απόθεμα 14 ημερών για ημερήσια δόση 200 mg.  
28 δισκία  
Απόθεμα 28 ημερών για ημερήσια δόση 200 mg.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

EU/1/20/1455/007  
EU/1/20/1455/008

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 200 mg  
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 200 mg

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Piqray 200 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΠΟΛΛΑΠΛΩΝ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΩΝ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΔΙΣΚΙΑ 200 mg  
(ΜΕ BLUE BOX)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Riqray 200 mg επικαλυμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
αλπελισίμη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 200 mg αλπελισίμη.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Πολλαπλή συσκευασία: 84 (3x 28) δισκία  
3x απόθεμα 28 ημερών για **ημερήσια δόση 200 mg**.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/20/1455/009

84 (3x 28) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 200 mg

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Piqray 200 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ ΠΟΛΛΑΠΛΩΝ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΩΝ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΔΙΣΚΙΑ 200 MG (ΧΩΡΙΣ BLUE BOX)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Piqray 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
αλπελισίμη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 200 mg αλπελισίμη.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

28 δισκία  
Απόθεμα 28 ημερών για **ημερήσια δόση 200 mg**.  
Στοιχείο πολλαπλής συσκευασίας. Να μην πωλείται ξεχωριστά.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/20/1455/009

84 (3x 28) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 200 mg

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Piqray 200 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**ΚΑΡΤΑ ΜΕ ΚΥΨΕΛΕΣ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΔΙΣΚΙΑ 200 ΜG**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Riqray 200 mg δισκία  
αλπελισίμπη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Δευ.  
Τρ.  
Τετ.  
Πέμ.  
Παρ.  
Σάβ.  
Κυρ.

Πάρτε ένα δισκίο αμέσως μετά το φαγητό την ημέρα που υποδεικνύεται.



**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΩΝ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΔΙΣΚΙΑ 50 ΜG ΚΑΙ 200 ΜG**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Riqray 50 mg επικαλυμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Riqray 200 mg επικαλυμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
αλπελισίμπη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 50 mg ή 200 mg αλπελισίμπη.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

14 δισκία των 50 mg  
14 δισκία των 200 mg  
Απόθεμα 14 ημερών για ημερήσια δόση 250 mg.  
28 δισκία των 50 mg  
28 δισκία των 200 mg  
Απόθεμα 28 ημερών για ημερήσια δόση 250 mg.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/20/1455/004

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 50 mg +

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 200 mg

EU/1/20/1455/005

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 50 mg + 28 δισκία των 200 mg

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Piqray 50 mg + 200 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΠΟΛΛΑΠΛΩΝ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΩΝ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΔΙΣΚΙΑ 50 MG ΚΑΙ 200 MG (ΜΕ BLUE BOX)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Riqray 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Riqray 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
αλπελισίμη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 50 mg ή 200 mg αλπελισίμη.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Πολλαπλή συσκευασία:  
84 (3X28) δισκία των 50 mg  
84 (3X28) δισκία των 200 mg  
3x απόθεμα 28 ημερών για ημερησια δόση 250 mg.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/20/1455/006

84 (3x28) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 50 mg  
+ 84 (3x28) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των  
200 mg

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Piqray 50 mg + 200 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ ΠΟΛΛΑΠΛΩΝ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΩΝ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΔΙΣΚΙΑ 50 MG ΚΑΙ 200 MG TABLETS (ΧΩΡΙΣ BLUE BOX)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Riqray 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Riqray 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
αλπελισίμπη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 50 mg ή 200 mg αλπελισίμπη.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

28 δισκία των 50 mg  
28 δισκία των 200 mg  
Απόθεμα 28 ημερών για **ημερήσια δόση 250 mg**.  
Στοιχείο πολλαπλής συσκευασίας. Να μην πωλείται ξεχωριστά.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU1/20/1455/006

84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 50 mg +  
84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 200 mg (3x  
28 + 28)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Piqray 50 mg + 200 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**ΚΑΡΤΑ ΜΕ ΚΥΨΕΛΕΣ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΔΙΣΚΙΑ 50 ΜG ΚΑΙ 200 ΜG**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Riqray 50 mg δισκία  
Riqray 200 mg δισκία  
αλπελισίμπη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Δευ.  
Τρ.  
Τετ.  
Πέμ.  
Παρ.  
Σάβ.  
Κυρ.

Πάρτε και τα δύο δισκία στη χρωματισμένη σειρά αμέσως μετά το φαγητό την ημέρα που υποδεικνύεται.

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**



## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

**Piqray 50 mg επικαλυμένα με λεπτό υμένιο δισκία**  
**Piqray 150 mg επικαλυμένα με λεπτό υμένιο δισκία**  
**Piqray 200 mg επικαλυμένα με λεπτό υμένιο δισκία**  
αλπελισίμπη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, ή τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, ή τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το Piqray και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Piqray
3. Πώς να πάρετε το Piqray
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Piqray
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### **1. Τι είναι το Piqray και ποια είναι η χρήση του**

#### **Τι είναι το Piqray**

Το Piqray περιέχει τη δραστική ουσία αλπελισίμπη, η οποία ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς της κινάσης της 3-φωσφατιδυλινοστόλης (PI3K).

#### **Ποια είναι η χρήση του Piqray**

Το Piqray χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών και ανδρών με έναν τύπο καρκίνου του μαστού που ονομάζεται προχωρημένος θετικός σε ορμονικούς υποδοχείς (HR), αρνητικός στον υποδοχέα-2 του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (HER2) καρκίνος του μαστού. Το Piqray χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με φουλβεστράντη, μια ορμονική αντικαρκινική θεραπεία, σε ασθενείς των οποίων ο καρκίνος δεν έχει ανταποκριθεί σε άλλες ορμονικές θεραπείες και που έχουν συγκεκριμένες αλλαγές (μεταλλάξεις) σε ένα γονίδιο που ονομάζεται PIK3CA.

Ο γιατρός σας θα πάρει ένα δείγμα από το αίμα σας ή/και από τον ιστό του όγκου, τα οποία θα εξεταστούν για αυτές τις μεταλλάξεις του PIK3. Αν τα αποτελέσματα είναι θετικά ο καρκίνος σας είναι πιθανό να ανταποκριθεί στη θεραπεία με Piqray.

#### **Πώς δρα το Piqray**

Το Piqray δρα παρεμποδίζοντας τις δράσεις των ενζύμων που ονομάζονται κινάσες της φωσφατιδυλινοσιτόλης 3 (PI3K). Αυτά τα ένζυμα βοηθούν τα καρκινικά κύτταρα να αναπτυχθούν και να πολλαπλασιαστούν. Παρεμποδίζοντας τη δράση τους το Piqray μπορεί να ελαττώσει την ανάπτυξη και τη διασπορά των καρκινικών κυττάρων και να βοηθήσει να καταστραφούν τα καρκινικά κύτταρα.

Εάν έχετε ερωτήσεις σχετικά με τον τρόπο δράσης του Piquay ή τους λόγους για τους οποίους σας έχει συνταγογραφηθεί αυτό το φάρμακο, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

## 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Piquay

Ακολουθήστε όλες τις οδηγίες του γιατρού σας προσεκτικά. Μπορεί να διαφέρουν από τις γενικές πληροφορίες που περιέχονται σε αυτό το φύλλο οδηγιών. Ρωτήστε τον γιατρό σας αν δεν είστε σίγουροι.

### Μην πάρετε το Piquay:

- σε περίπτωση αλλεργίας στην αλπελίσιμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6). Εάν νομίζετε ότι μπορεί να είστε αλλεργικός, συμβουλευτείτε τον γιατρό σας.

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Συζητήστε με τον γιατρό, ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Piquay,

Εάν οποιοδήποτε από τα παρακάτω έχει εφαρμογή σε εσάς πριν πάρετε το Piquay ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας:

- εάν έχετε ή είχατε ποτέ υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας ή διαβήτη (ή σημεία αυξημένων επιπέδων σακχάρου, όπως υπερβολική δίψα, και ξηροστομία, ανάγκη για ούρηση συχνότερα από το συνηθισμένο, παραγωγή μεγαλύτερων ποσοτήτων ούρων από το συνηθισμένο, κόπωση, ναυτία, αυξημένη όρεξη με απώλεια βάρους).
- εάν είχατε ποτέ σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), πολύμορφο ερύθημα (EM) φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) ή τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN). Τα πιθανά συμπτώματα περιλαμβάνουν κόκκινο δέρμα, φουσκάλες στα χείλη, στα μάτια ή στο στόμα, ξεφλούδισμα του δέρματος, με ή χωρίς πυρετό, εξάνθημα).
- Εάν έχετε μια σοβαρή οστική νόσο που επηρεάζει τη γνάθο (οστεονέκρωση της γνάθου, ONJ).

Εάν οποιοδήποτε από τα παρακάτω έχει εφαρμογή σε εσάς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Piquay ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας:

- Εξάνθημα, κνησμό, κνίδωση, δύσπνοια δυσκολία στην αναπνοή, συριγμός, βήχας, ελαφριά ζάλη, ζάλη, μεταβολές στα επίπεδα συνείδησης, χαμηλή αρτηριακή πίεση, ερυθρότητα του δέρματος, πρήξιμο του προσώπου ή του λαιμού, μπλε αποχρωματισμός των χειλιών, της γλώσσας ή του δέρματος (πιθανά σημεία σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων).
- Νέα ή μεταβαλλόμενα αναπνευστικά προβλήματα, όπως δύσπνοια ή οδυνηρή αναπνοή, βήχας, ταχεία αναπνοή, μπλε αποχρωματισμός των χειλιών, της γλώσσας ή του δέρματος, λόξιγκας (πιθανά σημεία μη λοιμώδους πνευμονίας ή πνευμονίας).
- Αυξημένη δίψα και ξηροστομία, ανάγκη για ούρηση συχνότερα από το συνηθισμένο, κόπωση, αυξημένη όρεξη με απώλεια βάρους, σύγχυση, ναυτία, έμετος, φρουτώδης οσμή στην αναπνοή, δυσκολία στην αναπνοή και ξηρό ή κοκκινισμένο δέρμα, τα οποία μπορεί να είναι σημεία αυξημένων επιπέδων σακχάρου στο αίμα (υπεργλυκαιμία) και των επιπλοκών τους.
- εξάνθημα κοκκίνισμα του δέρματος, φουσκάλες στα χείλη, στα μάτια ή στο στόμα, ξεφλούδισμα του δέρματος, μερικές φορές με πυρετό (πιθανά σημεία μιας από τις ακόλουθες δερματικές παθήσεις: Σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), πολύμορφο ερύθημα (EM), φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) ή τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN)).
- Νέα ή επιδιδνούμενα συμπτώματα που επηρεάζουν το στόμα (όπως χαλαρωμένα δόντια, πόνος ή πρήξιμο, πληγές στο στόμα που δεν θεραπεύονται, ή έκκριμα).
- Το Piquay μπορεί να προκαλέσει σοβαρή διάρροια.

Μπορεί να χρειαστεί ο γιατρός σας να σας δώσει θεραπεία για αυτά τα συμπτώματα, να διακόψει προσωρινά τη θεραπεία σας, να μειώσει τη δόση σας, ή να διακόψει οριστικά τη θεραπεία σας με Piquay.

### **Αιματολογικές εξετάσεις πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με Piqray**

Ο γιατρός σας θα κάνει αιματολογικές εξετάσεις πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Piqray ώστε να παρακολουθεί εάν το Piqray επηρεάζει τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας. Με βάση τα αποτελέσματα, ο γιατρός σας θα λάβει τα απαραίτητα μέτρα, όπως η συνταγογράφηση ενός αντιδιαβητικού φαρμάκου. Εάν είναι απαραίτητο, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να διακόψει προσωρινά τη θεραπεία σας με Piqray ή να μειώσει τη δόση Piqray για να επιτρέψει στο σάκχαρό σας να επιστρέψει στο φυσιολογικό. Ο γιατρός σας μπορεί επίσης να αποφασίσει να διακόψει οριστικά τη θεραπεία.

### **Βεβαιωθείτε ότι ελέγχετε τακτικά το σάκχαρο στο αίμα σας πριν την έναρξη της θεραπείας, κατά τη διάρκεια της θεραπείας και αφού σταματήσετε τη θεραπεία με Piqray.**

- Ο γιατρός σας θα σας πει ακριβώς πότε και πού θα κάνετε αιματολογικούς ελέγχους. Η θεραπεία με Piqray μπορεί να αρχίσει μόνο εφόσον οι εξετάσεις δείξουν ότι έχετε σωστά επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας. Αυτό γίνεται γιατί το Piqray μπορεί να προκαλέσει αύξηση του σακχάρου στο αίμα σας (υπεργλυκαιμία) η οποία μπορεί να είναι σοβαρή και να χρειαστεί θεραπεία. Μόνο οι τακτικές αιματολογικές εξετάσεις νηστείας μπορούν να ενημερώσουν το γιατρό σας αν αναπτύσσετε υπεργλυκαιμία.
- Ο γιατρός σας θα σας πει ακριβώς πότε και πού θα ελέγχετε το σάκχαρο στο αίμα σας. Αυτό θα απαιτηθεί συχνότερα κατά τις πρώτες 4 εβδομάδες της θεραπείας και ιδιαίτερα τις πρώτες 2 εβδομάδες της θεραπείας με Piqray. Κατόπιν αιματολογικές εξετάσεις θα χρειάζονται τουλάχιστον μία φορά το μήνα, ανάλογα με τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Το Piqray δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

### **Άλλα φάρμακα και Piqray**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτά περιλαμβάνουν ειδικότερα:

- ελτρομποπάγη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του χαμηλού αριθμού αιμοπεταλίων
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού, όπως η λαπατινίμπη, ο εβερόλιμους ή η ριμποσικλίμπη
- παντοπραζόλη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του αισθήματος καύσου του στομάχου και για να μειώσει την ποσότητα οξέος που παράγεται από το στομάχι σας
- μιδαζολάμη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για καταστολή ή διαταραχές του ύπνου
- ριφαμπικίνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της φυματίωσης και άλλων σοβαρών λοιμώξεων
- ενκοραφενίμπη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενός συγκεκριμένου τύπου καρκίνου το δέρματος
- βαρφαρίνη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για να μειώσει την πηκτικότητα του αίματος

Ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν δεν είστε βέβαιος εάν το φάρμακό σας είναι ένα από τα φάρμακα που αναφέρονται παραπάνω.

### **Κύηση, και θηλασμός και γονιμότητα**

Το Piqray δεν πρέπει να χρησιμοποιείται από γυναίκες που είναι, ή μπορεί να είναι έγκυες ή θηλάζουν. Το Piqray μπορεί να βλάψει το αγέννητο μωρό. Εάν νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Οι γυναίκες δεν πρέπει να θηλάζουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας και το λιγότερο για 1 εβδομάδα μετά την τελευταία δόση του Piqray. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας τους πιθανούς κινδύνους από τη λήψη του Piqray κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή του θηλασμού.

Εάν είστε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία, ο γιατρός σας θα αποκλείσει πιθανή εγκυμοσύνη πριν αρχίσει η θεραπεία σας με Piqray. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει την διεξαγωγή ενός τεστ εγκυμοσύνης.

Οι γυναίκες που μπορούν να μείνουν έγκυες θα πρέπει να χρησιμοποιούν μια αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά τη διακοπή του Piqray. Ρωτήστε το γιατρό σας για τις κατάλληλες μεθόδους. Αν νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος μετά την έναρξη της θεραπείας με Piqray, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 1 εβδομάδα μετά τη διακοπή της θεραπείας, οι άρρενες ασθενείς θα πρέπει να χρησιμοποιούν προφυλακτικό κατά τη συνεύρεση με θήλεις συντρόφους που μπορούν να μείνουν έγκυες. Εάν η σύντροφος ενός άρρενα ασθενή υποψιάζεται ότι έχει μείνει έγκυος αυτή την περίοδο, θα πρέπει να ενημερώσει αμέσως έναν γιατρό.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Η θεραπεία με Piqray μπορεί να οδηγήσει σε κόπωση. Για το λόγο αυτό να είστε προσεκτικοί όταν οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με Piqray.

### **Το Piqray περιέχει νάτριο**

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

## **3. Πώς να πάρετε το Piqray**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.

### **Πόσο Piqray πρέπει να πάρετε**

Η συνηθισμένη δόση έναρξης του Piqray είναι 300 mg μία φορά την ημέρα. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει τη σωστή δόση για εσάς.

Ανάλογα με τη δόση που έχει συνταγογραφηθεί ο αριθμός δισκίων που θα πάρετε είναι ο ακόλουθος:

- δόση 300 mg: δύο δισκία των 150 mg
- δόση 250 mg: ένα δισκίο των 200 mg και ένα δισκίο των 50 mg
- δόση 200 mg: ένα δισκίο των 200 mg

Αν κάνετε εμετό αφού πάρετε το(τα) δισκίο(α) Piqray μην πάρετε άλλα δισκία μέχρι την επόμενη προγραμματισμένη δόση.

Ο γιατρός σας θα καθορίσει τη δόση φουλβεστράντης που πρέπει να λάβετε και τότε πρέπει να τη λάβετε.

Ανάλογα με το πώς το σώμα σας ανταποκρίνεται στη θεραπεία με το Piqray, ο γιατρός σας μπορεί να θέλει να προσαρμόσει τη δόσολογία σας. Είναι πολύ σημαντικό να ακολουθήσετε τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες, ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να αλλάξετε τη δόση σας, να διακόψετε τη θεραπεία για κάποιο διάστημα ή να σταματήσετε τη θεραπεία.

### **Πότε να πάρετε το Piqray**

Τα δισκία Piqray παρέχονται σε συσκευασίες που περιέχουν κάρτες με κυψέλες (blister). Κάθε κάρτα με κυψέλες δείχνει το(τα) δισκίο(α) που πρέπει να ληφθούν κάθε μέρα της εβδομάδας. Ακολουθήστε τις οδηγίες στην κάρτα με τις κυψέλες.

Πάρτε το Piqray μία φορά την ημέρα αμέσως μετά το φαγητό. Η λήψη του Piqray την ίδια ώρα κάθε μέρα θα σας βοηθήσει να θυμάστε τότε πρέπει να πάρετε το φάρμακό σας.

### **Πώς να πάρετε το Piqray**

Τα δισκία του Piqray θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα (δεν θα πρέπει να μασώνται, να θρυμματίζονται ή να σπάνε πριν από την κατάποση). Μην πάρετε δισκίο που έχει σπάσει, ραγίσει ή είναι κατεστραμμένο με οποιοδήποτε τρόπο καθώς μπορεί να μην παίρνετε την πλήρη δόση.

### **Για πόσο χρονικό διάστημα πρέπει να πάρετε το Piqray**

Πάρτε το Piqray για όσο διάστημα σας λέει ο γιατρός σας.

Αυτή είναι μία μακροχρόνια θεραπεία, η οποία πιθανώς θα διαρκέσει μήνες ή χρόνια. Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί τακτικά την κατάσταση σας για να ελέγξει ότι η θεραπεία έχει την επιθυμητή δράση.

Εάν έχετε ερωτήσεις σχετικά με το για πόσο χρονικό διάστημα πρέπει να πάρετε το Piqray, συζητήστε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Piqray από την κανονική**

Άνθρωποι που έχουν πάρει πολλά δισκία Piqray παρουσίασαν επιδράσεις που είναι γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες του Piqray περιλαμβανομένων των υψηλών επιπέδων σακχάρου στο αίμα, ναυτία, κόπωση και εξάνθημα. Εάν πάρετε κατά λάθος περισσότερα δισκία, ή εάν κάποιος άλλος πάρει κατά λάθος το φάρμακό σας, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή το νοσοκομείο σας αμέσως για συμβουλές. Μπορεί να απαιτηθεί ιατρική θεραπεία.

### **Εάν παραλείψετε δόση Piqray**

Εάν ξεχάσετε μία δόση Piqray, μπορείτε να την πάρετε, αμέσως μετά από φαγητό έως 9 ώρες μετά από την ώρα που θα έπρεπε να την είχατε πάρει. Αν το θυμηθείτε περισσότερο από 9 ώρες μετά από την ώρα που θα έπρεπε να την είχατε πάρει παραλείψτε τη δόση που ξεχάσατε εκείνη τη μέρα. Την επόμενη ημέρα πάρτε την δόση τη συνηθισμένη σας ώρα. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που παραλείψατε.

### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Piqray**

Η διακοπή της θεραπείας με Piqray ενδέχεται να προκαλέσει επιδείνωση της κατάστασής σας. Μην σταματήσετε να παίρνετε το Piqray εκτός εάν σας το συστήσει ο γιατρός σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση του Piqray, ρωτήστε τον γιατρό, ή τον φαρμακοποιό σας.

#### 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

##### **Μερικές ανεπιθύμητες ενέργειες θα μπορούσαν να είναι σοβαρές.**

Εάν παρουσιάσετε οποιοσδήποτε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, **σταματήστε τη λήψη αυτού του φαρμάκου και ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.**

**Πολύ συχνές:** μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα

- έντονο αίσθημα δίψας, ανάγκη για ούρηση συχνότερα από το συνηθισμένο, ή μεγαλύτερη παραγωγή ούρων από το συνηθισμένο, αυξημένη όρεξη με απώλεια βάρους (πιθανά συμπτώματα υψηλών επιπέδων σακχάρου στο αίμα, που ονομάζονται επίσης υπεργλυκαιμία)
- Πυρετός, βήχας, μύτη που τρέχει, διογκωμένοι λεμφαδένες, πόνος στις αρθρώσεις, εξάνθημα, νυχτερινοί ιδρώτες, απώλεια βάρους (πιθανά συμπτώματα χαμηλών επιπέδων λεμφοκυττάρων, ενός είδους λευκών αιμοσφαιρίων)

**Συχνές:** μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα

- Εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση, δύσπνοια δυσκολία στην αναπνοή, συριγμός, βήχας, ελαφριά ζάλη, ζάλη, μεταβολές στα επίπεδα συνείδησης, χαμηλή αρτηριακή πίεση, ερυθρότητα του δέρματος, πρήξιμο του προσώπου ή/και του λαιμού, μπλε αποχρωματισμός των χειλιών, της γλώσσας ή του δέρματος (πιθανά σημεία σοβαρών αλλεργικών αντιδράσεων)
- Αναπνευστικά προβλήματα, που περιλαμβάνουν δύσκολη ή οδυνηρή αναπνοή, βήχας, ταχεία αναπνοή, μπλε αποχρωματισμός των χειλιών, της γλώσσας ή του δέρματος, λόξυγκας (πιθανά σημεία πνευμονίτιδας).
- Ανάγκη ούρησης λιγότερο συχνή από το συνηθισμένο ή μικρότερη παραγωγή ούρων από το συνηθισμένο, πρήξιμο στα πόδια, τους αστραγάλους και γύρω από τα μάτια, κόπωση, σύγχυση, ναυτία, σπασμοί, πόνος στο στήθος (πιθανά συμπτώματα οξείας νεφρικής ανεπάρκειας)
- Πόνος, οίδημα ή μούδιασμα της γνάθου, αίσθημα βάρους της γνάθου, ή χαλάρωση ενός δοντιού (πιθανά συμπτώματα οστεονέκρωσης της γνάθου)
- Εξάνθημα, ερυθρότητα του δέρματος, φουσκάλες στα χείλη, τα μάτια ή το στόμα, (πιθανά συμπτώματα πολύμορφου ερυθήματος)

**Όχι συχνές:** (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα).

- Δυσκολία στην αναπνοή, πονοκέφαλος, ναυτία, έμετος (πιθανά συμπτώματα μιας κατάστασης που ονομάζεται κετοξέωση και συνδέεται με υψηλό επίπεδο οξέων στο αίμα)
- Έντονος πόνος στο πάνω μέρος της κοιλιάς (πιθανά συμπτώματα παγκρεατίτιδας)
- Εξάνθημα, κόκκινο δέρμα, φουσκάλες στα χείλη, τα μάτια ή το στόμα, ξεφλούδισμα του δέρματος, πυρετός (πιθανά συμπτώματα του συνδρόμου Stevens-Johnson)

**Μη γνωστές:** η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα

- Σύγχυση, ξηροστομία, ξηρό ή κοκκινισμένο δέρμα, ναυτία, έμετος, κόπωση, συχνή ανάγκη για ούρηση, δίψα (πιθανά συμπτώματα συνδρόμου υπεργλυκαιμικής υπερώσμωσης απουσία κετοξέωσης (HHNKS))
- Εξάνθημα, πυρετός (πιθανά συμπτώματα φαρμακευτικού εξανθήματος με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS))

### **Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβάνουν αυτές που αναφέρονται στη συνέχεια. Εάν αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες γίνουν σοβαρές, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

#### **Πολύ συχνές:**

- Επώδυνη και συχνή ούρηση (πιθανά συμπτώματα ουρολοίμωξης)
- Κόπωση, γλωμό δέρμα (πιθανά συμπτώματα αναιμίας, μιας πάθησης που σχετίζεται με χαμηλά επίπεδα ερυθρών αιμοσφαιρίων)
- Αυτόματη αιμορραγία ή μώλωπες (σημεία χαμηλού επιπέδου θρομβοκυττάρων στο αίμα, τα οποία ονομάζονται επίσης αιμοπετάλια)
- Απώλεια όρεξης
- Πονοκέφαλος
- Περίεργη γεύση στο στόμα (δυσγευσία)
- Διάρροια
- Ναυτία
- Εμετός
- Πληγές στο στόμα με φλεγμονή των ούλων (στοματίτιδα)
- Κοιλιακός πόνος
- Αναστατωμένο στομάχι δυσπεψία (δυσπεψία)
- Εξάνθημα
- Απώλεια μαλλιών ή αραίωση μαλλιών (αλωπεκία)
- Φαγούρα (κνησμός)
- Ξηροδερμία
- Κούραση (κόπωση)
- Πόνος, ερυθρότητα και οίδημα των αεραγωγών ή του οισοφάγου ή του βλεννογόνου των γεννητικών οργάνων (φλεγμονή βλεννογόνου)
- Πρησμένα χέρια, αστράγαλοι ή πόδια (περιφερικό οίδημα)
- Πυρετός (πυρεξία)
- Ξηρότητα των βλεννογόνων
- Μειωμένο σωματικό βάρος
- Μειωμένα επίπεδα ασβεστίου στο αίμα τα οποία μπορεί μερικές φορές να οδηγήσουν σε κράμπες (υπασβαιστιαμία)
- Μειωμένα επίπεδα καλίου στο αίμα, τα οποία σχετίζονται με μυϊκή αδυναμία, μυϊκούς σπασμούς ή/και ανώμαλο καρδιακό ρυθμό (υποκαλιαιμία)

#### **Συχνές:**

- Αφυδάτωση
- Προβλήματα στον ύπνο (αϋπνία)
- Ξηροφθαλμία
- Θολή όραση
- Πονοκέφαλος, ζάλη (πιθανά συμπτώματα υψηλής αρτηριακής πίεσης)
- Οίδημα μέρους ή όλου του χεριού (περιλαμβανομένων των δακτύλων) ή του ποδιού (περιλαμβανομένων των δακτύλων), αίσθημα βάρους, περιορισμός της κίνησης, δυσφορία, πάχυνση του δέρματος και λοιμώξεις που υποτροπιάζουν (πιθανά συμπτώματα λεμφοοιδήματος)
- Πονόδοντος
- Ούλα που αιμορραγούν είναι ευαίσθητα ή διογκωμένα (σημεία φλεγμονής των ούλων)
- Σκισμένα, σκασμένα χείλια (χειλίτιδα)
- Πόνος των ούλων
- Ερύθημα
- Φλεγμονή του δέρματος με εξάνθημα (δερματίτιδα)
- Κοκκίνισμα ή/και οίδημα και πιθανά ξεφλούδισμα της παλάμης των χεριών και του πέλματος (σημεία συνδρόμου χεριού-ποδιού)
- Μυϊκοί σπασμοί
- Μυϊκός πόνος (μυαλγία)
- Γενικευμένο οίδημα (οίδημα)

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Piqray τα αποτελέσματα μερικών αιματολογικών εξετάσεων, μπορεί να μην είναι φυσιολογικά, όπως παρακάτω:

#### **Πολύ συχνές:**

- Υψηλά επίπεδα των ακόλουθων ενζύμων στο αίμα: γάμμα γλουταμινική τρανσφεράση, αλανινική αμινοτρανσφεράση, λιπάση
- Υψηλά επίπεδα σακχάρου
- Υψηλά επίπεδα κρεατινίνης ή/και ασβεστίου στο αίμα
- Χαμηλά επίπεδα λεμφοκυττάρων, αιμοπεταλίων, σακχάρου, αιμοσφαιρίνης η/και λευκωματίνης
- Αύξηση του χρόνου ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (μια μέτρηση της ικανότητας του αίματος για πήξη)

#### **Συχνές:**

- Υψηλά επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (δείκτης του επιπέδου σακχάρου στο αίμα κατά τη διάρκεια των προηγούμενων 8 έως 12 εβδομάδων) στο αίμα

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Piqray**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και την κάρτα με τις κυψέλες (blister) μετά το «EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης

Να μην παίρνετε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι η συσκευασία έχει καταστραφεί ή εάν υπάρχουν σημεία παραβίασης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

#### **Τι περιέχει το Piqray**

- Η δραστική ουσία του Piqray είναι η αλπελισίμπη.
- Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Piqray 50 mg περιέχει 50 mg αλπελισίμπη.
- Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Piqray 150 mg περιέχει 150 mg αλπελισίμπη.
- Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Piqray 200 mg περιέχει 200 mg αλπελισίμπη.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
- Πυρήνας δισκίου: Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, μαννιτόλη, άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίου, υπρομελλόζη, μαγνήσιο στεατικό,
- Υλικό επικάλυψης: Υπρομελλόζη, σιδήρου οξειδίου ερυθρό ή μέλαν (E172), τιτανίου διοξείδιο (E171), πολυαιθυλενογλυκόλη, τάλκης.



### **Εμφάνιση του Piqray και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Piqray 50 mg είναι ανοικτά ροζ, στρογγυλά δισκία με την ένδειξη “L7” στη μία πλευρά και “NVR” στην άλλη. Διάμετρος περίπου: 7,2 mm.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Piqray 150 mg είναι ωχρά κόκκινα, ωοειδή δισκία με την ένδειξη “YL7” στη μία πλευρά και “NVR” στην άλλη. Μέγεθος περίπου: 14,2 mm (μήκος), 5,7 mm (πλάτος).

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Piqray 200 mg είναι ανοικτά κόκκινα ωοειδή δισκία με την ένδειξη “YL7” στη μία πλευρά και “NVR” στην άλλη. Μέγεθος περίπου: 16,2 mm (μήκος), 6,5 mm (πλάτος).

Το Piqray παρέχεται ως επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε κυψέλες. Το Piqray διατίθεται στα ακόλουθα μεγέθη συσκευασίας:

- Συσκευασίες που περιέχουν επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 50 mg and 200 mg (για ασθενείς που λαμβάνουν 250 mg ημερήσια δόση):
  - Συσκευασίες που περιέχουν προμήθεια για 14 ημέρες: 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (14 των 50 mg και 14 of 200 mg).
  - Συσκευασίες που περιέχουν προμήθεια για 28 ημέρες: 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (28 των 50 mg και 28 of 200 mg).
  - Πολλαπλές συσκευασίες που περιέχουν 168 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (3x 56, καθεμία περιέχει 28 δισκία των 50 mg και 28 δισκία των 200 mg).
- Συσκευασίες που περιέχουν επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 150 mg (για ασθενείς που λαμβάνουν 300 mg ημερήσια δόση)
  - Συσκευασίες που περιέχουν προμήθεια για 14 ημέρες: 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.
  - Συσκευασίες που περιέχουν προμήθεια για 28 ημέρες: 56 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.
  - Πολλαπλές συσκευασίες που περιέχουν 168 (3x 56) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.
- Συσκευασίες που περιέχουν επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 200 mg (για ασθενείς που λαμβάνουν 200 mg ημερήσια δόση)
  - Συσκευασίες που περιέχουν προμήθεια για 14 ημέρες: 14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.
  - Συσκευασίες που περιέχουν προμήθεια για 28 ημέρες: 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.
  - Πολλαπλές συσκευασίες που περιέχουν 84 (3x 28) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

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

### **Παρασκευαστής**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Νυρεμβέργη  
Γερμανία

Lek Pharmaceuticals d.d.  
Verovskova ulica 57  
1526 Ljubljana  
Σλοβενία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Τέλ/Tel: +32 2 246 16 11

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

**Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 66 30 810

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Lietuva**

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  
Tel: +370 5 269 16 50

**Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Magyarország**

Novartis Hungária Kft.  
Tel.: +36 1 457 65 00

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 88 04 52 555

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>