

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
Наказ Міністерства охорони  
здоров'я України  
31.08.2021 № 1857  
Реєстраційне посвідчення  
№ UA/18778/01/01  
№ UA/18778/01/02  
№ UA/18778/01/03

**ЗМІНИ ВНЕСЕНО**  
Наказ Міністерства охорони  
здоров'я України  
26 03 2024 № 517

**ІНСТРУКЦІЯ**  
для медичного застосування лікарського засобу

**ПІКРЕЙ**  
(PIQRAY)

**Склад:**

*діюча речовина:* alpelisib;

1 таблетка містить алпелісібу 50 мг або 150 мг, або 200 мг;

*допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна, маніт, натрію крохмальгліколят, гіпромелоза, магнію стеарат, заліза оксид чорний (Е 172), заліза оксид червоний (Е 172), титану діоксид (Е 171), поліетиленгліколь, тальк.

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

- таблетки по 50 мг: круглі та вигнуті таблетки, вкриті плівковою оболонкою, зі скошеними краями, світло-рожевого кольору, з тисненням «L7» з одного боку та «NVR» з іншого;
- таблетки по 150 мг: овальні та вигнуті таблетки, вкриті плівковою оболонкою, зі скошеними краями, блідо-червоного кольору, з тисненням «UL7» з одного боку та «NVR» з іншого;
- таблетки по 200 мг: овальні та вигнуті таблетки, вкриті плівковою оболонкою, зі скошеними краями, світло-червоного кольору, з тисненням «YL7» з одного боку та «NVR» з іншого.

**Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби, інші антинеопластичні засоби. Код АТХ: L01E M03.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Механізм дії.

Алпелісіб є  $\alpha$ -специфічним інгібітором фосфатидилінозитол-3-кінази класу I (PI3K $\alpha$ ). Активуючі мутації в гені, що кодує каталітичну  $\alpha$ -субодиницю PI3K (PIK3CA), призводять до активації PI3K $\alpha$  і АКТ-залежної передачі сигналу, трансформації клітин і розвитку пухлин, що визначено за даними *in vitro* і *in vivo* моделей.

У клітинних лініях раку молочної залози алпелісіб пригнічував фосфорилування спадних мішеней PI3K, в тому числі АКТ, і демонстрував активність у клітинних лініях, що несуть мутацію PIK3CA.

*In vivo* алпелісіб пригнічував PI3K/АКТ-залежну передачу сигналу і зменшував зростання пухлини у тварин із ксенотрансплантатами пухлин, включаючи моделі раку молочної залози.

Було продемонстровано, що інгібування PI3K алпелісібом підсилює транскрипцію естрогенового рецептора (ER) в клітинах раку молочної залози. У дослідженнях на тваринах із ксенотрансплантатами пухлин, що складаються з клітин ER-позитивного раку молочної залози,

що несуть мутацію PIK3CA, продемонстровано, що комбінація алпелісибу і фулвестранту має більш виражену протипухлинну дію порівняно з кожним препаратом окремо.

Сигнальний шлях PI3K/AKT відповідає за гомеостаз глюкози, і гіперглікемія є очікуваною побічною реакцією інгібування PI3K.

#### Клінічні ефективність та безпека.

Оцінювання препарату Пікрей проводилося в базовому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні фази III із застосуванням алпелісибу в комбінації з фулвестрантом жінкам у постменопаузі і чоловікам з HR+, HER2- поширеним (локально-регіонарно рецидивуючим або метастатичним) раком молочної залози, захворювання яких прогресувало або рецидивувало на тлі або після лікування на основі інгібіторів ароматази (у комбінації з CDK4/6 або без неї).

Загалом 572 пацієнти були включені в дві групи: одна група з раком молочної залози з мутацією PIK3CA, а друга група без мутації PIK3CA. Пацієнти були рандомізовані для отримання або алпелісибу 300 мг та фулвестранту, або плацебо та фулвестранту у співвідношенні 1:1. Рандомізація була стратифікована за наявністю метастазів у легенях та/або печінці та за попереднім лікуванням інгібіторами CDK4/6.

У групі з мутацією PIK3CA 169 пацієнтів з однією або декількома мутаціями PIK3CA (C420R, E542K, E545A, E545D (тільки 1635G>T), E545G, E545K, Q546E, Q546R, H1047L, H1047R або H1047Y) були рандомізовані для отримання алпелісибу в комбінації з фулвестрантом, а 172 пацієнти були рандомізовані для отримання плацебо в комбінації з фулвестрантом. У цій групі 170 (49,9 %) пацієнтів мали метастази в печінці/легенях, а 20 (5,9 %) пацієнтів раніше отримували лікування інгібіторами CDK4/6.

Медіана віку пацієнтів становила 63 роки (діапазон від 25 до 92 років). 44,9 % пацієнтів мали вік 65 років чи старше і  $\leq 85$  років. Серед пацієнтів були європеїди (66,3 %), монголоїди (21,7 %) і негроїди/афроамериканці (1,2 %). Досліджувана популяція включала одного чоловіка, який був включений в групу з мутацією PIK3CA і отримував лікування алпелісибом і фулвестрантом. 66,0 % і 33,4 % учасників дослідження мали статус за шкалою ECOG 0 балів або 1 бал відповідно.

97,7 % пацієнтів раніше отримували ендокринну терапію. У 67,7 % учасників дослідження останньою терапією перед залученням до дослідження була ендокринна терапія. Летрозол і анастрозол були найчастіше використовуваними ендокринними препаратами. Призначення останньої ендокринної терапії перед початком дослідження було терапевтичним у 47,8 % і ад'ювантним у 51,9 % учасників дослідження. Загалом вважалося, що 85,6 % пацієнтів мають ендокринно-резистентне захворювання; первинна ендокринна резистентність (резистентність *de novo*) спостерігалася у 13,2 %, а вторинна ендокринна резистентність (рецидив/прогресування після початкової відповіді) – у 72,4 % пацієнтів.

Демографічні та вихідні характеристики захворювання, статус за шкалою ECOG, пухлинне навантаження та попередня протипухлинна терапія були добре збалансованими між досліджуваними групами.

Під час рандомізованої фази лікування алпелісибу 300 мг або плацебо застосовували перорально один раз на день у безперервному режимі. Фулвестрант 500 мг вводили внутрішньом'язово в 1-й та 15-й день 1-го циклу, а потім у 1-й день 28-денного циклу під час фази лікування (введення  $\pm 3$  дні).

Пацієнтам не дозволялося переходити з плацебо на алпелісибу під час дослідження або після прогресування захворювання.

Первинною кінцевою точкою дослідження була виживаність без прогресування (ВБП) з використанням критеріїв оцінки відповіді при солідних пухлинах (RECIST v1.1), заснованих на оцінці дослідника у пацієнтів з мутацією PIK3CA. Ключовою вторинною кінцевою точкою була загальна виживаність (ЗВ) пацієнтів із мутацією PIK3CA.

Інші вторинні кінцеві точки включали ВБП у пацієнтів без мутації PIK3CA, ЗВ у пацієнтів без мутації PIK3CA.

#### *Первинний аналіз ефективності.*

Під час дослідження була досягнута первинна мета при остаточному аналізі ВБП (дата завершення збору даних - 12 червня 2018 року), демонструючи статистично значуще покращення ВБП за оцінкою дослідника у групі з мутацією PIK3CA у пацієнтів, які отримували

апелісиб та фулвестрант, порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо та фулвестрант, із розрахунковим зниженням ризику прогресування захворювання або смерті на 35 % на користь лікування апелісибом та фулвестрант (див. Таблицю 1).

Таблиця 1. Дослідження C2301 – первинний аналіз ефективності – резюме результатів ефективності за RECIST (популяція повного аналізу, група з мутацією РІКЗСА). Дата завершення збору даних – 12 червня 2018 року

	Пикрей + фулвестрант (n = 169)	Плацебо + фулвестрант (n = 172)
<b>Медіана виживаності без прогресування (ВВП) (місяці, 95 % ДІ)</b>		
Рентгенологічна оцінка дослідником <sup>#</sup>		
Група з мутацією РІКЗСА (N = 341)	11,0 (7,5 – 14,5)	5,7 (3,7 – 7,4)
Відношення ризиків (95 % ДІ)	0,65 (0,50–0,85)	
p-значення <sup>a</sup>	0,00065	
Оцінка незалежного експертного комітету сліпим методом <sup>*#</sup>		
Група з мутацією РІКЗСА (N = 173)	11,1 (7,3 – 16,8)	3,7 (2,1 – 5,6)
Відношення ризиків (95 % ДІ)	0,48 (0,32–0,71)	
p-значення	Н/З	
ДІ = довірчий інтервал; N = кількість пацієнтів; Н/З = не застосовується; НО = не оцінюється		
<sup>a</sup> p-значення отримано за допомогою однобічного стратифікованого логрангового критерію.		
<sup>#</sup> Згідно з RECIST 1.1.		
* На основі підходу, заснованого на аудиті 50 %.		

У групі з мутацією РІКЗСА аналіз ВВП у підгрупах за оцінкою дослідника з урахуванням рандомізаційних факторів стратифікації продемонстрував у цілому узгоджену ефективність лікування на користь групи апелісибу, незалежно від наявності або відсутності метастазів у легенях/печінці.

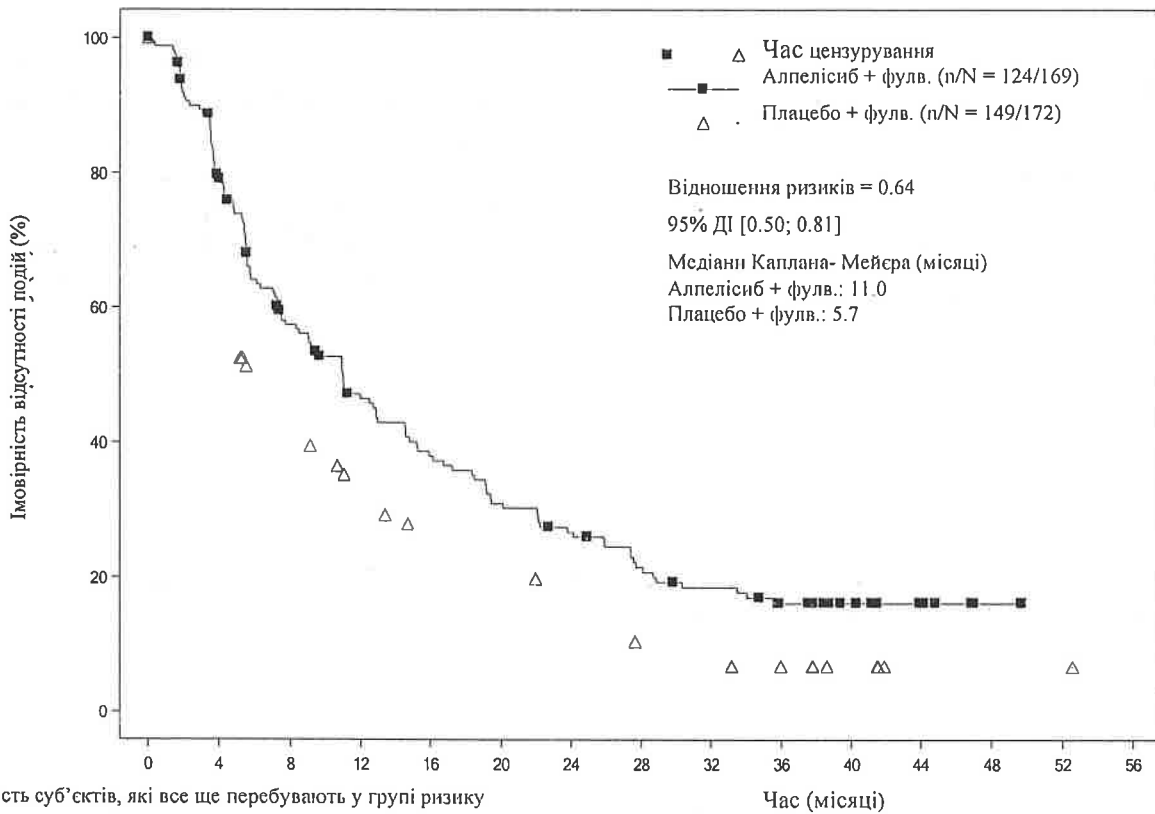
Серед 20 пацієнтів із попереднім застосуванням інгібітора CDK4/6 відношення ризиків (ВР) для ВВП становило 0,48 (95 % ДІ: 0,17, 1,36); медіана ВВП становила 1,8 місяця (95 % ДІ: 1,7, 3,6) у групі плацебо та фулвестранту та 5,5 місяця (95 % ДІ: 1,6, 16,8) у групі апелісибу та фулвестранту.

За використання дати припинення внесення даних, 12 червня 2018 року, результати щодо ВВП у підгрупи ендокринно-резистентних пацієнтів (ВР = 0,64; 95 % ДІ: 0,49, 0,85, n = 292) і ендокринно-чутливих пацієнтів (ВР = 0,87; 95 % ДІ: 0,35, 2,17, n = 39) були на користь групи апелісибу та фулвестранту. Кількість ендокринно-чутливих пацієнтів з мутацією РІКЗСА була обмежена (n = 39), і отримані результати слід інтерпретувати з обережністю.

За використання дати припинення внесення даних, 12 червня 2018 року, частота загальної відповіді у пацієнтів із вимірюваним захворюванням на вихідному рівні становила 35,7 % (95 % ДІ: 27,4, 44,7) у групі апелісибу та фулвестранту і 16,2 % (95 % ДІ: 10,4, 23,5) у групі плацебо та фулвестранту.

На момент проведення остаточного аналізу ЗВ (дата завершення збору даних 23 квітня 2020 року) було проведено описовий контрольний аналіз ефективності щодо даних ВВП. При медіані часу від рандомізації до завершення збору даних приблизно 42 місяці, повідомлені результати щодо ВВП узгоджувалися з результатами первинного аналізу ВВП, із розрахунковим зниженням ризику прогресування захворювання або смерті на 36 % на користь лікування апелісибом плюс фулвестрант (ВР = 0,64; 95 % ДІ: 0,50, 0,81) (Графік 1).

Графік. 1 Дослідження С2301 - графік Каплана-Мейера для ВВП за оцінкою дослідника (популяція повного аналізу, група з мутацією РІКЗСА); описове оновлення, дата завершення збору даних – 23 квітня 2020 року

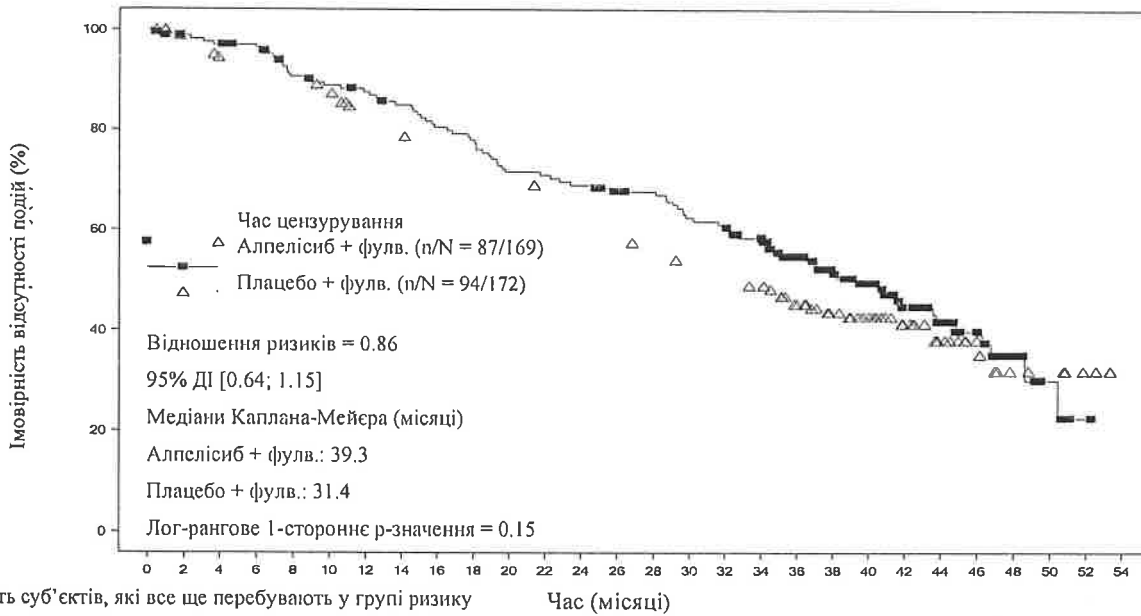


Час (місяці)	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56
Алпелісиб + фулв.	169	123	85	66	54	44	37	29	24	18	12	6	1	0	0
Плацебо + фулв.	172	89	67	51	40	33	22	13	10	7	4	1	1	1	0

Остаточний аналіз загальної виживаності.

Під час остаточного аналізу ЗВ у дослідженні не була досягнута ключова вторинна мета. Станом на дату завершення збору даних 23 квітня 2020 року було зареєстровано 87 (51,5 %) смертельних випадків у групі алпелісибу плюс фулвестрант і 94 (54,7%) у групі плацебо плюс фулвестрант. Відношення ризиків становило 0,86 (95 % ДІ: 0,64, 1,15;  $p = 0,15$ , одностороннє); попередньо визначена межа ефективності за О'Браєном-Флемінгом  $p \leq 0,0161$  не була перетнута. Медіана ЗВ становила 39,3 місяця (95 % ДІ: 34,1, 44,9) у групі алпелісибу плюс фулвестрант і 31,4 місяця (95 % ДІ: 26,8, 41,3) у групі плацебо плюс фулвестрант (Графік. 2).

Графік. 2 Дослідження C2301 – ключовий вторинний аналіз – графік Каплана-Мейера для ЗВ (популяція повного аналізу, група з мутацією РІКЗСА), дата завершення збору даних – 23 квітня 2020 року



Час (місяці)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54
Алпелісіб + фулв.	169	162	159	156	145	141	138	133	126	122	112	111	108	103	102	94	91	85	68	56	47	35	26	19	9	4	1	0
Плацебо + фулв.	172	164	155	150	149	143	133	128	119	115	111	104	98	92	86	80	74	73	60	49	42	29	20	13	7	6	3	0

У пацієнтів, які раніше отримували лікування CDK4/6і (n = 20), медіана ЗВ у групі алпелісибу плюс фулвестрант становила 29,8 місяця (95 % ДІ: 6,7, 38,2) порівняно з 12,9 місяцями (95 % ДІ: 2,5, 34,6) у групі плацебо плюс фулвестрант (ВР = 0,67; 95 % ДІ: 0,21, 2,18).

**Група без мутації РІКЗСА.**

Жодної користі стосовно ВБП не спостерігалось у пацієнтів, пухлини яких не мали тканинної мутації РІКЗСА.

**Попереднє застосування фулвестранту в дослідженні СВУЛ719Х2102.**

Пацієнти з попереднім застосуванням фулвестранту не були включені в базове дослідження. У дослідженні СВУЛ719Х2101 фази І були включені 39 учасників, які раніше отримували фулвестрант. Найкращими загальними відповідями на лікування алпелісибом та фулвестрантом для 21 пацієнта з мутаціями РІКЗСА і вимірюваним захворюванням на вихідному рівні були: часткова відповідь у 7 пацієнтів, стабільне захворювання у 11 пацієнтів і прогресуюче захворювання у 2 пацієнтів. Таким чином, ефективність даного лікування у пацієнтів, які раніше отримували фулвестрант, не встановлена через обмеженість даних на даний момент.

**Діти.**

Європейське агентство з лікарських засобів відклало зобов'язання представити результати досліджень щодо застосування препарату Пікрей в усіх підгрупах педіатричної популяції при лікуванні раку молочної залози.

**Фармакокінетика.**

Фармакокінетика алпелісибу вивчалася у пацієнтів, які отримували препарат перорально у дозах 30–450 мг на добу. Здорові добровольці отримували препарат перорально у однократній дозі 300–400 мг. Фармакокінетика була порівнянна у онкологічних пацієнтів і у здорових добровольців.

**Всмоктування.**

Після перорального застосування алпелісибу медіана часу до досягнення максимальної концентрації в плазмі (T<sub>max</sub>) дорівнювала 2,0–4,0 години, незалежно від дози, часу або режиму терапії. Ґрунтуючись на моделюванні абсорбції, біодоступність була оцінена як дуже висока (> 99 %) після прийому їжі, але нижча у стані натще (~ 68,7 % для дози 300 мг). У більшості пацієнтів можна очікувати досягнення рівноважного рівня алпелісибу в плазмі крові при щоденному прийомі на 3-й день після початку лікування.

### Вплив прийому їжі.

Прийом їжі впливає на всмоктування алпелісибу. У здорових добровольців після перорального прийому алпелісибу в однократній дозі 300 мг, порівняно зі станом натще, вживання висококалорійної їжі з високим вмістом жиру (985 калорій, 58,1 г жиру) збільшувало  $AUC_{inf}$  алпелісибу на 73 %, а  $C_{max}$  на 84 %; тоді як вживання низькокалорійної їжі з низьким вмістом жиру (334 калорії, 8,7 г жиру) збільшувало  $AUC_{inf}$  алпелісибу на 77 %, а  $C_{max}$  на 145 %. Для  $AUC_{inf}$  не спостерігалось суттєвої різниці між вживанням висококалорійної їжі з високим вмістом жиру і вживанням низькокалорійної їжі з низьким вмістом жиру, із середнім геометричним відношенням 0,978 (ДІ: 0,876, 1,09), що свідчить про те, що ні вміст жиру, ні загальне споживання калорій не мають значного впливу на абсорбцію. Збільшення розчинності в шлунково-кишковому тракті під дією жовчі, що виділяється у відповідь на прийом їжі, є потенційною причиною впливу прийому їжі. Таким чином, Пікрей слід приймати відразу після їжі, приблизно в один і той же час кожного дня.

### Розподіл.

Алпелісиб помірно зв'язується з білком, маючи вільну фракцію 10,8 % незалежно від концентрації. Алпелісиб розподіляється порівну між еритроцитами і плазмою, із середнім значенням коефіцієнта співвідношення в цільній крові і плазмі на рівні 1,03 в умовах *in vivo*. Оскільки алпелісиб є субстратом ефлюксних переносників людини, проникнення через гематоенцефалічний бар'єр у людини не очікується. Об'єм розподілу алпелісибу в рівноважному стані ( $V_{ss}/F$ ) очікується на рівні 114 літрів (КВ % індивідуальних відмінностей 46 %).

### Метаболізм.

У дослідженнях *in vitro* продемонстровано, що основним шляхом метаболізму препарату є амідний гідроліз під дією хімічних речовин і ферментів з утворенням метаболіту BZG791 спільно з невеликим внеском ізоферменту CYP3A4. Гідроліз алпелісибу відбувається системно як шляхом хімічного розщеплення, так і ферментативного гідролізу за допомогою універсальних високоактивних ферментів (естерази, амідази, холінестерази), не обмежуючись лише печінкою. CYP3A4-опосередковані метаболіти і глюкуроніди становили ~15 % дози; BZG791 становив ~40–45 % дози. Залишок абсорбованої дози виводився у вигляді алпелісибу.

### Виведення.

Алпелісиб демонструє низький кліренс 9,2 л/год (КВ % 21 %), ґрунтуючись на популяційному фармакокінетичному аналізі після прийому їжі. Період напіввиведення у популяції, незалежно від дози та часу, у рівноважному стані становив від 8 до 9 годин при прийомі дози 300 мг один раз на день.

За результатами мас-балансового дослідження у людини, після перорального прийому препарату алпелісиб та його метаболіти виводилися з калом (81,0 %), головним чином завдяки гепатобіліарній та кишковій секреції алпелісибу, або шляхом метаболічного перетворення на BZG791. Екскреція із сечею є незначною (13,5 %), з виведенням незміненого алпелісибу (2 %). Після однократного перорального введення [ $^{14}C$ ]-алпелісибу, 94,5 % від загальної введеної радіоактивної дози виводилося протягом 8 днів.

### Лінійність/нелінійність.

Було встановлено, що фармакокінетика є лінійною по відношенню до дози і часу при прийомі доз 30–450 мг після вживання їжі. При багаторазовому введенні експозиція алпелісибу ( $AUC$ ) в рівноважному стані лише трохи перевищувала експозицію при однократному введенні, із середнім накопиченням 1,3–1,5 при щоденному прийомі.

### Метаболічна взаємодія.

#### Субстрати CYP3A4.

У дослідженні лікарської взаємодії із чутливим субстратом CYP3A4 еверолімусом показник  $AUC$  збільшувався на 11,2 %. Жодних клінічно значущих змін у наслідок взаємодії препарату із субстратами CYP3A4 не очікується.

#### Індуктори та інгібітори CYP3A4.

Ефекти індукторів або інгібіторів CYP3A4 в клінічних дослідженнях не оцінювалися. Жодних клінічно значущих змін загальної експозиції не очікується, враховуючи малу кількість фракції (< 15 %), що метаболізується за участю CYP3A4.

### Взаємодія з урахуванням транспортерів.

Грунтуючись на даних *in vitro*, не можна виключити інгібування алпелісибом (та/або його метаболітом BZG791) ниркового транспортера органічних аніонів OAT3 при застосуванні пацієнтам даного препарату в терапевтичній дозі.

Алпелісиб продемонстрував слабкий ступінь інгібування *in vitro* по відношенню до універсальних ефлюксних транспортерів (P-gr, BCRP, MRP2, BSEP), транспортерів розчинених речовин на вході в печінку (OATP1B1, OATP1B3, OCT1) і транспортерів розчинених речовин в нирках (OAT1, OCT2, MATE1, MATE2K). Оскільки системні рівноважні концентрації незв'язаної речовини (або концентрації на вході в печінку) при застосуванні як в терапевтичній дозі, так і в максимально переносимій дозі, значно нижче, ніж експериментально визначені константи інгібування або IC<sub>50</sub> для незв'язаної речовини, інгібування не матиме клінічного значення. Через високі концентрації алпелісибу в просвіті кишечника не можна повністю виключити вплив на P-gr і BCRP в кишечнику.

### Окремі категорії пацієнтів.

#### Вплив віку, маси тіла та статі.

Популяційний фармакокінетичний аналіз продемонстрував відсутність клінічно значущих ефектів віку, маси тіла або статі на системну експозицію алпелісибу, які потребували би корекції дози препарату Пікрей.

#### Діти (до 18 років).

Фармакокінетичні параметри препарату Пікрей у дітей віком 0–18 років не встановлені. Дані відсутні.

#### Пацієнти літнього віку (65 років і старше).

Із 284 пацієнтів, які отримували препарат Пікрей в дослідженні фази III (у групі алпелісибу та фулвестранту), 117 пацієнтів мали вік  $\geq 65$  років, а 34 пацієнти мали вік від 75 до 87 років. Жодних загальних відмінностей в експозиції препарату Пікрей між цими пацієнтами і пацієнтами молодшого віку не спостерігалось.

#### Раса/етнічна приналежність.

Популяційний фармакокінетичний аналіз і фармакокінетичний аналіз у дослідженні фази I за участю онкологічних пацієнтів в Японії продемонстрували відсутність клінічно значущих ефектів етнічної приналежності на системну експозицію препарату Пікрей.

Некомпартментні фармакокінетичні параметри після однократного та багаторазового щоденного введення препарату Пікрей пацієнтам в Японії були дуже подібними до таких самих параметрів у європеоїдів.

#### Порушення функції нирок.

За результатами популяційного фармакокінетичного аналізу, що включав 117 пацієнтів із нормальною функцією нирок (рШКФ (розрахункова швидкість клубочкової фільтрації)  $\geq 90$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>)/(КлКр (кліренс креатиніну)  $\geq 90$  мл/хв), 108 пацієнтів із легким порушенням функції нирок (рШКФ від 60 до  $< 90$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>)/(КлКр від 60 до  $< 90$  мл/хв) і 45 пацієнтів із помірним порушенням функції нирок (рШКФ від 30 до  $< 60$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>), легке та помірне порушення функції нирок не впливало на експозицію алпелісибу.

#### Порушення функції печінки.

За результатами фармакокінетичного дослідження за участю пацієнтів із порушенням функції печінки, помірне і тяжке порушення функції печінки чинило незначний вплив на експозицію алпелісибу. Середня експозиція алпелісибу була збільшена в 1,26 раза у пацієнтів з тяжким (ВГС (відношення геометричних середніх): 1,00 для C<sub>max</sub>; 1,26 для AUC<sub>last</sub>/AUC<sub>inf</sub>) порушенням функції печінки.

За результатами популяційного фармакокінетичного аналізу, що включав 230 пацієнтів із нормальною функцією печінки, 41 пацієнта з легким порушенням функції печінки і жодного пацієнта з помірним порушенням функції печінки, додатково підтвердженими результатами спеціального дослідження порушення функції печінки, легке і помірне порушення функції печінки не чинило впливу на експозицію алпелісибу.

#### Доклінічні дані з безпеки.

#### Фармакологія безпеки та токсичність повторних доз.

Більшість спостережуваних ефектів алпелісибу були пов'язані з фармакологічною активністю алпелісибу як p110 $\alpha$ -специфічного інгібітора шляху PI3K, такою як вплив на гомеостаз

глюкози, що призводить до гіперглікемії та ризику підвищення артеріального тиску. Кістковий мозок і лімфоїдна тканина, підшлункова залоза і деякі репродуктивні органи обох статей були основними органами-мішенями побічних ефектів. Вплив на кістковий мозок і лімфоїдну тканину, як правило, був оборотним після припинення лікування. Вплив на підшлункову залозу і репродуктивні органи не був повністю оборотним, але мав тенденцію до реверсії.

#### Фармакологія безпеки щодо серцево-судинної системи.

Інгібування hERG-каналів *in vitro* (IC<sub>50</sub> 9,4 мкМ) було продемонстровано при концентраціях, що приблизно в 13 разів перевищують експозицію у людини при застосуванні в рекомендованій дозі 300 мг/добу. Жодних відповідних електрофізіологічних ефектів у собак не спостерігалось.

#### Канцерогенність і мутагенність.

Дослідження канцерогенності не проводилися.

Результати стандартних досліджень генотоксичності алпелісибу були негативними. У дослідженні токсичності багаторазових доз на щурах, що включало мікроядерний тест, експозиція алпелісибу була в 1,4 раза вище у самців і в 2 рази вище у самок, ніж терапевтична експозиція у дорослих людей, які отримували рекомендовану дозу. Тому не можна виключати генотоксичного потенціалу алпелісибу у людини.

#### Репродуктивна токсичність.

Дослідження ембріофетального розвитку щурів і кроликів продемонстрували, що пероральне введення алпелісибу під час періоду органогенезу спричиняє ембріотоксичність, фетотоксичність і тератогенність. У щурів і кроликів після пренатальної експозиції алпелісибу спостерігалось збільшення частоти перед- і пост-імплантаційних втрат, зниження маси плода і збільшення частоти аномалій плода (розширення шлуночків головного мозку, зниження окостеніння кісток і вади розвитку скелета), починаючи з рівнів експозиції, що були нижче рівнів у людей при застосуванні у найвищій рекомендованій дозі 300 мг, що вказує на потенційну клінічну значимість.

Дослідження фертильності на щурах не проводилося. Однак при проведенні досліджень токсичності багаторазових доз спостерігалися побічні ефекти в репродуктивних органах, такі як атрофія піхви або матки і варіації естрального циклу у щурів, зниження маси передміхурової залози і ячок у щурів і собак і атрофія передміхурової залози у собак при клінічно значущих дозах, заснованих на показнику AUC.

#### Фототоксичність.

Тест на фототоксичність *in vitro* на клітинній лінії фібробластів Balb/c 3T3 миші не продемонстрував відповідного фототоксичного потенціалу алпелісибу.

### **Клінічні характеристики.**

#### **Показання.**

Пікрей показаний в комбінації з фулвестрантом для лікування жінок у постменопаузі і чоловіків із позитивним за гормональними рецепторами (HR+), негативним за рецептором епідермального фактора росту людини 2-го типу (HER2-) місцевопоширеним або метастатичним раком молочної залози з мутацією PIK3CA з прогресуванням захворювання після проведення ендокринної терапії в якості монотерапії.

#### **Протипоказання.**

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату.

#### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

#### Препарати, які можуть підвищувати концентрацію алпелісибу в плазмі крові.

#### Інгібітори BCRP.

Алпелісиб є субстратом BCRP *in vitro*. BCRP бере участь у гепатобілярній та кишковій секреції алпелісибу, тому інгібування BCRP у печінці та кишечнику під час елімінації може призвести до збільшення системної експозиції алпелісибу. Тому рекомендується дотримуватися обережності та оцінювати стан пацієнтів щодо токсичних явищ при одночасному лікуванні інгібіторами BCRP (наприклад, ельтромбопагом, лапатинібом, пантопразолом).





Лікарські засоби, які можуть знижувати концентрацію алпелісибу в плазмі крові.

Препарати, що знижують кислотність.

При одночасному застосуванні антагоніста H<sub>2</sub>-гістамінових рецепторів ранітидину в комбінації з однократним пероральним прийомом алпелісибу в дозі 300 мг спостерігалось деяке зниження біодоступності і системної експозиції алпелісибу. При прийомі низькокалорійної їжі з низьким вмістом жиру AUC<sub>inf</sub> знижувалася в середньому на 21 %, а C<sub>max</sub> – на 36 % при застосуванні ранітидину. При прийомі натще ефект був більш виражений: спостерігалось зниження AUC<sub>inf</sub> на 30 % і C<sub>max</sub> на 51 % при застосуванні ранітидину порівняно з прийомом натще без одночасного застосування ранітидину. Популяційний фармакокінетичний аналіз не продемонстрував значного впливу одночасного застосування препаратів, що знижують кислотність, таких як інгібітори протонної помпи, антагоністи H<sub>2</sub>-гістамінових рецепторів і антациди, на фармакокінетику алпелісибу. Тому алпелісиб можна застосовувати одночасно з препаратами, що знижують кислотність, за умови прийому алпелісибу відразу після їжі.

Лікарські засоби, концентрація в плазмі яких може змінюватися під дією алпелісибу.

Враховуючи результати досліджень індукції та інгібування метаболізму *in vitro*, алпелісиб може індукувати метаболічний кліренс одночасно застосовуваних лікарських засобів, що метаболізуються за участю CYP2B6, CYP2C9 та CYP3A, і може інгібувати метаболічний кліренс одночасно застосовуваних лікарських засобів, що метаболізуються за участю CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 та CYP3A4 (залежне від часу інгібування), за умови досягнення достатньо високих концентрацій *in vivo*.

Субстрати CYP3A4.

При одночасному застосуванні препарату Пікрей із субстратами CYP3A4 (наприклад, еверолімусом, мідазоламом) корекція дози не потрібна.

У дослідженні взаємодії лікарських засобів при одночасному застосуванні алпелісибу з еверолімусом, чутливим субстратом CYP3A4, була підтверджена відсутність клінічно значущих фармакокінетичних взаємодій (збільшення AUC на 11,2 %) між алпелісибом і субстратами CYP3A4. При застосуванні алпелісибу в дозах 250–300 мг жодних змін в експозиції еверолімусу не спостерігалось.

Рекомендується дотримуватися обережності при застосуванні препарату Пікрей в комбінації із субстратами CYP3A4, які також мають додатковий залежний від часу інгібуючий і індукційний потенціал стосовно CYP3A4, що впливає на їх власний метаболізм (наприклад, рифампіцин, рибоцикліб, енкарафеніб).

Субстрати CYP2C9 із вузьким терапевтичним індексом.

Враховуючи відсутність клінічних даних щодо CYP2C9, рекомендується дотримуватися обережності. Дослідження *in vitro* продемонстрували, що фармакологічна активність субстратів CYP2C9 із вузьким терапевтичним індексом, таких як варфарин, може бути знижена індукційним впливом алпелісибу на CYP2C9.

Чутливі субстрати CYP2B6 із вузьким терапевтичним індексом.

Чутливі субстрати CYP2B6 (наприклад, бупропіон) або субстрати CYP2B6 із вузьким терапевтичним індексом слід застосовувати з обережністю в комбінації з препаратом Пікрей, оскільки алпелісиб може знижувати клінічну ефективність таких лікарських засобів.

Речовини, що є субстратами транспортерів.

Дослідження *in vitro* продемонстрували, що алпелісиб (та/або його метаболіт BZG791) має потенціал інгібування активності транспортерів препаратів ОАТ3, а також кишкових BCRP і P-гр. Препарат Пікрей слід застосовувати з обережністю у комбінації з чутливими субстратами цих транспортерів, які мають вузький терапевтичний індекс, оскільки препарат Пікрей може збільшити системну експозицію цих субстратів.

Гормональні контрацептиви.

Клінічні дослідження з оцінювання можливої лікарської взаємодії між алпелісибом і гормональними контрацептивами не проводилися.

**Особливості застосування.**

Фулвестрант.

Через обмежені дані щодо пацієнтів із попереднім застосуванням фулвестранту (n = 39, дослідження CVYL719X2101), ефективність у цій популяції не вважається встановленою.

### Підвищена чутливість (включаючи анафілактичну реакцію).

У пацієнтів, які отримували Пікрей в клінічних дослідженнях, спостерігалися серйозні реакції підвищеної чутливості (включаючи анафілактичні реакції та анафілактичний шок), які зокрема проявляються задишкою, відчуттям припливів, висипанням, лихоманкою або тахікардією. Лікування препаратом Пікрей необхідно повністю припинити, препарат не слід повторно застосовувати пацієнтам із серйозними реакціями підвищеної чутливості. Необхідно негайно розпочати відповідне лікування.

### Тяжкі шкірні реакції.

При застосуванні алпелісибу повідомлялося про тяжкі шкірні реакції. Синдром Стівенса–Джонсона і багатоблаговидна еритема були описані у 1 (0,4 %) та 3 (1,1 %) пацієнтів відповідно у клінічному дослідженні фази III. Синдром медикаментозного висипання з еозинофілією і системними проявами (DRESS) спостерігався протягом післяресстраційного періоду.

Пацієнтам із тяжкими шкірними реакціями в анамнезі не слід розпочинати застосування препарату Пікрей.

Пацієнтам слід повідомити про ознаки і симптоми тяжких шкірних реакцій (наприклад, продромальні прояви лихоманки, грипоподібні симптоми, ураження слизових оболонок або прогресуючі шкірні висипання). При наявності ознак або симптомів тяжкої шкірної реакції застосування препарату Пікрей слід тимчасово призупинити до встановлення етіології даної реакції. Рекомендується консультація дерматолога.

При підтвердженні тяжкої шкірної реакції лікування препаратом Пікрей необхідно повністю припинити. Пікрей не слід повторно застосовувати пацієнтам, у яких раніше спостерігалися тяжкі шкірні реакції. Якщо тяжка шкірна реакція не підтверджена, лікування препаратом Пікрей може потребувати тимчасового призупинення прийому препарату, зниження дози та/або повного припинення прийому препарату, як описано в таблиці 5.

### Гіперглікемія.

У пацієнтів, які отримували Пікрей, спостерігалися випадки тяжкої гіперглікемії, у деяких випадках, пов'язаної з гіперглікемічним гіперосмолярним некетоцичним синдромом (HHS) або кетоацидозом. Повідомлялося про деякі випадки кетоацидозу з летальним розвитком у постмаркетингових дослідженнях.

У клінічному дослідженні фази III гіперглікемія спостерігалася частіше у пацієнтів із діабетом (0 із 12 пацієнтів (0 %) зі ступенем 1–2 і 10 із 12 пацієнтів (83,3 %) зі ступенем 3–4), переддіабетом (42 із 159 пацієнтів (26,4 %) зі ступенем 1–2 і 77 із 159 пацієнтів (48,4 %) зі ступенем 3–4), ІМТ  $\geq 30$  під час скринінгу (13 із 74 пацієнтів (17,6 %) зі ступенем 1–2 і 38 із 74 пацієнтів (51,4 %) зі ступенем 3–4) або віком  $\geq 75$  років (6 із 34 пацієнтів (17,6 %) зі ступенем 1–2 і 19 із 34 пацієнтів (55,9 %) зі ступенем 3–4).

Оскільки гіперглікемія може швидко розвинути після початку лікування, рекомендується часто проводити самоконтроль протягом перших 4 тижнів, а особливо протягом перших 2 тижнів лікування за клінічними показаннями. Детальний графік моніторингу рівня глюкози наведено в таблиці 6.

У клінічному дослідженні фази III пацієнти з цукровим діабетом в анамнезі збільшили застосування антидіабетичних лікарських засобів під час лікування препаратом Пікрей.

Усім пацієнтам слід надати інструкції стосовно корекції способу життя, що може зменшити рівень гіперглікемії (наприклад, дієтичні обмеження та фізичну активність).

Таблиця 2. Графік моніторингу рівня глюкози натще.

	Рекомендований графік моніторингу рівня глюкози натще та рівня HbA1c у всіх пацієнтів, які отримують лікування препаратом Пікрей	Рекомендований графік моніторингу рівня глюкози натще та рівня HbA1c у пацієнтів із цукровим діабетом, переддіабетом, ІМТ $\geq 30$ або віком $\geq 75$ років, які отримують лікування препаратом Пікрей
При скринінгу, перед початком лікування препаратом Пікрей	Визначити рівень глюкози плазми натще, HbA1c і досягти оптимізації рівня глюкози в крові пацієнта (див. таблицю 4).	
Після початку лікування препаратом Пікрей	Перевіряти рівень глюкози плазми натще через 1, 2, 4, 6 і 8 тижнів після початку лікування і надалі щомісяця.	
	Регулярно перевіряти/проводити самоконтроль рівня глюкози натще протягом перших 4 тижнів, а особливо протягом перших 2 тижнів лікування, відповідно до інструкцій медичного працівника*.	Щоденно перевіряти/проводити самоконтроль рівня глюкози натще протягом перших 2 тижнів після початку лікування. Потім продовжити перевіряти рівень глюкози натще так часто, як це необхідно для корекції гіперглікемії відповідно до інструкцій медичного працівника*.
	Рівень HbA1c слід перевіряти через 4 тижні після початку лікування і надалі кожні 3 місяці.	
Якщо гіперглікемія розвивається після початку лікування препаратом Пікрей	Регулярно перевіряти рівень глюкози натще відповідно до місцевих стандартів медичної допомоги, принаймні до зниження рівня глюкози натще до нормальних значень.	
	Під час лікування антидіабетичними препаратами продовжувати перевіряти рівень глюкози натще щонайменше один раз на тиждень протягом 8 тижнів, потім один раз на 2 тижні, а також перевіряти рівень глюкози натще відповідно до вказівок медичного працівника з досвідом лікування гіперглікемії.	
* Перевірка рівня глюкози завжди має проводитися на розсуд лікаря за клінічними показаннями.		

Пацієнтам слід повідомити про ознаки і симптоми гіперглікемії (наприклад, виражена спрага, частіше сечовипускання або більша кількість сечі, ніж зазвичай, підвищений апетит із втратою маси тіла).

Зі 190 пацієнтів із гіперглікемією, у 87,4 % випадків (166/190) стан контролювався антидіабетичними препаратами, у 75,8 % (144/190) випадків метформін застосовувався у якості монотерапії або в комбінації з іншими антидіабетичними препаратами (наприклад, з інсуліном, інгібіторами дипептидилпептидази-4 (DPP-4), інгібіторами натрій-залежного переносника глюкози типу 2 (SGLT2) і сульфонілсечовиною).

Пероральні антидіабетичні препарати застосовувалися у 154 пацієнтів. Із цих 154 пацієнтів 17 (11,0 %) припинили лікування через гіперглікемію. 54 пацієнти одночасно отримували інсулін; із них 13 (24,1 %) припинили лікування через гіперглікемію.

Зі 162 пацієнтів із гіперглікемією ступеня  $\geq 2$ , у 155 спостерігалось покращення принаймні на 1 ступінь, медіана часу до покращення від першої події дорівнювала 8 днів (95 % ДІ: від 8 до 10 днів).

Серед пацієнтів із підвищеним рівнем глюкози плазми натще, які продовжували лікування фулвестрантом після припинення застосування препарату Пікрей (n = 58), у 98,3 % випадків (n = 57) спостерігалось повернення рівня глюкози плазми натще до вихідного рівня.

Безпека препарату Пікрей у пацієнтів із цукровим діабетом типу 1 або неконтрольованим цукровим діабетом типу 2 не встановлена, оскільки такі пацієнти не включалися в клінічне дослідження фази III. У дослідження були включені пацієнти з цукровим діабетом типу 2 в анамнезі. Пацієнти з цукровим діабетом в анамнезі можуть потребувати посиленого лікування діабету і повинні перебувати під пильним спостереженням.

Залежно від тяжкості гіперглікемії може знадобитися тимчасове призупинення прийому препарату, зниження дози або повне припинення прийому препарату Пікрей, як описано в таблиці 2.

#### Пневмоніт.

Під час проведення клінічних досліджень у пацієнтів, які отримували Пікрей, повідомлялося про випадки пневмоніту, включаючи серйозні випадки пневмоніту/гострого інтерстиціального захворювання легень. Пацієнтам слід рекомендувати негайно повідомляти про появу будь-яких нових або погіршення наявних респіраторних симптомів. У пацієнтів із появою будь-яких нових чи погіршенням наявних респіраторних симптомів або з підозрою на розвиток пневмоніту застосування препарату Пікрей слід негайно призупинити і обстежити пацієнта на наявність пневмоніту. Діагноз неінфекційного пневмоніту слід розглядати у пацієнтів із неспецифічними респіраторними ознаками і симптомами, такими як гіпоксія, кашель, задишка або інтерстиціальні інфільтрати за результатами рентгенологічного дослідження і у яких інфекційні, пухлинні та інші причини були виключені шляхом проведення відповідних діагностичних процедур. Застосування препарату Пікрей всім пацієнтам із підтвердженим пневмонітом необхідно повністю припинити.

#### Діарея.

Під час лікування препаратом Пікрей повідомлялося про тяжку діарею та такі клінічні наслідки, як зневоднення та гостре пошкодження нирок, що минали завдяки відповідним інтервенційним заходам. У 59,5 % пацієнтів (n = 169) спостерігалася діарея під час лікування препаратом Пікрей. Діарея ступеня 3 спостерігалася у 7 % (n = 20) пацієнтів, повідомлення про випадки діареї ступеня 4 відсутні. Серед пацієнтів із діареєю ступеня 2 або 3 (n = 76), медіана часу до розвитку цього стану становила 50 днів (діапазон: від 1 до 954 днів).

5,6 % пацієнтів потребували зниження дози препарату Пікрей, а 2,8 % пацієнтів припинили застосування препарату Пікрей через розвиток діареї. Зі 169 пацієнтів із діареєю, застосування антидіарейних препаратів (наприклад, лопераміду) для усунення симптомів потребували 64,5 % пацієнтів (109/169).

Залежно від тяжкості діареї може знадобитися тимчасове призупинення прийому препарату, зниження дози або повне припинення прийому препарату Пікрей, як описано в таблиці 6.

Пацієнтам слід рекомендувати розпочати протидіарейне лікування, пити більше рідини та повідомити свого лікаря, якщо під час прийому препарату Пікрей виникає діарея.

#### Остеонекроз щелепи.

Необхідно дотримуватися обережності при одночасному або послідовному застосуванні препарату Пікрей і бісфосфонатів або інгібітори RANK-ліганду (наприклад, денозумаб). Лікування препаратом Пікрей не слід розпочинати у пацієнтів із наявним остеонекрозом щелепи внаслідок попереднього або поточного лікування бісфосфонатами/деносумабом. Пацієнтам слід рекомендувати негайно повідомляти про появу будь-яких нових або погіршення наявних симптомів у порожнині рота (таких як рухливість зубів, біль або набряк, виразки в роті, що не загоюються, або виділення) під час лікування препаратом Пікрей.

Пацієнтам, у яких розвивається остеонекроз щелепи, слід призначити стандартне медикаментозне лікування.

#### Симптоматичне вісцеральне захворювання.

Ефективність і безпека застосування даного лікарського засобу пацієнтам із симптоматичними вісцеральними захворюваннями не вивчалися.

Натрій. Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг) натрію на одну таблетку, вкриту плівковою оболонкою, тобто практично не містить натрію.



*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Пікрей показаний для лікування жінок в постменопаузі і чоловіків. Його не можна застосовувати жінкам, які є або можуть бути вагітними, а також жінкам, які годують груддю.

Жінки дітородного віку/контрацепція у чоловіків і жінок.

Жінкам дітородного віку слід повідомити, що дослідження на тваринах і механізм дії свідчать про те, що алпелісіб може бути шкідливим для плода. Дослідження ембріофетального розвитку щурів і кроликів продемонстрували, що пероральне введення алпелісибу під час періоду органогенезу спричиняє ембріотоксичність, фетотоксичність і тератогенність.

Якщо жінки дітородного віку приймають Пікрей, вони повинні використовувати ефективну контрацепцію (наприклад, подвійний бар'єрний метод) під час застосування препарату Пікрей і принаймні протягом 1 тижня після припинення лікування препаратом Пікрей.

Пацієнти чоловічої статі із сексуальними партнерками, які є вагітними, можливо вагітними або можуть завагітніти, повинні використовувати презервативи під час статевого акту протягом застосування препарату Пікрей і принаймні протягом 1 тижня після припинення лікування препаратом Пікрей.

Слід ознайомитися з інструкцією для медичного застосування препарату, що містить фулвестрант.

Вагітність. Пікрей не показаний і не повинен застосовуватися жінкам, які є вагітними або можуть бути вагітними.

Дані щодо застосування алпелісибу вагітним жінкам відсутні. У дослідженнях на тваринах було виявлено репродуктивну токсичність. Пікрей не рекомендується застосовувати під час вагітності та жінкам дітородного віку, які не використовують контрацепцію.

Стан вагітності жінок дітородного віку слід визначати до початку лікування препаратом Пікрей.

Годування груддю. Невідомо, чи виділяється алпелісіб у молоко людини або тварин.

Через можливість розвитку серйозних побічних реакцій у немовляти на грудному вигодовуванні, жінкам рекомендується припинити годування груддю під час лікування і принаймні протягом 1 тижня після введення останньої дози препарату Пікрей.

Фертильність. Дані про вплив алпелісибу на фертильність відсутні. За результатами досліджень токсичності багаторазових доз на тваринах алпелісіб може порушувати фертильність самців і самок із репродуктивним потенціалом.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Пікрей має незначний вплив на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Пацієнтам слід рекомендувати дотримуватися обережності при керуванні автотранспортом або іншими механізмами, якщо вони відчують втомлюваність або нечіткість зору під час лікування.

*Спосіб застосування та дози.*

Лікування препаратом Пікрей має призначати лікар, який має досвід роботи з протипухлинними препаратами.

Пацієнти з позитивним за гормональними рецепторами (HR+), негативним за рецептором епідермального фактора росту людини 2-го типу (HER2-) поширеним раком молочної залози мають бути підібрані для лікування препаратом Пікрей на основі наявності мутації PIK3CA в зразках пухлини або плазми крові, що визначено з використанням валідованого тесту. Якщо в зразку плазми крові мутація не виявлена, слід провести тестування із використанням зразка пухлинної тканини, за наявності такого зразка.

Дозування.

Рекомендована доза становить 300 мг алпелісибу (2 таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 150 мг) один раз на добу у безперервному режимі. Пікрей слід приймати відразу після їжі, приблизно в один і той же час кожного дня. Максимальна рекомендована добова доза препарату Пікрей становить 300 мг.

При пропуску чергової дози препарату Пікрей її слід прийняти відразу ж після прийому їжі протягом 9 годин після звичайного часу прийому препарату. При пропуску дози більш ніж на 9 годин необхідно пропустити дозу в цей день. Наступного дня Пікрей слід прийняти в

звичайний час. При виникненні блювання у пацієнта після застосування препарату Пікрей не слід приймати додаткову дозу препарату в цей день, необхідно відновити стандартний режим дозування наступного дня в звичайний час.

Пікрей слід приймати в комбінації з фулвестрантом. Рекомендована доза фулвестранту становить 500 мг внутрішньом'язово в дні 1, 15 і 29, а потім один раз на місяць. Слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу, що містить фулвестрант.

Лікування слід продовжувати до тих пір, поки зберігається клінічний ефект, або до виникнення неприйнятних токсичних явищ. Для покращення переносимості може знадобитися корекція дози.

#### Корекція дози.

Ведення пацієнтів у разі виникнення тяжких або нестерпних побічних реакцій лікарського засобу (ПР ЛЗ) може потребувати тимчасового призупинення прийому препарату, зниження дози та/або повного припинення прийому препарату Пікрей. При необхідності корекція дози проводиться відповідно до рекомендацій щодо зниження дози у разі виникнення ПР ЛЗ, наведених нижче у таблиці. Зниження дози повинно проводитися не більше двох разів, після чого пацієнт має повністю припинити прийом препарату Пікрей. Зниження дози має ґрунтуватися на найгіршому ступені попередніх токсичних явищ.

Таблиця 3. Рекомендації щодо зниження дози препарату Пікрей у разі виникнення ПР ЛЗ<sup>1</sup>

Доза препарату Пікрей	Доза і режим дозування	Кількість таблеток і доза препарату в таблетці
Початкова доза	300 мг/добу безперервно	2 таблетки по 150 мг
Перше зниження дози	250 мг/добу безперервно	1 таблетка по 200 мг і 1 таблетка по 50 мг
Друге зниження дози	200 мг/добу безперервно	1 таблетка по 200 мг

<sup>1</sup> При панкреатиті допускається тільки одне зниження дози.

У таблицях 4–7 узагальнено рекомендації щодо тимчасового призупинення прийому препарату, зниження дози та/або повного припинення прийому препарату Пікрей залежно від особливостей ПР ЛЗ. План ведення кожного пацієнта має ґрунтуватися на оцінці лікарем клінічних даних, включаючи підтвердження цих даних лабораторними дослідженнями, якщо це буде вважатися необхідним, а також враховувати індивідуальну оцінку співвідношення користі та ризику лікування препаратом Пікрей.

#### Гіперглікемія

Слід обов'язково розглянути необхідність консультації лікаря з досвідом лікування гіперглікемії. Така консультація рекомендована пацієнтам із переддіабетичним станом, із рівнем глюкози натще > 250 мг/дл чи 13,9 ммоль/л, з індексом маси тіла (ІМТ) ≥ 30 або пацієнтам віком ≥ 75 років.

Пацієнти з цукровим діабетом обов'язково потребують консультації діабетолога або лікаря з досвідом лікування гіперглікемії.

Таблиця 4. Корекція дози та ведення пацієнтів із гіперглікемією<sup>1</sup>

Рівень глюкози натще (FG) <sup>1</sup>	Рекомендації
Зміна та визначення дози має ґрунтуватися тільки на рівні глюкози натще (плазма/кров).	
> VMH–160 мг/дл або > VMH–8,9 ммоль/л	Корекція дози препарату Пікрей не потрібна. Слід розпочати або посилити пероральне антидіабетичне лікування <sup>2</sup> .

<p>&gt; 160–250 мг/дл або &gt; 8,9–13,9 ммоль/л</p>	<p>Корекція дози препарату Пікрей не потрібна. Слід розпочати або посилити пероральне антидіабетичне лікування<sup>2</sup>. Якщо рівень глюкози натще не знижується до <math>\leq 160</math> мг/дл або 8,9 ммоль/л протягом 21 дня при пероральному застосуванні відповідних антидіабетичних лікарських засобів<sup>2,3</sup>, дозу препарату Пікрей слід знизити на один рівень і надалі дотримуватись рекомендацій залежно від значення рівня глюкози натще.</p>
<p>&gt; 250–500 мг/дл або &gt; 13,9–27,8 ммоль/л</p>	<p>Тимчасово призупинити прийом препарату Пікрей. Слід розпочати або посилити пероральне антидіабетичне лікування<sup>2</sup> і розглянути необхідність додання інших антидіабетичних лікарських засобів таких як інсулін<sup>3</sup> протягом 1–2 днів до усунення гіперглікемії, за клінічними показаннями. Провести внутрішньовенну гідратацію і розглянути необхідність відповідного лікування (наприклад, з приводу порушення електролітного балансу/кетоацидозу/гіперосмолярних порушень). При зниженні рівня глюкози натще до <math>\leq 160</math> мг/дл або 8,9 ммоль/л протягом 3–5 днів застосування відповідних антидіабетичних лікарських засобів слід відновити терапію препаратом Пікрей в дозі на один рівень нижче. Якщо протягом 3–5 днів застосування відповідних антидіабетичних лікарських засобів рівень глюкози натще не знижується до <math>\leq 160</math> мг/дл або 8,9 ммоль/л, рекомендується консультація лікаря з досвідом лікування гіперглікемії. Якщо рівень глюкози натще не знижується до <math>\leq 160</math> мг/дл або 8,9 ммоль/л протягом 21 дня застосування відповідних антидіабетичних лікарських засобів<sup>2,3</sup>, лікування препаратом Пікрей необхідно повністю припинити.</p>



<p>&gt; 500 мг/дл або <math>\geq 27,8</math> ммоль/л</p>	<p>Тимчасово призупинити прийом препарату Пікрей. Слід розпочати або посилити відповідне антидіабетичне лікування<sup>2,3</sup> (провести внутрішньовенну гідратацію і розглянути необхідність відповідного лікування (наприклад, з приводу порушення електролітного балансу/кетоацидозу/гіперосмолярних порушень)), провести повторне визначення протягом періоду до 24 годин і за наявності клінічних показань. Якщо рівень глюкози натще знижується до <math>\leq 500</math> мг/дл або <math>\leq 27,8</math> ммоль/л, дотримуйтесь рекомендацій для рівня глюкози натще <math>&lt; 500</math> мг/дл. Якщо підтверджується рівень глюкози натще <math>&gt; 500</math> мг/дл або <math>\geq 27,8</math> ммоль/л після 24 годин, лікування препаратом Пікрей необхідно повністю припинити.</p>
<p><sup>1</sup></p>	<p>Рівень глюкози натще відображає градацію гіперглікемії згідно з СТСАЕ версії 4.03. СТСАЕ = загальні термінологічні критерії оцінки небажаних явищ.</p> <p><sup>2</sup> Слід розпочати застосування відповідних антидіабетичних лікарських засобів, таких як метформін, інгібітори SGLT2 або сенсibiliзатори інсуліну (такі як тiazолідіони або інгібітори дипептидилпептидази-4), та переглянути інструкції для медичного застосування відповідних лікарських засобів, щоб отримати рекомендації щодо дозування та корекції дози, а також дотримуватись місцевих керівництв із лікування діабету. Метформін застосовується на підставі даних клінічного дослідження III фази згідно з наступними рекомендаціями: застосування метформіну слід починати з дози 500 мг 1 раз на добу. За результатами оцінки переносимості доза метформіну може бути підвищена до 500 мг двічі на добу, потім 500 мг зі сніданком і 1000 мг із вечерею, і потім, при необхідності, доза може бути ще підвищена до 1000 мг двічі на добу.</p> <p><sup>3</sup> Відповідно до рекомендацій на підставі даних клінічного дослідження III фази протягом 1–2 днів можливе використання інсуліну до усунення гіперглікемії. Однак це може не бути потрібним у більшості випадків гіперглікемії, спричиненої алпелісибом, враховуючи короткий період напіввиведення алпелісибу та очікувану нормалізацію рівня глюкози після призупинення прийому препарату Пікрей.</p>

Було встановлено, що діабетичний або переддіабетичний статус, значення ІМТ  $\geq 30$  і вік  $\geq 75$  років на вихідному рівні є факторами ризику розвитку гіперглікемії у пацієнтів, які отримують алпелісиб. Ці фактори ризику спостерігалися у 74,7 % пацієнтів із гіперглікемією будь-якого ступеня й у 86,2 % пацієнтів із гіперглікемією 3 або 4 ступеня.

#### *Висипання.*

На початку лікування препаратом Пікрей можна розглянути доцільність профілактичного застосування пероральних антигістамінних препаратів. Крім того, застосування пероральних антигістамінних препаратів рекомендується при веденні пацієнтів із висипанням.

Місцеве лікування кортикостероїдами слід розпочинати при перших ознаках висипання, а застосування системних кортикостероїдів слід розглядати при висипанні помірного або тяжкого ступеня. Залежно від тяжкості висипання може знадобитися тимчасове призупинення прийому препарату, зниження дози або повне припинення прийому препарату Пікрей, як описано в таблиці 3.





Таблиця 5. Корекція дози та ведення пацієнтів із висипанням<sup>1</sup>

Ступінь	Рекомендації
Усі ступені	Слід завжди розглядати необхідність консультації дерматолога.
Ступінь 1 (активна токсична дія на шкіру з ураженням < 10 % площі поверхні тіла (ППТ))	Корекція дози препарату Пікрей не потрібна. Розпочати місцеве лікування кортикостероїдами. Розглянути необхідність додавання перорального антигістамінного препарату для усунення симптомів. Додати низьку дозу системного кортикостероїду, якщо суттєвий висип не покращується протягом 28 днів відповідного лікування.
Ступінь 2 (активна токсична дія на шкіру з ураженням 10–30 % ППТ)	Корекція дози препарату Пікрей не потрібна. Розпочати або посилити лікування із застосуванням місцевих кортикостероїдів та пероральних антигістамінних препаратів. Розглянути необхідність застосування системних кортикостероїдів у низьких дозах. Застосування системних кортикостероїдів можна припинити, якщо висипання покращується до ступеня $\leq 1$ протягом 10 днів.
Ступінь 3 (наприклад, висипання тяжкого ступеня із відсутністю відповіді на лікування) (активна токсична дія на шкіру з ураженням > 30 % ППТ)	Тимчасово призупинити прийом препарату Пікрей до тих пір, поки прояви висипання не покращаться до ступеня $\leq 1$ . Розпочати або посилити лікування із застосуванням місцевих/ системних кортикостероїдів та антигістамінних препаратів. Після покращення висипу до ступеня $\leq 1$ відновити лікування препаратом Пікрей в дозі, яка відповідає наступному нижчому рівню.
Ступінь 4 (наприклад, тяжкий бульозний дерматит, утворення пухирів або ексfolіативне ураження шкіри) (будь-яка площа ураження в поєднанні з поширеною суперінфекцією, що вимагає внутрішньовенного застосування антибіотиків; небезпечні для життя наслідки)	Лікування препаратом Пікрей необхідно повністю припинити.

<sup>1</sup> Градація згідно з СТСАЕ версії 5.0

*Діарея.*

Таблиця 6. Корекція дози та ведення пацієнтів із діареєю

Ступінь <sup>1</sup>	Рекомендації
Ступінь 1	Корекція дози препарату Пікрей не потрібна. Слід розпочати відповідне медикаментозне лікування і спостереження за клінічними показаннями.
Ступінь 2	Призупинити прийом препарату Пікрей. Слід розпочати або посилити відповідне медикаментозне лікування і спостереження за клінічними показаннями. Якщо діарея покращується до ступеня $\leq 1$ , слід відновити прийом препарату Пікрей в дозі того самого рівня. Якщо рецидив діареї доходить до ступеня $\geq 2$ , слід призупинити прийом препарату Рітрау до покращення до ступеня $\leq 1$ , а потім відновити прийом препарату Рітрау на наступному нижчому рівні дози.
Ступінь 3 <sup>2</sup>	Призупинити прийом препарату Пікрей. Слід розпочати або посилити відповідне медикаментозне лікування і спостереження за клінічними показаннями. Якщо діарея покращується до ступеня $\leq 1$ , слід відновити прийом препарату Пікрей в дозі, яка відповідає наступному нижчому рівню.
Ступінь 4 <sup>2</sup>	Лікування препаратом Пікрей необхідно повністю припинити.
<sup>1</sup>	Градація згідно з СТСАЕ версії 5.0.
<sup>2</sup>	Ведення пацієнтів має додатково враховувати місцеві стандарти медичної допомоги, включаючи контроль рівня електролітів, введення лікарських засобів для усунення блювання та діареї та/або препаратів для відновлення об'єму рідини та рівня електролітів за клінічними показаннями.

*Інші варіанти токсичних реакцій.*

Таблиця 7. Корекція дози і ведення пацієнтів з іншими токсичними реакціями (за винятком гіперглікемії, висипання і діареї)<sup>1</sup>

Ступінь	Рекомендації
Ступінь 1 або 2	Корекція дози препарату Пікрей не потрібна. Слід розпочати відповідне медикаментозне лікування і спостереження за клінічними показаннями <sup>2,3</sup> .
Ступінь 3	Тимчасово призупинити прийом препарату Пікрей до тих пір, поки стан не покращиться до ступеня $\leq 1$ , потім відновити прийом препарату Пікрей в дозі, яка відповідає наступному нижчому рівню <sup>2</sup> .
Ступінь 4	Лікування препаратом Пікрей необхідно повністю припинити <sup>3</sup> .
<sup>1</sup>	Градація згідно з СТСАЕ версії 5.0.
<sup>2</sup>	При панкреатиті ступеня 2 та 3 тимчасово призупинити прийом препарату Пікрей до тих пір, поки стан не покращиться до ступеня $\leq 1$ , і відновити в дозі, яка відповідає наступному нижчому рівню. Допускається тільки одне зниження дози. При поновленні токсичних реакцій лікування препаратом Пікрей необхідно повністю припинити.
<sup>3</sup>	У разі підвищення рівня загального білірубину до ступеня 2 тимчасово призупинити лікування препаратом Пікрей до тих пір, поки стан не покращиться до ступеня $\leq 1$ , а потім відновити терапію в тій самій дозі, якщо стан нормалізувався протягом $\leq 14$ днів, або відновити в дозі, яка відповідає наступному нижчому рівню, якщо стан нормалізувався протягом $> 14$ днів.

Окремі категорії пацієнтів.

*Пацієнти літнього віку.*

У пацієнтів віком 65 років і старше корекція режиму дозування не потрібна. Дані щодо застосування пацієнтам віком  $\geq 75$  років, а особливо віком  $\geq 85$  років, обмежені.

*Порушення функції нирок.*

Не потрібно коригувати дозу при застосуванні препарату пацієнтам із порушенням функції нирок легкого або середнього ступеня за даними популяційного аналізу фармакокінетики.

Враховуючи відсутність досвіду застосування препарату Пікрей пацієнтам із порушенням функції нирок тяжкого ступеня, необхідно дотримуватися обережності при застосуванні даного препарату пацієнтам даної категорії.

#### Порушення функції печінки.

На підставі досліджень порушень функції печінки за участю пацієнтів без зловживань з захворюванням з порушенням функції печінки встановлено, що пацієнти з порушенням функції печінки легкого, середнього або тяжкого ступеня (класи А, В і С за шкалою Чайлда – П'ю) не потребують корекції дози.

#### Спосіб застосування.

Препарат Пікрей призначений для перорального застосування. Таблетки слід ковтати цілими. Їх не слід жувати, дробити або розщеплювати перед проковтуванням. Розламані таблетки, таблетки з тріщинами або іншими ознаками пошкодження ковтати не можна.

#### Діти.

Безпека та ефективність застосування препарату Пікрей дітям віком 0–18 років не встановлені. Дані відсутні.

#### Передозування.

##### Симптоми.

Побічні реакції, пов'язані з передозуванням, відповідали профілю безпеки препарату Пікрей і включали гіперглікемію, нудоту, астенію і висипання.

##### Ведення пацієнтів.

Загальні симптоматичні та підтримуючі заходи необхідно розпочати у всіх випадках передозування, коли це необхідно. Відомого антитоту до препарату Пікрей не існує.

#### Побічні реакції.

##### Резюме профілю безпеки.

Профіль безпеки базується на даних 284 пацієнтів у групі застосування препарату Пікрей та фулвестранту під час проведення подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження фази III.

Найчастішими ПР ЛЗ (що спостерігалися із частотою > 20 % у комбінованій популяції дослідження з наявністю та з відсутністю мутацій) були підвищення рівня глюкози плазми крові (79,2 %), підвищення рівня креатиніну (67,6 %), діарея (59,5 %), підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази (53,2 %), висипання (51,8 %), зниження кількості лімфоцитів (55,3 %), нудота (46,8 %), підвищення рівня аланінамінотрансферази (44,0 %), анемія (44,0 %), втомлюваність (43,3 %), підвищення рівня ліпази (42,6 %), зниження апетиту (35,9 %), стоматит (30,3 %), блювання (28,5 %), зниження маси тіла (27,8 %), гіпокальціємія (27,8 %), зниження рівня глюкози плазми крові (26,8 %), подовження активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ) (22,2 %) і алопеція (20,4 %).

Найчастішими ПР ЛЗ ступеня 3 або 4 (що спостерігалися із частотою  $\geq 2$  %) були підвищення рівня глюкози плазми крові (39,1 %), висипання (19,4 %), підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази (12,0 %), зниження кількості лімфоцитів (9,2 %), діарея (7,0 %), підвищення рівня ліпази (7,0 %), гіпокаліємія (6,3 %), втомлюваність (5,6 %), зниження маси тіла (5,3 %), анемія (4,9 %), артеріальна гіпертензія (4,6 %), підвищення рівня аланінамінотрансферази (4,2 %), нудота (2,8 %), підвищення рівня креатиніну (2,8 %), стоматит (2,5 %), гіпокальціємія (2,1 %) і запалення слизових оболонок (2,1 %).

Найчастішими ПР ЛЗ, що призводили до припинення лікування, були гіперглікемія (6,3 %), висипання (4,2 %), діарея (2,8 %) і втомлюваність (2,5 %).

##### Табличний перелік побічних реакцій.

ПР ЛЗ, що спостерігалися протягом клінічного дослідження фази III і післяреєстраційного періоду (таблиця нижче), зазначені за класами систем органів MedDRA. У кожному класі систем органів ПР ЛЗ наводяться за частотою, причому найчастіші реакції наводяться першими. У межах кожної частотної групи ПР ЛЗ вказані в порядку зменшення серйозності. Крім того, відповідні частоти побічних реакцій лікарського засобу наведені відповідно до наступної класифікації: дуже часто ( $\geq 1/10$ ); часто (від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечасто (від  $\geq 1/1000$

до < 1/100); рідко (від  $\geq 1/10\ 000$  до < 1/1000); дуже рідко (< 1/10 000); невідомо (частота не може бути визначена на підставі наявних даних).

Таблиця 8. ПР ЛЗ, що спостерігалися протягом клінічного дослідження фази III і післяреєстраційного періоду

Побічні реакції лікарського засобу	Будь-якого ступеня (%)		Ступеня 3 або 4 (%)
Інфекції та інвазії			
Інфекція сечовивідних шляхів <sup>1</sup>	Дуже часто	29 (10,2)	2 (0,7)*
Розлади з боку крові та лімфатичної системи			
Анемія	Дуже часто	125 (44,0)	14 (4,9)*
Зменшення кількості лімфоцитів	Дуже часто	157 (55,3)	26 (9,2)
Зменшення кількості тромбоцитів	Дуже часто	43 (15,1)	4 (1,4)*
Розлади з боку імунної системи			
Підвищена чутливість <sup>2</sup>	Часто	11 (3,9)	2 (0,7)*
Розлади метаболізму та харчування:			
Підвищення рівня глюкози плазми крові	Дуже часто	225 (79,2)	111 (39,1)
Зменшення рівня глюкози плазми крові	Дуже часто	76 (26,8)	1 (0,4)
Зниження апетиту	Дуже часто	102 (35,9)	2 (0,7)*
Гіпокаліємія	Дуже часто	42 (14,8)	18 (6,3)
Гіпокальціємія	Дуже часто	79 (27,8)	6 (2,1)
Зменшення рівня магнію	Дуже часто	34 (12,0)	1 (0,4)
Зневоднення	Часто	10 (3,5)	1 (0,4)*
Кетоацидоз <sup>3</sup>	Нечасто	2 (0,7)	2 (0,7)
Гіперглікемічний гіперосмолярний некетоцичний синдром (HHS) #	Невідомо	Невідомо	Невідомо
Психічні розлади			
Безсоння	Часто	22 (7,7)	
Розлади з боку нервової системи			
Головний біль	Дуже часто	55 (19,4)	2 (0,7)*
Дисгевзія <sup>4</sup>	Дуже часто	44 (15,5)	1 (0,4)*
Розлади з боку органів зору			
Нечіткість зору	Часто	15 (5,3)	1 (0,4)*
Сухість ока	Часто	10 (3,5)	
Розлади з боку судин			
Артеріальна гіпертензія	Часто	27 (9,5)	13 (4,6)
Лімфатичний набряк	Часто	16 (5,6)	
Респіраторні, торакальні та медіастинальні розлади:			
Пневмоніт <sup>5</sup>	Часто	5 (1,8)	1 (0,4)*
Розлади з боку травної системи			
Діарея	Дуже часто	169 (59,5)	20 (7,0)*
Нудота	Дуже часто	133 (46,8)	8 (2,8)*
Стоматит <sup>6</sup>	Дуже часто	86 (30,3)	7 (2,5)*
Блювання	Дуже часто	81 (28,5)	2 (0,7)*
Біль у животі	Дуже часто	50 (17,6)	4 (1,4)*
Диспепсія	Дуже часто	33 (11,6)	
Зубний біль	Часто	13 (4,6)	1 (0,4)*
Гінгівіт	Часто	11 (3,9)	1 (0,4)*
Біль в яснах	Часто	9 (3,2)	
Хейліт	Часто	8 (2,8)	
Панкреатит	Нечасто	1 (0,4)	1 (0,4)

Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини			
Висипання <sup>7</sup>	Дуже часто	147 (51,8)	55 (19,4)*
Алопеція	Дуже часто	58 (20,4)	
Свербіння	Дуже часто	53 (18,7)	2 (0,7)*
Сухість шкіри <sup>8</sup>	Дуже часто	53 (18,7)	1 (0,4)*
Еритема <sup>9</sup>	Часто	18 (6,3)	2 (0,7)*
Дерматит <sup>10</sup>	Часто	10 (3,5)	2 (0,7)*
Синдром долонно-підшовної еритродизестезії	Часто	5 (1,8)	
Мультиформна еритема	Часто	3 (1,1)	2 (0,7)*
Синдром Стівенса — Джонсона	Нечасто	1 (0,4)	1 (0,4)*
Синдром медикаментозного висипання з еозинофілією і системними проявами (DRESS) <sup>#</sup>	Невідомо	Невідомо	Невідомо
Розлади з боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини			
Спазми м'язів	Часто	22 (7,7)	
Міалгія	Часто	19 (6,7)	1 (0,4)*
Остеонекроз щелепи	Часто	16 (5,6)	5 (1,8)*
Розлади з боку нирок та сечовидільної системи			
Гостре ураження нирок	Часто	16 (5,6)	5 (1,8)
Загальні розлади і реакції в місці застосування			
Втомлюваність <sup>11</sup>	Дуже часто	123 (43,3)	16 (5,6)*
Запалення слизових оболонок	Дуже часто	56 (19,7)	6 (2,1)*
Набряк периферичний	Дуже часто	47 (16,5)	
Пірексія	Дуже часто	45 (15,8)	2 (0,7)
Сухість слизової оболонки <sup>12</sup>	Дуже часто	36 (12,7)	1 (0,4)
Набряк <sup>13</sup>	Часто	18 (6,3)	



Відхилення від норми, виявлені у результаті лабораторних досліджень			
Зменшення маси тіла	Дуже часто	79 (27,8)	15 (5,3)*
Підвищення рівня креатиніну в крові	Дуже часто	192 (67,6)	8 (2,8)*
Підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази	Дуже часто	151 (53,2)	34 (12,0)
Підвищення рівня аланінамінотрансферази	Дуже часто	125 (44,0)	12 (4,2)*
Підвищення рівня ліпази	Дуже часто	121 (42,6)	20 (7,0)
Подовження активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ)	Дуже часто	63 (22,2)	2 (0,7)
Зниження рівня альбуміну	Дуже часто	41 (14,4)	1 (0,4)
Підвищення рівня глікозильованого гемоглобіну	Часто	8 (2,8)	0
<p>* ПР ЛЗ ступеня 4 не спостерігалися.</p> <p># Побічні реакції, про які повідомлялося протягом післяреєстраційного періоду. Вони отримані зі спонтанних повідомлень, для яких не завжди можливо достовірно встановити частоту або причинно-наслідковий зв'язок з експозицією лікарського засобу.</p> <p>1 Інфекція сечовивідних шляхів: також включає один випадок уросепсису.</p> <p>2 Підвищена чутливість: також включає алергічний дерматит.</p> <p>3 Кетоацидоз: також включає діабетичний кетоацидоз (див. розділ «Особливості застосування»).</p> <p>4 Дисгевзія: також включає агевзію, гіпогевзію.</p> <p>5 Пневмоніт: також включає інтерстиціальне захворювання легень.</p> <p>6 Стomatит: також включає афтозну виразку і виразку порожнини рота.</p> <p>7 Висипання: також включає макулопапульозне висипання, макульозне висипання, генералізоване висипання, папульозне висипання, висипання зі свербінням.</p> <p>8 Сухість шкіри: також включає тріщини шкіри, ксероз, ксеродермію.</p> <p>9 Еритема: також включає генералізовану еритему.</p> <p>10 Дерматит: також включає акнеформний дерматит.</p> <p>11 Втомлюваність: також включає астенію.</p> <p>12 Сухість слизової оболонки: також включає сухість у роті, вульвовагінальну сухість.</p> <p>13 набряк: також включає опухання обличчя, набряк обличчя, набряк повік.</p>			

### Опис окремих ПР ЛЗ.

#### Гіперглікемія.

Гіперглікемія (рівень глюкози плазми натще > 160 мг/дл) була зареєстрована у 190 (66,9 %) пацієнтів; ступінь 2 (рівень глюкози плазми натще 160–250 мг/дл), ступінь 3 (рівень глюкози плазми натще > 250–500 мг/дл) і ступінь 4 (рівень глюкози плазми натще > 500 мг/дл) були зареєстровані у 16,2 %, 33,8 % і 4,6 % пацієнтів відповідно.

Враховуючи вихідні значення рівня глюкози плазми натще і HbA1c, вважалося, що 56 % пацієнтів мали переддіабетичний стан (рівень глюкози плазми натще > 100–126 мг/дл (5,6–6,9 ммоль/л) та/або HbA1c 5,76–6,4 %), а 4,2 % пацієнтів мали діабет (рівень глюкози плазми натще ≥ 126 мг/дл (≥ 7,0 ммоль/л) та/або HbA1c ≥ 6,5 %). У 74,8 % пацієнтів, які на вихідному рівні мали переддіабетичний стан, спостерігалась гіперглікемія (будь-якого ступеня) при лікуванні апелісибом. Серед усіх пацієнтів з гіперглікемією ступеня ≥ 2 (рівень глюкози плазми натще ≥ 160 мг/дл) медіана часу до перших проявів становила 15 днів (діапазон: від 5 днів до 900 днів) (на підставі лабораторних даних). Медіана тривалості гіперглікемії ступеня ≥ 2 становила 10 днів (95 % ДІ: від 8 до 13 днів). У пацієнтів із гіперглікемією ступеня ≥ 2, медіана часу до покращення (принаймні на один ступінь від перших проявів) становила 8 днів (95 % ДІ: від 8 до 10 днів). У всіх пацієнтів, які продовжували прийом фулвестранту після припинення прийому препарату Пікрей, рівень глюкози плазми натще повернувся до вихідного (нормального) рівня.



Гіперглікемію лікували за допомогою антидіабетичних препаратів.

#### Висипання.

Випадки висипання (включаючи макулопапульозне, макульозне, генералізоване, папульозне, зі свербінням, дерматит і акнеформний дерматит) спостерігалися у 153 (53,9 %) пацієнтів. Висипання було переважно легким або помірним (ступеня 1 або 2) і відповідало на лікування, а в деяких випадках висипання супроводжувалося свербінням і сухістю шкіри. Явища ступеня 2 та 3 спостерігалися у 13,7 % і 20,1 % пацієнтів відповідно, з медіаною часу до початку проявів 12 днів (діапазон: від 2 днів до 220 днів).

Серед пацієнтів, які отримували лікування для профілактики висипання, включаючи антигістамінні препарати, висипання спостерігалось рідше, ніж у загальній популяції; 26,1 % проти 53,9 % для всіх ступенів, 11,4 % проти 20,1 % для ступеня 3 і 3,4 % проти 4,2 % для висипання, що призводило до повного припинення прийому препарату Пікрей. Таким чином, на початку лікування препаратом Пікрей можна розпочати профілактичне застосування антигістамінних препаратів.

#### Шлунково-кишкова токсичність (нудота, діарея, блювання).

Діарея, нудота і блювання спостерігалися у 59,5 %, 46,8 % і 28,5 % пацієнтів відповідно.

Випадки діареї ступеня 2 та 3 спостерігалися у 19,7 % і 7,0 % пацієнтів відповідно, з медіаною часу до початку діареї  $\geq 2$  ступеня 50 днів (діапазон: від 1 дня до 954 днів).

Тяжка діарея та такі клінічні наслідки, як зневоднення та гостре пошкодження нирок, спостерігалися під час лікування препаратом Пікрей та минали завдяки відповідним інтервенційним заходам (див. таблицю 6). Протиблювотні засоби (наприклад, ондансетрон) і протидіарейні препарати (наприклад, лоперамід) застосовувалися у 28/153 (17,6 %) і 109/169 (64,5 %) пацієнтів відповідно для усунення симптомів.

#### Остеонекроз щелепи.

Остеонекроз щелепи спостерігався у 5,6 % пацієнтів (16/284) у групі застосування препарату Пікрей та фулвестранту. П'ятнадцять пацієнтів з остеонекрозом щелепи одночасно отримували бісфосфонати (наприклад, золедронову кислоту) або інгібітори RANK-ліганду (наприклад, денозумаб). Тому у пацієнтів, які отримують препарат Пікрей і бісфосфонати або інгібітори RANK-ліганду, не можна виключити підвищений ризик розвитку остеонекрозу щелепи.

#### Пацієнти літнього віку.

У пацієнтів  $\geq 65$  років, які отримували алпелісіб та фулвестрант, частіше виникала гіперглікемія ступеня 3–4 (45,3 %) порівняно з пацієнтами  $< 65$  років (33,5 %), тоді як у пацієнтів  $< 75$  років гіперглікемія ступеня 3–4 спостерігалась у 36 % випадків порівняно з 55,9 % у пацієнтів  $\geq 75$  років.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції. Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливим. Це дає змогу продовжувати контроль за співвідношенням користь/ризик застосування лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

**Термін придатності.** 3 роки.

#### **Умови зберігання.**

Даний лікарський засіб не потребує спеціальних умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці.

#### **Упаковка.**

1) Таблетки по 150 мг:

56 таблеток: по 14 таблеток у блістер-карті, по 4 блістер-карти у коробці.

2) Таблетки по 200 мг:

28 таблеток: по 14 таблеток у блістер-карті, по 2 блістер-карти у коробці.

3) Таблетки по 50 мг та 200 мг:

56 таблеток (28 таблеток по 50 мг та 28 таблеток по 200 мг): по 7 таблеток дозуванням 50 мг та по 7 таблеток дозуванням 200 мг у блістер-карті, по 4 блістер-карти у коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробники.**

- 1) Новартіс Фармасьютикал Мануфактурінг ЛЛС.
- 2) Новартіс Фарма ГмБХ.
- 3) Лек Фармасьютикалс д.д.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

- 1) Вул. Веровшкова 57, Любляна, 1000, Словенія.
- 2) Рунштрассе 25 та Обер Турнштрассе 8, Нюрнберг, 90429, Німеччина.
- 3) Веровшкова 57, 1526 Любляна, Словенія.

**Дата останнього перегляду.**

