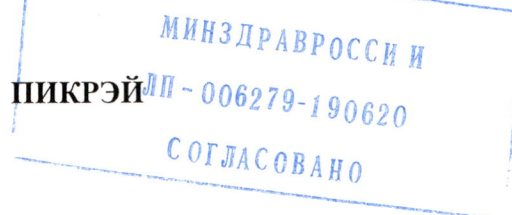


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА



РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Пикрэй

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ ИЛИ ГРУППИРОВОЧНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ:
алпелисиб

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

СОСТАВ:

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

действующее вещество: алпелисиб – 50,00 мг, 150,00 мг и 200,00 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (РН 102, РН 101), маннитол, карбоксиметилкрахмал натрия (тип А), гипромеллоза, магния стеарат;

пленочная оболочка:

премикс оболочки черный: гипромеллоза, железа оксид черный (E172), макрогол 4000, тальк;

премикс оболочки красный: гипромеллоза, железа оксид красный (E172), макрогол 4000, тальк;

премикс оболочки белый: гипромеллоза, титана диоксид (E171), макрогол 4000, тальк.

ОПИСАНИЕ:

Таблетки 50 мг: круглые двояковыпуклые таблетки со скошенными краями, покрытые пленочной оболочкой, светло-розового цвета, без риски, с гравировкой «L7» на одной стороне и «NVR» на другой стороне.

Таблетки 150 мг: овальные двояковыпуклые таблетки со скошенными краями, покрытые пленочной оболочкой, бледно-красного цвета, без риски, с гравировкой «UL7» на одной стороне и «NVR» на другой стороне.

Таблетки 200 мг: овальные двояковыпуклые таблетки со скошенными краями, покрытые пленочной оболочкой, светло-красного цвета, без риски, с гравировкой «YL7» на одной стороне и «NVR» на другой стороне.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: противоопухолевые препараты.

Код АТХ: L01XX47.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Механизм действия

Алпелисиб — это ингибитор фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), специфично подавляющий PI3K α . По данным исследований *in vitro* и *in vivo*, активирующие мутации в гене PIK3CA, кодирующем каталитическую α -субъединицу PI3K, ведут к активации PI3K α и Akt-зависимой передаче сигнала, трансформации клеток и развитию опухолей.

В клеточных линиях рака молочной железы алпелисиб подавлял фосфорилирование мишеней PI3K, в том числе Akt, и демонстрировал активность в клеточных линиях, несущих мутацию PIK3CA. *In vivo* алпелисиб ингибировал PI3K/Akt-зависимую передачу сигнала и подавлял рост опухоли у животных с ксенотрансплантатами опухолей, в том числе с ксенотрансплантатами рака молочной железы.

Показано, что ингибирование PI3K на фоне терапии алпелисибом усиливает транскрипцию эстрогенового рецептора (ER) в клетках рака молочной железы. В исследованиях на животных с ксенотрансплантатами опухолей, состоящих из клеток ER-положительного рака молочной железы, несущих мутацию PIK3CA, показано, что комбинация алпелисиба и фулвестранта обладает более выраженным противоопухолевым действием по сравнению с каждым из препаратов в отдельности.

Фармакодинамика

Электрофизиологическое исследование сердца

Для оценки влияния алпелисиба на интервал QTcF у пациентов с распространенным злокачественным новообразованием получали серийные электрокардиограммы (ЭКГ) как после однократного применения, так и в случае применения после достижения равновесной концентрации. В ходе анализа было показано отсутствие клинически значимого удлинения интервала QTcF (> 20 мсек) в случае применения алпелисиба в рекомендуемой дозе 300 мг как в комбинации с фулвестрантом, так и в отдельности.

Фармакокинетика

Фармакокинетику алпелисиба изучали у здоровых добровольцев и взрослых пациентов с солидными опухолями. В случае применения алпелисиба во время еды его максимальная равновесная концентрация в плазме крови ($C_{\max}$) и площадь под фармакокинетической кривой (AUC) увеличивались пропорционально дозе в диапазоне доз от 30 до 450 мг (0,1–1,5 от одобренной рекомендованной дозы). Среднее значение коэффициента накопления алпелисиба составляет 1,3–1,5, а его равновесная концентрация в плазме крови достигается в течение 3 дней в случае ежедневного применения. У взрослых пациентов, получавших

алпелисиб в дозе 300 мг в исследовании SOLAR-1, средние равновесные значения $C_{\max}$ и $AUC_{0-24\text{hr}}$ алпелисиба по данным популяционного анализа составили соответственно 2480 нг/мл (коэффициент вариации (CV%): 23%) и 33224 нг*ч/мл (CV%: 21%).

Всасывание

После применения алпелисиба внутрь, медиана времени до достижения максимальной концентрации в плазме ($T_{\max}$) составила от 2,0 до 4,0 часов, вне зависимости от дозы, времени или режима терапии.

Влияние пищи

В случае однократного приема алпелисиба в сочетании с высококалорийной пищей с высоким содержанием жира (985 калорий, 58,1 г жира) AUC алпелисиба увеличивалась на 73%, а $C_{\max}$ — на 84%; на фоне приема низкокалорийной пищи с низким содержанием жира (334 калорий, 8,7 г жира) AUC алпелисиба увеличивалась на 77%, а $C_{\max}$ — на 145%. Клинически значимых различий в значениях AUC алпелисиба на фоне приема низкокалорийной пищи с низким содержанием жира и высококалорийной пищи с высоким содержанием жира не наблюдалось.

Распределение

Кажущийся объем распределения алпелисиба в равновесном состоянии (V_{ss}/F) по расчетам составляет 114 л (при межсубъектном CV % 46 %). Степень связывания алпелисиба с белками плазмы крови составляет 89 % и не зависит от концентрации.

Метаболизм

В исследованиях *in vitro* было показано, что основным путем метаболизма препарата является амидный гидролиз под действием химических веществ и ферментов с образованием метаболита BZG791 совместно с небольшим вкладом изофермента CYP3A4.

Выведение

Период полувыведения алпелисиба составляет 8-9 часов. Среднее прогнозируемое значение (CV %) клиренса алпелисиба в случае его приема во время еды составляет 9,2 л/ч (21%).

После однократного приема внутрь радиоактивно меченого алпелисиба в дозе 400 мг натошак 81 % от введенной дозы обнаруживались в кале (36 % в виде неизмененного вещества, 32 % в виде метаболита BZG791), а 14% — в моче (2 % в виде неизмененного вещества, 7,1 % в виде метаболита BZG791). На долю метаболитов, образующихся при

участии изофермента CYP3A4, и глюкуронидов приходилось приблизительно 12 % и 15 % от дозы соответственно.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Клинически значимых различий в фармакокинетике алпелисиба у лиц, различающихся по возрасту (от 21 до 87 лет), полу, расе/этнической принадлежности (японского происхождения или европеоидной расы), массе тела (от 37 до 181 кг), степени нарушений функции почек (от легких до средних; клиренс креатинина (CL_{cr}) от 30 до < 90 мл/мин при расчете по формуле Кокрофта-Голта) или степени нарушений функции печени (от легких до тяжелых; класс А, В и С по классификации Чайлд-Пью) не ожидается. Влияние тяжелых нарушений функции почек (CL_{cr} < 30 мл/мин) на фармакокинетику алпелисиба неизвестно.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Препарат Пикрэй в комбинации с фулвестрантом показан для лечения женщин в постменопаузе и мужчин с положительным по гормональным рецепторам (HR+), отрицательным по рецептору эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2-) распространенным или метастатическим раком молочной железы с мутацией гена PIK3CA (PIK3CA+) с прогрессированием заболевания во время/после проведения режимов эндокринной терапии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ.

Детский возраст до 18 лет.

Беременность и период грудного вскармливания.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Следует соблюдать осторожность при применении препарата Пикрэй при развитии у пациентов реакции гиперчувствительности (включая анафилактические реакции), тяжелых кожных реакций (включая синдром Стивенса-Джонсона, многоформную экссудативную эритему), пневмонита и гипергликемии, при одновременном применении с мощными индукторами изофермента CYP3A4, ингибиторами BCRP (белка резистентности рака молочной железы); необходимо тщательно контролировать состояние пациентов, получающих алпелисиб одновременно с субстратами изофермента CYP2C9.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Краткий обзор рисков

Препарат Пикрэй применяют в комбинации с фулвестрантом. Следует ознакомиться с информацией, касающейся применения при беременности, в полной инструкции по медицинскому применению фулвестранта.

На основании данных, полученных в исследованиях на животных, и механизма действия препарат Пикрэй может вызывать повреждение плода при применении у беременных женщин.

Адекватных и контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось. Исследования развития эмбриона и плода на крысах и кроликах показали, что пероральное применение алпелисиба во время органогенеза оказывает токсическое и тератогенное действие на эмбрион и плод. У крыс и кроликов после пренатального воздействия алпелисиба повышалась частота постимплантационных потерь, снижения массы тела плода и возрастал риск патологии плода уже при применении в дозах ниже соответствующих экспозиции у человека (при уровнях экспозиции в организме матери, составлявших $\geq 0,8$ в пересчете на AUC) от экспозиции у человека при использовании максимальных рекомендованных доз, составляющих 300 мг.

Препарат Пикрэй не следует применять в период беременности, за исключением тех случаев, когда польза для матери превосходит риск для плода. При применении препарата Пикрэй в период беременности пациенту необходимо сообщать о потенциальном риске в отношении плода.

Исследования на животных

В исследованиях влияния на развитие эмбриона и плода на крысах и кроликах в период беременности алпелисиб применялся перорально в дозах до 30 мг/кг/сутки на протяжении периода органогенеза.

Применение алпелисиба внутрь у крыс приводило к снижению массы тела матери или отсутствия его увеличения, снижению потребления пищи и смерти эмбриона при применении в дозе 30 мг/кг/сутки, что приблизительно в 3 раза (на основе AUC) выше экспозиции у человека при применении рекомендованной дозы 300 мг/сутки. При применении в дозе 10 мг/кг/сутки (что соответствует приблизительно 0,8 от экспозиции у человека при применении рекомендованной дозы 300 мг/сутки) отмечалось снижение

прибавки массы тела у матери, увеличение желудочков головного мозга у плода, снижение массы тела плода, снижение оссификации костей и патология скелета.

В пилотном исследовании эмбриофетальной токсичности у кроликов введение препарата в дозе 30 мг/кг/сут приводило к отсутствию жизнеспособных плодов (постимплантационная гибель плодов).

В дозе ≥ 15 мг/кг/сутки наблюдалось повышение частоты смертности эмбриона и плода, а также врожденных дефектов, главным образом, дефектов хвоста и головы, что сопровождалось повышением уровня глюкозы в сыворотке крови матери. Доза 15 мг/кг/сутки у кроликов соответствует экспозиции, приблизительно в 5 раз (на основании AUC) превышающей экспозицию у человека при применении препарата в рекомендованной дозе 300 мг/сут.

Грудное вскармливание

Неизвестно, проникает ли алпелисиб в грудное молоко человека или животных. Данные о влиянии алпелисиба на лактацию или на ребенка при грудном вскармливании отсутствуют. В связи с возможностью развития серьезных нежелательных лекарственных реакций (НЛР) у ребенка, находящегося на грудном вскармливании, матери, получающей препарат Пикрэй, рекомендуется отказаться от грудного вскармливания в период лечения и на протяжении по меньшей мере недели после приема последней дозы препарата Пикрэй.

Женщины и мужчины с сохраненным репродуктивным потенциалом

Тест на беременность

У женщин детородного возраста до начала лечения препаратом Пикрэй необходимо провести тест для исключения беременности.

Контрацепция

Женщины

Женщин детородного возраста необходимо информировать, что согласно данным исследований на животных и механизму действия препарат Пикрэй способен оказывать негативное воздействие на плод. Ведущие половую жизнь женщины репродуктивного возраста должны использовать эффективные методы контрацепции (методы, при использовании которых частота наступления беременности не превышает 1%) при

применении препарата Пикрэй в период лечения и на протяжении, по меньшей мере, недели после прекращения лечения препаратом Пикрэй.

Мужчины

Мужчины, принимающие препарат Пикрэй и вступающие в половые контакты с женщинами репродуктивного возраста, должны пользоваться презервативами и другими эффективными методами контрацепции в период применения препарата Пикрэй и на протяжении по меньшей мере недели после прекращения терапии препаратом Пикрэй.

Бесплодие

По данным исследований на животных, препарат Пикрэй может нарушать фертильность у мужчин и женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Лечение препаратом Пикрэй следует проводить только под наблюдением врача, имеющего опыт работы с противоопухолевыми препаратами.

Режим дозирования

Рекомендуемая доза препарата Пикрэй составляет 300 мг внутрь 1 раз в сутки во время еды.

Лечение следует продолжать до тех пор, пока сохраняется клинический эффект, или до возникновения непереносимых токсических явлений. Пациенты должны принимать препарат Пикрэй примерно в одно и то же время ежедневно.

Таблетки препарата Пикрэй следует проглатывать целиком (не разжевывать, не разламывать и не делить перед проглатыванием). Не следует принимать поврежденные таблетки (разломанные, с трещинами или другими признаками повреждения).

При пропуске очередной дозы препарата Пикрэй ее следует принять сразу же после приема пищи в течение 9 часов после обычного приема препарата. При пропуске дозы более, чем на 9 часов необходимо пропустить дозу в этот день. Следующую назначенную дозу необходимо принять в обычное время. При возникновении рвоты у пациента после применения препарата Пикрэй не следует принимать дополнительную дозу препарата в этот день, необходимо возобновить стандартный режим дозирования на следующий день в обычное время.

При одновременном приеме с препаратом Пикрэй рекомендуемая доза фулвестранта составляет 500 мг в/м в дни 1, 15 и 29, и затем спустя 1 раз в месяц. Следует ознакомиться

с инструкцией по медицинскому применению фулвестранта.

Коррекция дозы

При возникновении тяжелых или непереносимых НЛР может потребоваться временное прерывание терапии, снижение дозы и/или полное прекращение терапии препаратом Пикрэй. При необходимости коррекция дозы проводится в соответствии с рекомендациями по снижению дозы при возникновении НЛР в Таблице 1. Снижение дозы должно проводиться не более двух раз, при необходимости дальнейшего снижения дозы прием препарата Пикрэй следует прекратить.

Таблица 1. Рекомендации по снижению дозы в случае возникновения НЛР при применении препарата Пикрэй¹

	Доза и режим дозирования	Количество таблеток и доза препарата в таблетке
Стартовая доза	300 мг/сутки ежедневно	2 таблетки по 150 мг
Первое снижение дозы	250 мг/сутки ежедневно	1 таблетка по 200 мг и 1 таблетка по 50 мг
Второе снижение дозы	200 мг/сутки ежедневно ²	1 таблетка по 200 мг
¹ При возникновении панкреатита возможно только однократное снижение дозы.		
² Если требуется дальнейшее уменьшение дозы ниже 200 мг 1 раз в сутки, препарат Пикрэй следует окончательно отменить.		

В Таблицах 2, 3 и 4 представлены рекомендации по временному прерыванию терапии, снижению дозы или полному прекращению терапии препаратом Пикрэй в зависимости от НЛР.

Гипергликемия

Таблица 2. Коррекция дозы и ведение пациентов с гипергликемией¹

Уровень глюкозы плазмы крови натощак (ГПН)/уровень глюкозы сыворотки крови ¹	Рекомендации
Степень 1 ГПН >верхняя границы нормы	Коррекция дозы препарата Пикрэй не требуется. Следует начать терапию гипогликемическими лекарственными препаратами или увеличить их дозы. ²

Уровень глюкозы плазмы крови натощак (ГПН)/уровень глюкозы сыворотки крови ¹	Рекомендации
(ВГН) – 160 мг/дл или >ВГН – 8,9 ммоль/л	
Степень 2 ГПН >160 – 250 мг/дл или >8,9 – 13,9 ммоль/л	Коррекция дозы препарата Пикрэй не требуется. Следует начать прием или увеличить дозу гипогликемических лекарственных препаратов.² Если уровень ГПН не снижается до ≤ 160 мг/дл или 8,9 ммоль/л в течение 21 дня при проведении соответствующей адекватной терапии, дозу препарата Пикрэй следует снизить на один уровень и в дальнейшем следовать рекомендациям специалиста в зависимости от значений ГПН.
Степень 3 ГПН >250- – 500 мг/дл или >13,9 – 27,8 ммоль/л	Временно прервать терапию препаратом Пикрэй. Следует начать или увеличить дозу гипогликемических лекарственных препаратов внутрь² и рассмотреть возможность присоединения других гипогликемических лекарственных препаратов (например, инсулина³) в течение 1-2 дней до разрешения гипергликемии. Провести внутривенную регидратационную терапию и назначить соответствующее лечение (например, по поводу нарушения электролитного баланса/кетоацидоза/гиперосмолярности). При снижении ГПН до ≤ 160 мг/дл или 8,9 ммоль/л в течение 3-5 дней применения гипогликемических лекарственных препаратов следует возобновить терапию препаратом Пикрэй в дозе на один уровень ниже. Если в течение 3-5 дней применения гипогликемических лекарственных препаратов ГПН не снижается до ≤ 160 мг/дл или 8,9 ммоль/л, рекомендуется консультация специалиста, имеющего опыт лечения гипергликемии. Если ГПН не снижается до ≤ 160 мг/дл или 8,9 ммоль/л в течение 21 дня применения гипогликемических лекарственных препаратов², лечение препаратом Пикрэй следует окончательно отменить.
Степень 4 ГПН >500 мг/дл или $\geq 27,8$ ммоль/л	Временно прервать терапию препаратом Пикрэй. Начать или усилить применение гипогликемических лекарственных препаратов², проводить внутривенную регидратационную терапию и назначить соответствующее лечение (например, по поводу нарушения электролитного баланса/кетоацидоза/гиперосмолярности), провести повторное

Уровень глюкозы плазмы крови натощак (ГПН)/уровень глюкозы сыворотки крови ¹	Рекомендации
	определение через 24 часа и далее при наличии клинических показаний. Если ГПН снижается до ≤ 500 мг/дл или до $\leq 27,8$ ммоль/л, следуйте рекомендациям по снижению ГПН для степени 3. При подтверждении уровня ГПН > 500 мг/дл или $\geq 27,8$ ммоль/л, следует окончательно прекратить терапию препаратом Пикрэй.
¹ Уровни ГПН/глюкозы сыворотки крови соответствуют оценке гипергликемии в соответствии с СТСАЕ версии 4.03. СТСАЕ = общие терминологические критерии оценки нежелательных явлений. ² Необходимо начать терапию гипогликемическими лекарственными препаратами, например, метформином или сенситизаторами инсулина (например, тиазолидиндионами или ингибиторами дипептидилпептидазы-4), а также рассмотреть соответствующую информацию по назначению этих лекарственных препаратов. Метформин применяется на основании данных клинического исследования III фазы в соответствии со следующими рекомендациями: терапия должна начинаться только в дозе 500 мг 1 раз/сутки. По результатам оценки переносимости доза метформина может быть повышена до 500 мг 2 раза/сутки, в дальнейшем 500 мг с завтраком и 1000 мг с ужином, и в дальнейшем, при необходимости, доза может быть повышена до 1000 мг 2 раза/сутки (см. раздел «Особые указания»). ³ В соответствии с рекомендациями на основании данных клинического исследования III фазы в течение 1-2 дней возможно использование инсулина до разрешения гипергликемии. С учетом короткого периода полувыведения алпелисиба и ожидаемой нормализации уровня глюкозы сыворотки крови после прекращения терапии препаратом Пикрэй не требуется терапия для данного вида гипергликемии.	

Сыпь

Таблица 3. Коррекция дозы и ведение пациентов с сыпью

Степень ^{1,2}	Рекомендация ³
Степень 1 (активное токсическое действие на кожу с поражением $< 10\%$ площади поверхности кожи (BSA))	Коррекция дозы препарата Пикрэй не требуется. Начать местную терапию глюкокортикостероидными препаратами (ГКС). Оценить необходимость добавления блокаторов H1-гистаминовых рецепторов для купирования симптомов.
Степень 2 (активное токсическое действие на кожу с поражением $10\%-30\%$ BSA)	Коррекция дозы препарата Пикрэй не требуется. Начать или усилить местную терапию ГКС или применение блокаторов H1-гистаминовых рецепторов внутрь. Рассмотреть необходимость терапии ГКС в низких дозах внутрь.
Степень 3	Временно прервать терапию препаратом Пикрэй. Начать или усилить терапию ГКС местно или внутрь и блокаторами H1-гистаминовых рецепторов.

Степень ^{1,2}	Рекомендация ³
(например, тяжелая сыпь при отсутствии ответа на лекарственную терапию) (активное токсическое поражение >30% BSA)	При улучшении состояния до степени ≤ 1 выраженности сыпи возобновить терапию препаратом Пикрэй в той же дозе в случае первого возникновения сыпи, и в дозе, соответствующей уровню ниже в случае повторного возникновения сыпи.
Степень 4 (например, тяжелый буллезный дерматит, образование пузырей или эксфолиативное поражение кожи) (любая площадь поражения в сочетании с суперинфекцией с в/в назначением антибиотиков; угроза жизни)	Окончательное прекращение терапии препаратом Пикрэй.
¹ Оценка на основе СТСАЕ версии 5.0 ² В случае сыпи любой степени выраженности следует рассмотреть вопрос о консультации дерматолога. ³ По данным клинического исследования III фазы, если блокаторы H1-гистаминовых рецепторов начали применяться до появления сыпи, то частота возникновения и степень выраженности сыпи могут быть ниже.	

Диарея

Таблица 4. Коррекция дозы и ведение пациентов с диареей

Степень ¹	Рекомендация
Степень 1	Коррекция дозы препарата Пикрэй не требуется. Начать соответствующее медикаментозное лечение и наблюдение по клиническим показаниям.
Степень 2	Начать или усилить соответствующее медикаментозное лечение и наблюдение по клиническим показаниям. Временно прервать терапию препаратом Пикрэй до снижения степени выраженности симптома ≤ 1 , затем возобновить терапию препаратом Пикрэй в той же дозе.
Степень 3 и 4	Начать или усилить соответствующее медикаментозное лечение и наблюдение по клиническим показаниям. Временно прервать терапию препаратом Пикрэй до снижения степени выраженности симптома ≤ 1 , затем возобновить терапию препаратом Пикрэй в дозе соответствующей уровню ниже.
¹ Оценка степени выраженности согласно СТСАЕ версии 5.0.	

Другие варианты токсических реакций

Таблица 5. Коррекция дозы и ведение пациентов с другими токсическими реакциями (за исключением гипергликемии, сыпи и диареи)¹

Степень	Рекомендация
---------	--------------

Степень 1 или 2	Коррекция дозы препарата Пикрэй не требуется. Начать соответствующую лекарственную терапию и контролировать состояние в соответствии с клиническими показаниями. ^{2,3}
Степень 3	Временно прервать терапию препаратом Пикрэй до уменьшения выраженности степени ≤ 1 , затем возобновить терапию препаратом Пикрэй в дозе, соответствующей уровню ниже.
Степень 4	Окончательно прекратить терапию препаратом Пикрэй. ³
¹ Оценка на основе СТСАЕ версии 5.0 ² В случае развития панкреатита степени 2 и 3 прекратить терапию препаратом Пикрэй до снижения выраженности реакции степени ≤ 1 и возобновить терапию в дозе на 1 уровень ниже. Разрешается только однократное снижение дозы. При возобновлении токсических реакций следует окончательно прекратить терапию препаратом Пикрэй. ³ В случае повышения общего билирубина до степени 2 временно прервать терапию препаратом Пикрэй до уменьшения выраженности степени < 1 , а затем возобновить терапию в той же дозе при условии, что симптом разрешился в течение ≤ 14 дней или возобновить терапию в дозе, соответствующей уровню ниже, если симптом разрешился за > 14 дней.	

С рекомендациями по коррекции дозы фулвестранта в случае возникновения токсических реакций, а также с другой значимой информацией по безопасности следует ознакомиться в инструкции по медицинскому применению фулвестранта.

Особые группы пациентов

Применение у пациентов с нарушением функции почек

Не требуется коррекции дозы при применении препарата у пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести по данным популяционного анализа фармакокинетики.

Вследствие отсутствия опыта применения препарата у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени, необходимо соблюдать осторожность при применении препарата Пикрэй у пациентов данной категории.

Применение у пациентов с нарушением функции печени

На основании исследований нарушений функции печени с участием пациентов без злокачественного заболевания с нарушением функции печени установлено, что коррекция дозы у пациентов с нарушением функции печени легкой, средней и тяжелой степени тяжести (классы А, В и С по классификации Чайлд-Пью) не требуется. С рекомендациями по коррекции дозы фулвестранта при нарушении функции печени следует ознакомиться в инструкции по медицинскому применению фулвестранта.

Применение у пациентов в возрасте 18 лет и младше

Данные по применению препарата Пикрэй у пациентов в возрасте 18 лет и младше ограничены, безопасность и эффективность у данной категории пациентов не установлена.

Применение у пациентов в возрасте 65 лет и старше

Коррекция дозы у пациентов в возрасте 65 лет и старше не требуется.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Резюме профиля безопасности

Общая оценка профиля безопасности препарата Пикрэй основана на данных клинического исследования III фазы с участием у 571 пациентки с HR-положительным, HER2-отрицательным распространенным или метастатическим раком молочной железы с мутацией PIK3CA или без нее.

Пациентки получали либо препарат Пикрэй в комбинации с фулвестрантом (n = 284), либо плацебо в комбинации с фулвестрантом (n = 287). Фулвестрант в дозе 500 мг вводили внутримышечно в дни 1 и 15 цикла 1, а затем в день 1 каждого 28-дневного цикла.

Два пациента (0,7%) умерли на фоне применения препарата Пикрэй в комбинации с фулвестрантом по причинам, отличным от основного злокачественного новообразования. Причины смерти включали остановку дыхания и кровообращения у одного пациента и второе первичное злокачественное новообразование у другого пациента. Ни в одном случае связь с исследуемой терапией не подозревалась.

Серьезные нежелательные реакции возникли у 35% пациенток, получавших Пикрэй в комбинации с фулвестрантом. К серьезным нежелательным реакциям, возникшим у > 2% пациенток, получавших Пикрэй в комбинации с фулвестрантом, относились гипергликемия (10%), сыпь (3,5%), диарея (2,8%), острое поражение почек (2,5%), боль в животе (2,1%) и анемия (2,1%).

У 4,2% пациенток (12/284), получавших препарат Пикрэй и фулвестрант, и у 1,4% пациенток (4/287), получавших плацебо и фулвестрант, был отмечен остеонекроз челюсти (ОНЧ). Все пациентки, у которых возник ОНЧ, в качестве предшествующих или сопутствующих препаратов получали бисфосфонаты или ингибиторы RANKL (лиганда рецептора активатора ядерного фактора каппа В).

У 4,6% от общего числа пациентов, получавших препарат Пикрэй в комбинации с фулвестрантом, по причине НЛР были окончательно отменены и препарат Пикрэй, и фулвестрант, а у 21% пациентов был окончательно отменен только препарат Пикрэй. Наиболее частыми НЛР, требовавшими окончательной отмены терапии препаратом Пикрэй (> 2% пациентов, получавших Пикрэй в комбинации с фулвестрантом), являлись гипергликемия (6%), сыпь (4,2%), диарея (2,8%) и повышенная утомляемость (2,5%).

Уменьшение дозы по причине НЛР имело место у 55% пациентов, получавших Пикрэй в комбинации с фулвестрантом. Наиболее частыми НЛР, требовавшими уменьшения дозы

препарата Пикрэй (> 2% пациентов, получавших Пикрэй и фулвестрант), являлись гипергликемия (29%), сыпь (9%), диарея (6%), стоматит (3,5%) и воспаление слизистых (2,1%).

К наиболее частым нежелательным реакциям, включая нарушения лабораторных показателей (любой степени, частота $\geq 20\%$), относились повышение уровня глюкозы сыворотки крови, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови, диарея, сыпь, лимфопения, повышение концентрации гаммаглутамилтрансферазы (γ -ГТ), тошнота, повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышенная утомляемость, снижение уровня гемоглобина, повышение активность липазы, пониженный аппетит, стоматит, рвота, снижение массы тела, гипокальцемия, гипогликемия, увеличенное активированное частичное тромбопластиновое время (аЧТВ) и алоpecia.

НЛР и нарушения лабораторных показателей перечислены в табл. 6 и табл. 7

НЛР в клинических исследованиях III фазы (Таблица 6) сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA, перечислены в порядке уменьшения частоты встречаемости.

Частота встречаемости оценивалась следующим образом: «очень часто» - $\geq 10\%$, «часто» - $\geq 1 - < 10\%$, «нечасто» - $\geq 0,1\% - < 1\%$, «редко» - $\geq 0,01 - < 0,1\%$, «очень редко» - $< 0,01\%$, включая отдельные сообщения, частота неизвестна (не может быть определена по имеющимся данным). В пределах каждой категории НЛР распределены в порядке уменьшения частоты встречаемости.

Таблица 6. НЛР, наблюдавшиеся в клиническом исследовании III фазы у $\geq 10\%$ пациенток, и частота которых в группе препарата Пикрэй была на $\geq 2\%$ выше, чем в группе плацебо (все степени)

	Пикрэй плюс фулвестрант N = 284		Плацебо плюс фулвестрант N = 287	
Нежелательные реакции	Все степени %	Степень 3-4 %	Все степени %	Степень 3-4 %
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта				
Диарея	58	7*	16	0,3*
Тошнота	45	2,5*	22	0,3*
Стоматит ¹	30	2,5*	6	0*
Рвота	27	0,7*	10	0,3*
Боль в животе ²	17	1,4*	11	1*
Диспепсия	11	0*	6	0*
Общие расстройства и нарушения в месте введения препарата				
Повышенная утомляемость ³	42	5*	29	1*
Воспаление слизистых	19	2,1*	1	0*
Периферические отеки	15	0*	5	0,3*
Лихорадка	14	0,7	4,9	0,3*
Сухость слизистых ⁴	12	0,4*	4,2	0*
Инфекционные и паразитарные заболевания				
Инфекция мочевыводящих путей ⁵	10	0,7*	5	1*
Лабораторные и инструментальные данные				
Снижение массы тела	27	3,9*	2,1	0*
Нарушения обмена веществ и питания				
Снижение аппетита	36	0,7*	10	0,3*
Нарушения со стороны нервной системы				
Дисгевзия ⁶	18	0,4*	3,5	0*
Головная боль	18	0,7*	13	0*
Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани				
Сыпь ⁷	52	20*	7	0,3*
Алопеция	20	0*	2,4	0*
Кожный зуд	18	0,7*	6	0*
Сухость кожи ⁸	18	0,4*	3,8	0*
Степень выраженности согласно критериям CTCAE версии 4.03				

¹ Стоматит: включает стоматит, афтозные язвы, язвы в полости рта
² Боль в животе: включает боль в животе, боль в верхней части живота, боль в нижней части живота
³ Повышенная утомляемость: включает повышенную утомляемость, астению
⁴ Сухость слизистых: включает сухость во рту, сухость слизистых, сухость вульвы и влагалища
⁵ Инфекция мочевых путей: также включают единичный случай уросепсиса
⁶ Дисгевзия: включает дисгевзию, агевзию, гипогевзию
⁷ Сыпь: включает сыпь, макулопапулезную сыпь, макулезную сыпь, генерализованную сыпь, папулезную сыпь, зудящую сыпь
⁸ Сухость кожи: включает сухость кожи, кожные трещины, ксероз, ксеродермию
* Нежелательные реакции степени 4 отмечены не были.

Для пациенток с сыпью степени 2 или 3 медиана времени до возникновения сыпи 2 или 3 степеней составила 12 дней. Часть пациенток (n=86) до появления сыпи получала профилактические средства, в том числе терапию блокаторами H1-гистаминовых рецепторов. У этих пациенток сыпь отмечалась реже, чем в общей популяции, причем это касается сыпи любой степени выраженности (27% против 54%), сыпи степени 3 (12% против 20%) и сыпи, требовавшей окончательной отмены препарата Пикрэй (3,5% против 4,2%). У 141 из 153 пациенток, у которых возникла сыпь, она впоследствии разрешилась.

Таблица 7: Нарушения лабораторных показателей, отмеченные в исследовании III фазы у $\geq 10\%$ пациенток

	Пикрэй плюс фулвестрант N = 284		Плацебо плюс фулвестрант N=287	
Нарушения лабораторных показателей	Все степени %	Степень 3-4 %	Все степени %	Степень 3-4 %
Гематологические показатели				
Лимфопения	52	8	40	4,5*
Пониженный уровень гемоглобина	42	4,2*	29	1*
Удлинение аЧТВ	21	0,7*	16	0,3*
Тромбоцитопения	14	1,1	6	0*
Биохимические показатели				
Гипергликемия ¹	79	39	34	1
Повышение концентрации креатинина в сыворотке крови	67	2,8*	25	0,7*
Повышение концентрации γ -ГТ	52	11	44	10
Повышенная активность аланинаминотрансферазы (АЛТ)	44	3,5	34	2,4*
Повышение концентрации	42	7	25	6

липазы				
Гипокальцемиа (с поправкой на альбумин)	27	2,1	20	1,4
Гипогликемия	26	0,4	14	0*
Гипокалиемиа	14	6	2,8	0,7*
Снижение уровня альбумина	14	0*	8	0*
Гипомагниемиа	11	0,4*	4,2	0*
¹ Гипергликемия является ожидаемым лабораторным нарушением на фоне подавления РІЗК. * Нарушений лабораторных показателей степени 4 отмечено не было.				

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Сообщения о случаях передозировки препаратом Пикрэй в клинических исследованиях ограничены, максимальная доза составляла до 450 мг/сут. НЛР, возникшие в случае передозировки, соответствовали изученному профилю безопасности (см. раздел «Побочное действие»). В случае передозировки показана соответствующая симптоматическая терапия. Антитокс к препарату Пикрэй отсутствует.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Лекарственные средства, которые могут повышать концентрацию алпелисиба в плазме крови

Индукторы изофермента CYP3A4

Применение алпелисиба одновременно с мощными индукторами изофермента CYP3A4 может приводить к снижению концентрации алпелисиба в плазме крови и снижению его активности. Следует избегать применения алпелисиба одновременно с мощными индукторами изофермента CYP3A4.

Ингибиторы BCRP

Применение алпелисиба одновременно с ингибитором BCRP может приводить к увеличению концентрации алпелисиба в плазме крови и увеличению риска его токсического действия. Следует избегать применения ингибиторов BCRP у пациентов, получающих терапию алпелисибом. При невозможности использовать альтернативные средства на фоне применения алпелисиба в комбинации с ингибиторами BCRP следует

тщательно контролировать усиление нежелательных реакций.

Лекарственные препараты, концентрация в плазме которых может изменяться под действием алпелисиба

Субстраты изофермента CYP3A4

Применение алпелисиба одновременно с субстратами изофермента CYP2C9 (например, варфарином) может приводить к снижению концентрации таких препаратов в плазме крови. Следует тщательно контролировать состояние пациентов, получающих алпелисиб одновременно с субстратами изофермента CYP2C9, так как концентрации последних в плазме крови могут снижаться, приводя к снижению их активности.

Препараты, снижающие pH

При одновременном применении антагониста H₂-гистаминовых рецепторов ранитидина в комбинации с однократным приемом алпелисиба внутрь в дозе 300 мг отмечалось некоторое снижение биодоступности и системного воздействия алпелисиба. При приеме низкокалорийной пищи с низким содержанием жира AUC_{inf} снижалась в среднем на 21%, а C_{max} – на 36% при использовании ранитидина. При приеме натошак эффект был более выражен: отмечалось снижение AUC_{inf} на 30% и C_{max} на 51% при применении ранитидина по сравнению с приемом натошак без сопутствующего применения ранитидина. Прием алпелисиба сразу после еды можно сочетать с препаратами, снижающими кислотность. Популяционный фармакокинетический анализ не выявил значительного влияния препаратов, снижающих кислотность, включая ингибиторов протонной помпы, антагонистов H₂-гистаминовых рецепторов и антацидов, на фармакокинетику алпелисиба.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность (включая анафилактические реакции)

У пациентов, получавших препарат Пикрэй в клинических исследованиях, отмечались выраженные реакции гиперчувствительности (включая анафилактические реакции и анафилактический шок), которые проявляются, в том числе, одышкой, чувством приливов, сыпью, лихорадкой или тахикардией (см. раздел «Побочное действие»). Частота

возникновения реакций гиперчувствительности степени 3 и 4 составляла 0,7%. У пациентов с выраженными реакциями гиперчувствительности терапия препаратом Пикрэй должна быть прекращена окончательно. Необходимо немедленно начать соответствующую терапию.

Тяжелые кожные реакции

У пациентов, получавших препарат Пикрэй в клинических исследованиях, описаны тяжелые кожные реакции, в том числе синдром Стивенса-Джонсона и многоформная экссудативная эритема (см. раздел «Побочное действие»). Синдром Стивенса-Джонсона и многоформная экссудативная эритема были описаны в 0,4% и 1,1% случаев, соответственно. У пациентов с синдромом Стивенса-Джонсона, многоформной экссудативной эритемой или токсическим эпидермальным некролизом в анамнезе не следует начинать терапию препаратом Пикрэй.

Пациентам необходимо сообщить о характерных проявлениях тяжелых кожных реакций (например, о продромальных проявлениях, включающих лихорадку, гриппоподобные симптомы, появление язвочек на слизистых оболочках или прогрессирующие кожные высыпания). При возникновении признаков тяжелых кожных реакций терапию препаратом Пикрэй следует прервать до выявления причины их возникновения, рекомендуется консультация дерматолога. При подтверждении наличия синдрома Стивенса-Джонсона, токсического эпидермального некролиза или многоформной экссудативной эритемы терапию препаратом Пикрэй следует окончательно прекратить. У пациентов, с тяжелыми кожными реакциями в анамнезе, не следует возобновлять терапию препаратом Пикрэй. Если вышеуказанные заболевания подтверждены не были, возможно прерывание терапии, снижение дозы или прекращение терапии (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Гипергликемия

У пациентов, получавших препарат Пикрэй, отмечались случаи тяжелой гипергликемии, включая кетоацидоз. Гипергликемия была описана у 64,8% пациентов, получавших препарат Пикрэй. Имеются данные о развитии гипергликемии 3 степени (ГПН > 250 – 500 мг/дл) или 4 (ГПН > 500 мг/дл) у 33% и 3,4% пациентов, соответственно, в клиническом

исследовании III фазы. Кетоацидоз отмечался у 0,7% пациентов. Среди пациентов с гипергликемией степени ≥ 2 (ГПН 160–250 мг/дл), медиана времени до первого выявления составила 15 дней (диапазон: 5–517 дней) по данным лабораторных исследований.

Из 187 участников с гипергликемией 163 (87 %) пациента получали гипогликемическую терапию, 142 из 187 (76 %) пациента получали метформин в качестве монотерапии или в комбинации с другими гипогликемическими препаратами. Для пациентов с гипергликемией степени ≥ 2 , у которых степень выраженности симптомов уменьшилась по крайней мере на 1, медиана времени до улучшения, считая от даты первого эпизода, составила 8 дней (диапазон: от 2 до 65 дней).

У 96% пациентов с повышенным уровнем ГПН, которые продолжали получать фулвестрант после отмены препарата Пикрэй (52/54), значение ГПН вернулось к исходному уровню.

До начала применения препарата Пикрэй следует определить значения ГПН и уровень HbA1c (гликированного гемоглобина), а также оптимизировать уровень глюкозы в сыворотке крови. После начала терапии препаратом Пикрэй уровень глюкозы и/или ГПН следует контролировать по крайней мере один раз в неделю на протяжении первых 2 недель, а затем не реже одного раза в 4 недели и по клиническим показаниям. Уровень HbA1c следует контролировать каждые 3 месяца и по клиническим показаниям.

Если у пациента после начала терапии препаратом Пикрэй возникла гипергликемия, уровень глюкозы сыворотки крови и/или ГПН следует контролировать по клиническим показаниям и не реже 2 раз в неделю до тех пор, пока уровень глюкозы в крови или ГПН не нормализуются. На фоне применения гипогликемических препаратов уровень глюкозы в сыворотке крови или ГПН следует продолжать определять не реже 1 раза в неделю на протяжении 8 недель, а затем 1 раз в 2 недели и по клиническим показаниям. Необходима консультация специалиста, имеющего опыт лечения гипергликемии, относительно изменения образа жизни пациента.

Безопасность препарата Пикрэй у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа или неконтролируемым сахарным диабетом 2-го типа не установлена, поскольку такие пациенты не включались в исследование. Пациенты, в анамнезе у которых имелся сахарный диабет 2-го типа, включались в исследование. Таким пациентам может потребоваться более

интенсивная гипогликемическая терапия. Необходимо тщательно контролировать состояния пациентов с сахарным диабетом.

В зависимости от выраженности гипергликемии, может потребоваться временная отмена препарата Пикрэй, уменьшение его дозы или его окончательная отмена (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Необходимо сообщить пациентам о характерных проявлениях гипергликемии (например, выраженной жажды, учащенном мочеиспускании или увеличенном объеме мочи, а также повышении аппетита с потерей веса).

Пневмонит

У пациентов, получавших препарат Пикрэй, было описано развитие пневмонита, в том числе случаи тяжелого пневмонита/острой интерстициальной болезни легких. Пневмонит отмечался у 1,8% пациентов, получавших препарат Пикрэй. Пациентам рекомендуется незамедлительно сообщать о возникновении новых или нарастании имеющихся симптомов со стороны дыхательной системы, в случае их возникновения необходимо немедленно прервать лечение препаратом Пикрэй и провести обследование на наличие пневмонита. У пациентов с неспецифическими проявлениями со стороны дыхательной системы, в частности, гипоксией, кашлем, одышкой или появлением интерстициальных инфильтратов по данным рентгенологических исследований, а также у пациентов, у которых были исключены инфекционные, опухолевые и другие причины в ходе обследования, следует рассмотреть возможность наличия неинфекционного пневмонита. У всех пациентов с подтвержденным пневмонитом следует прекратить терапию препаратом Пикрэй.

Диарея

У пациентов, получавших препарат Пикрэй, отмечались случаи тяжелой диареи, включая обезвоживание и острое поражение почек. На фоне применения препарата Пикрэй диарея возникала у большей части (58%) пациентов. Диарея степени 3 возникла у 7% пациентов. Для пациентов с диареей степени 2 или 3 медиана времени до начала диареи составила 46 дней (диапазон: от 1 до 442 дней).

Уменьшение дозы препарата Пикрэй потребовалось 6% пациентов, а у 2,8% пациентов

препарат по причине диареи был окончательно отменен. У 63% из 164 пациентов (104/164) для купирования симптомов потребовалось применить противодиарейные средства (например, лоперамид).

В зависимости от выраженности диареи, может потребоваться временная отмена препарата Пикрэй, уменьшение его дозы или его окончательная отмена (см. раздел «Способ применения и дозы»).

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

Не проводилось исследований для определения влияния препарата Пикрэй на способность управлять транспортными средствами, механизмами. При необходимости выполнения подобных действий необходимо соблюдать осторожность, так как препарат Пикрэй способен вызывать тошноту, рвоту и головную боль.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 150 мг, 200 мг.

Для суточной дозы 300 мг: по 7 таблеток дозировкой 150 мг в блистере из ПВХ/ПТФХЭ/алюминиевой фольги; по два блистера вклеены в картонный пенал; по 2 или по 4 пенала вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Для суточной дозы 250 мг: по 7 таблеток дозировкой 200 мг и 7 таблеток дозировкой 50 мг в блистере из ПВХ/ПТФХЭ/алюминиевой фольги; по 1 блистеру с 7 таблетками дозировкой 200 мг и 1 блистеру с 7 таблетками дозировкой 50 мг вклеены в картонный пенал; по 2 или по 4 пенала вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Для суточной дозы 200 мг: по 7 таблеток дозировкой 200 мг в блистере из ПВХ/ПТФХЭ/алюминиевой фольги; по 2 блистера вклеены в картонный пенал; по 1 или по 2 пенала вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Допускается наличие контроля первого вскрытия на картонной пачке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре не выше 30 °С в защищенном от влаги месте. Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

Препарат не применять по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Производство готовой лекарственной формы

Новартис Фарма Штейн АГ, Шаффхаузерштрассе 4332, Штейн, Швейцария/Novartis
Pharma Stein AG, Schaffhauserstrasse 4332 Stein, Switzerland

Первичная упаковка

Лек Фармасьютикалз д.д., Веровшкова 57, 1526 Любляна, Словения/ Lek Pharmaceuticals
d.d. Verovskova 57, 1526 Ljubljana, Slovenia

Вторичная упаковка

Лек Фармасьютикалз д.д., Веровшкова 57, 1526 Любляна, Словения/ Lek Pharmaceuticals
d.d. Verovskova 57, 1526 Ljubljana, Slovenia

Общество с ограниченной ответственностью «СКОПИНСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ
ЗАВОД» (ООО «СКОПИНФАРМ»); 391800, Рязанская обл., Скопинский район,
Промышленная зона №1 тер., здание 1, Россия

Выпускающий контроль качества

Лек Фармасьютикалз д.д., Веровшкова 57, 1526 Любляна, Словения/ Lek Pharmaceuticals
d.d. Verovskova 57, 1526 Ljubljana, Slovenia

Общество с ограниченной ответственностью «СКОПИНСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ
ЗАВОД» (ООО «СКОПИНФАРМ»); 391800, Рязанская обл., Скопинский район,
Промышленная зона №1 тер., здание 1, Россия

**ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ/ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ
ПРЕТЕНЗИИ ОТ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ**

ООО «Новартис Фарма»

125315, г. Москва, Ленинградский проспект, дом 72, корпус 3

тел. (495) 967 12 70

факс (495) 967 12 68

www.novartis.ru

В случае упаковки в РФ направить претензии и информацию о нежелательных явлениях можно также по следующему адресу:

ООО «СКОПИНФАРМ»

391800, Рязанская обл., Скопинский район, Промышленная зона №1 тер., здание 1, Россия

Тел. +7 (49156) 2-03-09

Тел. /факс: +7 (49156) 2-28-44

Менеджер по регуляторным проектам
ООО «Новartis Фарма»
Стародубова М.В.

