

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TUFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PİMREVA 200 mg ve 50 mg Film Kaplı Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Alpelisib 200 mg veya 50 mg

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

200 mg film kaplı tablet: Açık kırmızı, ovaloid, kavisli, eğimli kenarlara sahip, bir tarafında "YL7", diğer tarafında "NVR" baskısı bulunan film kaplı tablet

50 mg film kaplı tablet: Açık pembe, yuvarlak, kavisli, eğimli kenarlara sahip, bir tarafında "L7", diğer tarafında "NVR" baskısı bulunan film kaplı tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

PİMREVA hormon reseptörü (HR) pozitif, insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) negatif, PIK3CA mutasyonlu ileri evre veya metastatik meme kanseri olan, kontrolsüz diyabeti olmayan, metastatik hastalık için kemoterapi almamış olan, metastatik hastalık için bir basamak endokrin tedavi alan ve sonrasında progresyon gelişen postmenopozal kadın ve erkek hastalarda fulvestrant ile kombinasyon halinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama yöntemi

PİMREVA tedavisi antikanser terapilerde deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalıdır.

PİMREVA tedavisi için HR-pozitif, HER2-negatif ileri evre meme kanseri olan hastalar, geçerli bir test kullanılarak tümör veya plazma örneklerinde bir PIK3CA mutasyonunun varlığına dayanarak seçilmelidir. Bir plazma örneğinde mutasyon tespit edilmezse, varsa tümör dokusu test edilmelidir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Önerilen doz, sürekli olarak günde bir kez tok karına alınan 300 mg alpelisib'tir (2 x 150 mg film kaplı tablet). PİMREVA, her gün yaklaşık olarak aynı saatte, yemekten hemen sonra alınmalıdır (bkz. Bölüm 5.2). PİMREVA'nın önerilen maksimum günlük dozu 300 mg'dır.

Hastalık progresyonu veya kabul edilemez toksisite oluşana kadar tedaviye devam edilmelidir.

Bir PİMREVA dozu kaçırılırsa, normalde alındığı zamandan sonraki 9 saat içinde olmak kaydıyla, yemekten hemen sonra alınabilir. 9 saatten fazla bir süre sonra, o günün dozu atlanmalıdır. PİMREVA ertesi gün her zamanki gibi alınmalıdır. Eğer hasta PİMREVA dozunu aldıktan sonra kusarsa, hasta o gün ek bir doz almamalı ve ertesi gün normal zamanda normal doz programına devam etmelidir.

PİMREVA, fulvestrant ile birlikte uygulandığında, önerilen fulvestrant dozu, 1, 15 ve 29. günlerde ve daha sonra ayda bir kez 500 mg'dır. Fulvestrantın pozolojisi için ilgili ürünün Kısa Ürün Bilgisine bakınız.

Tedavi, klinik fayda gözlemlendiği sürece veya kabul edilemez toksisite ortaya çıkana kadar devam etmelidir. Tolerabiliteyi arttırmak için doz modifikasyonları gerekli olabilir.

Doz ayarlamaları

Şiddetli veya tolere edilemeyen advers ilaç reaksiyonları, geçici olarak doza ara verilmesi ve/veya PİMREVA'nın kesilmesini gerektirebilir. Doz azaltmanın gerektiği durumlar için, doz azaltma kılavuzları Tablo-1'de listelenmektedir. En fazla 2 doz azaltımı önerilmektedir, bundan sonra hastanın PİMREVA ile tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir. Doz azaltma, önceki en kötü toksisiteye dayanmalıdır.

Tablo 1 PİMREVA için advers reaksiyonlarda önerilen doz azaltma kılavuzu¹

PİMREVA doz düzeyi	Doz ve program	Tablet sayısı ve dozu
Başlangıç dozu	Günde bir kez 300 mg	2 x 150 mg tablet
İlk doz azaltımı	Günde bir kez 250 mg	1 x 200 mg tablet ve 1x 50 mg tablet
İkinci doz azaltımı	Günde bir kez 200 mg ²	1 x 200 mg tablet
¹ Pankreatit için sadece bir doz azaltımına izin verilir.		

Tablo 2-5'te, spesifik advers reaksiyonların yönetiminde, PİMREVA dozlarına geçici olarak ara verilmesi, dozların azaltılması ve/veya tedavinin kesilmesi ile ilgili öneriler özetlenmektedir. Tedavi eden doktorun klinik kararı, gerekli görülmesi halinde laboratuvar değerlerinin doğrulanması da dahil olmak üzere, PİMREVA tedavisi için bireysel fayda/risk değerlendirmesine dayalı olarak her hastanın doz yönetim planına rehberlik etmelidir.

Hiperglisemi

Prediyabetik veya açlık glukozu (FG) >250 mg/dl veya 13,9 mmol/l, vücut kitle indeksi (BMI) ≥ 30 veya yaşı 75 veya daha büyük olan hastalar için hiperglisemi tedavisinde deneyimli bir sağlık uzmanı ile konsültasyon, her zaman değerlendirilmelidir ve tavsiye edilir.

Diyabetli hastalarda, diyabet uzmanı ya da hiperglisemi tedavisi konusunda deneyimli bir sağlık uzmanı tarafından her zaman konsültasyon gerçekleştirilmelidir.

Tablo 2 Hiperglisemi için doz modifikasyonu ve yönetimi

Açlık plazma glukoz (APG)/Kan glukoz değerleri ¹	Öneri
Doz modifikasyonu ve doz yönetimi yalnızca açlık glikozu (plazma/kan) değerine bağlı olarak gerçekleştirilmelidir.	
APG>NÜS-160 mg/dl veya >NÜS-8,9 mmol/l	PİMREVA doz ayarlaması gerekmez. Antidiyabetik tedavi başlatılır veya yoğunlaştırılır ² .
APG>160-250 mg/dl veya >8,9-13,9 mmol/l	PİMREVA doz ayarlaması gerekmez. Antidiyabetik tedavi başlatılır veya daha da yoğunlaştırılır ² . Uygun antidiyabetik tedavi ^{2,3} ile APG 21 gün içinde ≤ 160 mg/dl veya 8,9 mmol/l'ye düşmezse, PİMREVA dozu 1 doz düzeyinde azaltılır ve APG değerine özgü öneriler izlenir.
>250-500 mg/dl veya >13,9-27,8 mmol/l	PİMREVA tedavisine ara verilir. Oral antidiyabetik tedavi ² başlatılır veya yoğunlaştırılır ve hiperglisemi düzelene kadar 1-2 gün boyunca ek antidiyabetik tıbbi ürünleri ³ düşünülür. İntravenöz hidrasyon uygulanır ve uygun tedavi düşünülür (örn. elektrolit/ketoasidoz/hiperosmolar bozukluklara müdahale). APG, uygun antidiyabetik tedavi altında 3 ila 5 gün içinde ≤ 160 mg/dl veya 8,9 mmol/l'ye düşerse, bir düşük doz düzeyinde PİMREVA'ya devam edilir. APG, uygun antidiyabetik tedavi altında 3 ila 5 gün içinde ≤ 160 mg/dl veya 8,9 mmol/l'ye düşmezse, hiperglisemi tedavisinde uzman bir sağlık uzmanına danışma önerilir. APG, uygun antidiyabetik tedaviyi ^{2,3} takip eden 21 gün içinde ≤ 160 mg/dl veya 8,9 mmol/l'ye düşmezse, PİMREVA tedavisi bir daha başlanmamak üzere kesilir.
>500 mg/dl veya >27,8 mmol/l	PİMREVA tedavisine ara verilir. Uygun antidiyabetik tedavi ^{2,3} başlatılır veya yoğunlaştırılır (intravenöz hidrasyon uygulanır ve uygun tedavi düşünülür [örn. elektrolit/ketoasidoz/hiperosmolar bozukluklara müdahale]), 24 saat içinde ve klinik durumun gerektirdiği şekilde APG tekrar kontrol edilir.

	APG ≤ 500 mg/dl veya $\leq 27,8$ mmol/l'ye düşerse, < 500 mg/dl için Derece 3 APG değerine özgü öneriler uygulanır. APG > 500 mg/dl veya $> 27,8$ mmol/l olarak teyit edilirse, PİMREVA tedavisi bir daha başlanmamak üzere kesilir.
¹	APG/Kan glukoz/Derece seviyeleri, CTCAE Versiyon 4.03'e göre hiperglisemi derecelendirmesini yansıtır (CTCAE = Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterleri).
²	Metformin ve insülin duyarlılaştırıcılar (tizolidindionlar veya dipeptidil peptidaz- 4 inhibitörleri gibi) dahil, uygulanabilir antidiyabetik tıbbi ürünler başlatılmalı ve lokal diyabetik tedavi kılavuzları da dahil olmak üzere dozlama ve doz titrasyon önerileri için ilgili reçeteleme bilgileri gözden geçirilmelidir. Faz III klinik çalışmada metformin, şu kılavuz bilgilere göre önerilmiştir: <i>Metformin günde bir kez 500 mg'da başlatılmalıdır. Tolerabiliteye dayanarak, metformin dozu günde iki kez 500 mg'a, ardından kahvaltı ile 500 mg'a ve akşam yemeği ile 1000 mg'a çıkarılabilir, ardından gerekirse günde iki kez 1000 mg'a çıkarılabilir</i> (bkz. Bölüm 4.4).
³	Faz III klinik çalışmasında önerildiği gibi, insülin, hiperglisemi düzelene kadar 1-2 gün boyunca kullanılabilir. Bununla birlikte, alpelisibin kısa yarı ömrü ve PİMREVA'nın kesilmesinden sonra glukoz düzeylerinin normalleşeceği beklentisi göz önüne alındığında, alpelisib kaynaklı hiperglisemi vakalarının çoğunda bu gerekli olmayabilir.

Başlangıç diyabetik ve prediyabetik durum, başlangıç vücut kitle indeksinin (BMI) 30 ve üstü olması (≥ 30) ve başlangıç yaşının 75 ve daha büyük olması (≥ 75), alpelisib ile tedavi edilen hastalarda hiperglisemi için risk faktörleri olduğu belirlenmiştir. Bu risk faktörleri, herhangi bir derece hiperglisemiye sahip hastaların %74,9'unda ve Derece 3 veya 4 hiperglisemiye sahip hastaların %84,7'sinde gözlemlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Döküntü

Oral antihistaminik uygulaması, PİMREVA tedavisinin başlangıcında profilaktik olarak düşünülebilir. Ek olarak, döküntü semptomlarını yönetmek için antihistaminikler önerilir.

Döküntünün ilk belirtilerinde topical kortikosteroidler başlatılmalıdır. Orta ve şiddetli döküntüler için ise sistemik kortikosteroidler düşünülmelidir. Tablo 3'de belirtildiği üzere döküntünün şiddetine bağlı olarak, PİMREVA dozuna ara verilmesi, doz azaltılması veya doz kesilmesi gerekebilir (bkz. Bölüm 4.8).

Tablo 3 Döküntü için doz modifikasyonu ve yönetimi

Derece ¹	Öneri
Tüm dereceler	Her zaman dermatolojiye danışılması düşünülmelidir.
Derece 1 (Aktif deri toksisitesi ile birlikte $< 10\%$ vücut yüzey alanı [VYA])	PİMREVA doz ayarlaması gerekmez. Topikal kortikosteroid tedavisi başlatılır. Semptomları yönetmek için oral antihistaminik tedavi eklemek düşünülür.

	Uygun tedaviden sonraki 28 gün içerisinde döküntü iyileşmezse, düşük doz sistemik kortikosteroid eklenir.
Derece 2 (Aktif deri toksisitesi ile birlikte %10-30 VYA)	PİMREVA doz ayarlaması gerekmez. Topikal kortikosteroid ve oral antihistaminik tedavisi başlatılır veya yoğunlaştırılır Düşük doz oral kortikosteroid tedavisi düşünülür. 10 gün içerisinde döküntü $\leq$ 1. dereceye iyileşirse, sistemik kortikosteroid kesilebilir.
Derece 3 (örn. tıbbi tedaviye yanıt vermeyen şiddetli döküntü) (Aktif deri toksisitesi ile birlikte > %30 VYA)	PİMREVA'ya ara verilir. Topikal/oral kortikosteroid ve antihistaminik tedavi başlatılır veya yoğunlaştırılır. $\leq$ 1. dereceye iyileşme olduktan sonra, PİMREVA tedavisine bir sonraki düşük doz düzeyinde devam edilir.
Derece 4 (örn. şiddetli büllöz, kabartılı veya ekzfoliyatif deri rahatsızlıkları) (intravenöz antibiyotiklerin endike olduğu yaygın süperenfeksiyon ile ilişkili herhangi bir VYA yüzdesi; hayatı tehdit eden sonuçlar)	PİMREVA tedavisi bir daha başlanmamak üzere kesilir.
¹ CTCAE Versiyon 5.0'a göre sınıflandırma	

Diyare veya kolit

Tablo 4 Diyare veya kolit için doz modifikasyonu ve yönetimi

Derece ¹	Öneri
Derece 1	PİMREVA doz ayarlaması gerekmez. Uygun tıbbi tedavi başlatılır ve klinik durumun gerektirdiği şekilde izlem yapılır.
Derece 2 ²	PİMREVA dozuna ara verilir. Uygun tıbbi tedavi başlatılır veya yoğunlaştırılır ve klinik durumun gerektirdiği şekilde izlem yapılır. Diyare veya kolitte $\leq$ 1 derecesine iyileşme olduğunda, PİMREVA'ya aynı doz düzeyinde devam edilir. $\geq$ 2. derece diyare veya kolit tekrarlırsa, PİMREVA dozuna $\leq$ 1. dereceye iyileşme olana kadar ara verilir ve PİMREVA'ya bir sonraki düşük doz düzeyinde devam edilir.
Derece 3 ^{2,3}	PİMREVA dozuna ara verilir. Uygun tıbbi tedavi başlatılır veya yoğunlaştırılır ve klinik durumun gerektirdiği şekilde izlem yapılır. Diyare veya kolit $\leq$ 1

	derecesine iyileşme olursa, PİMREVA'ya bir sonraki düşük doz düzeyinde devam edilir.
Derece 4	PİMREVA tedavisi kalıcı olarak kesilir.
¹ CTCAE Versiyon 5.0'a göre sınıflandırma ² ≥2 derece için, ilave tedavi düşünülmelidir, örneğin: steroidler. ³ Hastalar ayrıca elektrolit izlenmesi, antiemetiklerin ve ishal önleyici tıbbi ürünlerin ve/veya sıvının uygulanması ve elektronit takviyeleri de dahil olmak üzere yerel bakım standardına göre yönetilmelidir.	

Diğer toksisiteler

Tablo 5 Diğer toksisiteler için doz modifikasyonu ve yönetimi (hiperglisemi ve döküntü ve diyare veya kolit hariç)

Derece ¹	Öneri
Derece 1 veya 2	PİMREVA doz ayarlaması gerekmez. Uygun tıbbi tedavi başlatılır ve klinik durumun gerektirdiği şekilde izlem yapılır ^{2,3} .
Derece 3	≤1 derecesine iyileşme olana kadar PİMREVA tedavisine ara verilir, ardından bir sonraki düşük doz düzeyinde PİMREVA'ya devam edilir ² .
Derece 4	PİMREVA bir daha başlanmamak üzere kesilir.
¹ CTCAE Versiyon 5.0'a göre sınıflandırma ² Derece 2 ve 3 pankreatit için, <2 dereceye iyileşme olana kadar PİMREVA dozlarına ara verilir ve bir sonraki düşük doz düzeyinde devam edilir. Sadece bir doz azaltımına izin verilir. Toksikite tekrarlanırsa, PİMREVA tedavisini bir daha başlanmamak üzere kesilir. ³ Derece 2 total bilirubin yükselmesi için, ≤1 dereceye iyileşme olana kadar PİMREVA dozlarına ara verilir ve ≤14 gün içinde düzelirse aynı dozda devam edilir. > 14 gün içinde düzelirse bir sonraki düşük doz seviyesinde devam edilir.	

Uygulama şekli

PİMREVA ağızdan alınır. PİMREVA tabletleri bütün olarak yutunuz. Tabletler yutulmadan önce çiğnenmemeli, ezilmemeli veya bölünmemelidir. Kırılmış, çatlamış veya bütünlüğü başka şekilde bozulmuş hiçbir tablet yutulmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Popülasyon farmakokinetik analizine göre, hafif veya orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. bölüm 5.2). Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda, bu popülasyonda PİMREVA ile deneyim olmamasından dolayı dikkatli olunmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan kanserli olmayan hastalarda yapılan bir karaciğer yetmezliği çalışmasına dayanarak, hafif, orta veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (sırasıyla Child Pugh sınıf A,B ve C) (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

PİMREVA'nın 0-18 yaşındaki çocuklarda güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Hiçbir veri mevcut değildir.

Geriatrik popülasyon:

65 yaş ve üzeri hastalarda doz rejimi ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2). ≥ 75 yaşındaki hastalarda ve özellikle ≥ 85 yaşındaki hastalarda sınırlı veri bulunmaktadır.

4.3 Kontrendikasyonlar

PİMREVA, etkin maddeye veya 6.1 bölümünde listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşılık aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleriFulvestrant

Daha önce fulvestrant kullanan hastalardaki sınırlı veriler nedeniyle (n=39, CBYL719X2101 çalışması), bu popülasyonda etkililiğin yerleşik olduğu kabul edilmemektedir (bkz. bölüm 5.1).

Aşırı duyarlılık (anafilaktik reaksiyonları içeren)

PİMREVA ile tedavi edilen hastalarda dispne, kızarma, döküntü, ateş veya taşikardi dahil ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere semptomlarla kendini gösteren aşırı duyarlılık reaksiyonları (anafilaktik reaksiyon, anafilaktik şok ve anjiyoödem içeren) bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları olan hastalarda PİMREVA tamamen kesilmeli ve tekrar kullanılmamalıdır. Derhal uygun tedaviye başlanmalıdır.

Şiddetli kutanöz reaksiyonlar

PİMREVA ile tedavi edilen hastalarda şiddetli kutanöz reaksiyonlar bildirilmiştir.

Faz III klinik çalışmada, Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve eritema multiforme (EM) sırasıyla 1 (% 0,4) ve 3 (% 1,1) hastada bildirilmiştir. PİMREVA ile tedavi edilen hastalarda, pazarlama sonrası deneyimde eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS) bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8.).

Şiddetli kutanöz reaksiyon öyküsü olan hastalarda PİMREVA tedavisi başlatılmamalıdır.

Hastalar, şiddetli deri reaksiyonlarının belirti ve semptomları (örn. ateş prodromu, grip benzeri semptomlar, mukozal lezyonlar veya progresif deri döküntüsü) hakkında bilgilendirilmelidir. Şiddetli kutanöz reaksiyonların belirtileri veya semptomları ortaya çıkarsa, reaksiyonun etiyojisi

belirlenene kadar PİMREVA tedavisi kesilmelidir. Dermatoloğa danışılması önerilir.

Şiddetli kutanöz reaksiyon doğrulanırsa, PİMREVA bir daha başlanmamak üzere kesilmelidir. Daha önce PİMREVA tedavisi sırasında şiddetli kutanöz reaksiyonlar yaşayan hastalarda PİMREVA tekrar kullanılmaya başlanmamalıdır.

Şiddetli kutanöz reaksiyon doğrulanmadıysa, PİMREVA için Tablo 3’te tarif edildiği gibi tedaviye ara verilmesi, doz azaltılması veya tedavinin kesilmesi gerekebilir (bkz. Bölüm 4.2).

Hiperglisemi

PİMREVA ile tedavi edilen hastalarda şiddetli hiperglisemi, bazı durumlarda hiperglisemik hiperosmolar nonketotik sendrom (HHNKS) ya da ketoasidoz ile ilişkili, bildirilmiştir. Pazarlama sonrası deneyimde, bazı ölümle sonuçlanan ketoasidoz vakaları bildirilmiştir.

Faz III klinik çalışmada, diyabetik hastalarda (12 hastanın 0’ında [%0] derece 1-2 ve 12 hastanın 10’unda [%83,3] derece 3-4), pre-diyabetik hastalarda (159 hastanın 43’ünde [%27,0] derece 1-2 ve 159 hastanın 77’sinde [%48,4] derece 3-4), taramada VKİ’si ≥ 30 olan hastalarda (74 hastanın 14’ünde [%18,9] derece 1-2 ve 74 hastanın 38’inde [%51,4] derece 3-4) veya ≥ 75 yaşında olan hastalarda (34 hastanın 6’sında [%17,6] derece 1-2 ve 34 hastanın 19’unda [%55,9] derece 3-4) hiperglisemi daha sık görülmüştür.

Tedaviye başladıktan sonra hiperglisemi hızlı bir başlangıçla meydana gelebileceğinden, ilk 4 haftada ve özellikle tedavinin ilk 2 haftasında hastanın sık sık ve klinik durumun gerektirdiği şekilde kendi kendine izlem yapması önerilir. Tablo 6’da açlık glukoz izlemi için özel bir program önerilmektedir.

Faz III klinik çalışmada diyabet öyküsü olan hastalar, PİMREVA tedavisi sırasında antidiyabetik tıbbi ürünlerin kullanımını yoğunlaştırmıştır.

Tüm hastalar hiperglisemiye azaltabilecek yaşam tarzı değişiklikleri (örn. diyet kısıtlamaları ve fiziksel aktivite) konusunda bilgilendirilmelidir.

Tablo 6 Açlık glukoz izleme programı

	PİMREVA ile tedavi edilen tüm hastalarda açlık glukoz ve HbA1c’nin izlemi için önerilen program	PİMREVA ile tedavi edilen diyabetik, prediyabetik, vücut kitle indeksi ≥ 30 olan veya 75 yaş ve üstü hastalarda açlık glukozu ve HbA1c düzeylerinin izlemi için önerilen program
Tarama zamanında, PİMREVA tedavisine başlanmadan önce	Açlık plazma glukozu (APG), HbA1c için test yapılır ve hastanın kan glukoz düzeyi optimize edilir (bkz. Tablo 2)	

PİMREVA tedavisine başlandıktan sonra	Tedavi başladıktan sonraki 1,2,4,6 ve 8. haftalarda ve sonrasında aylık olarak APG izlenir.	
	İlk 4 haftada daha sık olmak üzere ve özellikle de tedavinin ilk 2 haftasında bir sağlık profesyonelinin talimatları doğrultusunda açlık glukozu izlenir/özizlenir*.	Tedavinin ilk 2 haftasında açlık glukozu haftada en az iki kez veya glukoz değerlerine göre klinik durumun gerektirdiği şekilde daha sık izlenir/özizlenir. Daha sonra bir sağlık profesyonelinin talimatlarına göre hiperglisemiyi yönetmek için açlık glukozu gerekli sıklıkla izlenmeye devam edilir*.
	HbA1c, 4 haftalık tedaviden sonra ve daha sonra her 3 ayda bir izlenmelidir.	
PİMREVA tedavisine başlandıktan sonra hiperglisemi ortaya çıkarsa	Açlık glukozu lokal tedavi standardına göre ve en azından açlık glukozu normal seviyelere düşene kadar düzenli olarak izlenir.	
	Antidiyabetik ilaçlarla tedavi sırasında, açlık glukozu 8 hafta boyunca haftada en az bir kez, ardından 2 haftada bir takip edilmeye devam edilir ve açlık glukozu, hipergliseminin tedavisi konusunda uzmanlığı olan bir sağlık profesyonelinin talimatlarına göre izlenir.	
*Tüm glukoz izlemeleri, hekimin takdirinde klinik durumun gerektirdiği şekilde gerçekleştirilmelidir.		

Hastalara hiperglisemi belirtileri ve semptomları konusunda bilgi verilmelidir (örn. aşırı susama, normalden daha sık idrara çıkma veya normalden daha fazla idrar, kilo kaybı birlikte iştah artışı).

Hiperglisemili 191 hastanın %86,9'u (166/191) antidiyabetik ilaçla tedavi edilmiştir ve %75,9'u (145/191) metforminin tek ajan olarak veya diğer antidiyabetik ilaçlar (örn. insülin, dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri, SGLT2 inhibitörleri ve sülfonilüreler) ile kombine kullanıldığını bildirmiştir.

154 hastada, oral antidiyabetik ilaç tedavisi kullanılmıştır. Bu 154 hastadan, 17'si (%11,0) hiperglisemiye bağlı olarak çalışma tedavisini bırakmıştır. 56 hastada eşlik eden insülin ilacı kullanılmıştır; bunlar arasında 13 hastada (%23,2) hiperglisemiye bağlı olarak çalışma tedavisi kesilmiştir.

Derece ≥ 2 hiperglisemisi olan 164 hastadan 157'sinde en az 1 derece iyileşme mevcuttur. İlk olaydan itibaren geçen medyan iyileşme süresi 8 gündür (% 95 GA: 8 ila 10 gün).

PİMREVA'yı bıraktıktan sonra fulvestrant tedavisine devam eden yüksek APG'li hastaların (n = 61) %93,4'ünde (n = 57) APG seviyeleri başlangıç seviyesine (normal) geri dönmüştür.

Tip 1 ve kontrolsüz Tip 2 diyabetli hastalarda PİMREVA'nın güvenliliği belirlenmemiştir çünkü bu hastalar faz III klinik çalışmaya dahil edilmemiştir. Tip 2 diyabet öyküsü olan hastalar dahil edilmiştir. Diyabet öyküsü olan hastalarda yoğun diyabetik tedavi gerekebilir ve bu hastalar yakından izlenmelidir.

PİMREVA'nın fulvestrant ile kombinasyon tedavisine başlamadan önce, hastanın hiperglisemi için risk faktörlerine, gastrointestinal tolerabilitesine ve klinik durumuna bağlı olarak metformin ile premedikasyonunu düşünebilirsiniz. METALLICA çalışmasında, PİMREVA'nın başlanmasından 7 gün önce başlayan metformin kullanımının hiperglisemi olaylarının insidansını ve şiddetini azalttığı, ancak bulantı, kusma ve diyare advers reaksiyonlarının insidansını ve şiddetini artırdığı görülmüştür (bkz. Bölüm 4.8).

Hipergliseminin şiddetine bağlı olarak, PİMREVA için, Tablo 2'de tarif edildiği gibi tedaviye ara verme, doz azaltımı veya tedavinin kesilmesini gerekebilir (bkz. Bölüm 4.2).

Pnömonit

Klinik çalışmalarda PİMREVA ile tedavi edilen hastalarda ciddi pnömonit ve akut interstisyel akciğer hastalığı vakaları dahil olmak üzere pnömonit vakaları bildirilmiştir. Hastalar, yeni veya kötüleşen solunum yolu semptomlarını derhal bildirmeleri konusunda bilgilendirilmelidir. Yeni veya kötüleşen solunum yolu semptomları olan veya pnömonit geliştiğinden şüphelenilen hastalarda PİMREVA tedavisi derhal kesilmeli ve hasta pnömonit açısından değerlendirilmelidir. Hipoksi, öksürük, dispne veya radyolojik muayenede interstisyel infiltrasyonlar gibi spesifik olmayan solunum bulguları ve semptomları olan ve uygun incelemeler ile enfeksiyöz, neoplastik nedenlerin ve diğer nedenlerin dışlandığı hastalarda enfeksiyöz olmayan pnömonit tanısı düşünülmelidir. Pnömoniti doğrulanan tüm hastalarda PİMREVA bir daha başlanmamak üzere kesilmelidir.

İshal veya kolit

Diyare veya karın ağrısı ve dışkıda mukus veya kan gibi kolitin diğer semptomları için hastalar izlenmelidir.

PİMREVA ile tedavi sırasında şiddetli ishal ve klinik sonuçları, dehidratasyon ve akut böbrek hasarı olan vakalar bildirilmiştir ve uygun müdahale ile giderilmiştir. Hastaların %59,9'unda (n=170) PİMREVA tedavisi sırasında ishal görülmüştür. Hastaların %7,4'ünde (n = 21) derece 3 ishal meydana gelmiştir ve derece 4 ishal raporlanmamıştır. Derece 2 veya 3 ishal (n = 79) olan hastalarda olay başlangıcına kadar geçen medyan süre 54 gündür (aralık: 1 ila 1731 gün).

İshal nedeniyle hastaların %6,3'ünde PİMREVA dozunun azaltılması gerekmiştir ve hastaların %2,8'inde PİMREVA tedavisi bir daha başlanmamak üzere kesilmiştir. İshal geçiren 170 hastada, semptom kontrolü için %65,3 (111/170) oranında antidiyare ilaçları (örn., loperamid) gerekmiştir.

İshalin veya kolitin ciddiyetine bağlı olarak, PİMREVA için Tablo 4'te tarif edildiği gibi doza ara verilmesi, dozun azaltılması veya kesilmesi gerekebilir (bkz. Bölüm 4.2).

Hastalar, PİMREVA alırken ishal veya kolitin diğer semptomları meydana gelirse antidiyare tedavisine başlaması, oral sıvıları arttırması ve doktoruna bildirmesi konusunda bilgilendirilmelidir. Kolit görülmesi halinde, steroid gibi ilave tedaviler klinik durum gerektirdiği sürece düşünülebilir.

Çene Osteonekrozu

PİMREVA ve bifosfonatlar veya RANK-ligand inhibitörleri (örn., denosumab) aynı anda veya arka arkaya kullanıldığında dikkatli olunmalıdır. PİMREVA, bifosfonatlar veya denosumab ile önceki veya eşzamanlı tedaviden kaynaklanan çene osteonekrozu tedavisi devam eden hastalarda başlatılmamalıdır. Hastalar, PİMREVA tedavisi sırasında yeni veya kötüleşen oral semptomları (diş hareketliliği, ağrı ve şişlik, iyileşmeyen ağız yaraları veya akıntı gibi) derhal bildirilmeleri konusunda bilgilendirilmelidir.

PİMREVA ile tedavi sırasında çene osteonekrozu gelişen hastalarda, standart tıbbi tedavi başlatılmalıdır.

Semptomatik visceral hastalık

Semptomatik visceral hastalığa sahip hastalarda bu tıbbi ürünün etkililiği ve güvenliliği çalışılmamıştır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

PİMREVA plazma konsantrasyonunu arttıran tıbbi ürünler

BCRP inhibitörleri

Alpelisib, BCRP *in vitro* için bir substrattır. BCRP, alpelisibin hepatobiliyer atılımı ve bağırsak salgılanmasında rol oynar, bu nedenle BCRP'nin karaciğerde ve bağırsakta eliminasyon sırasında inhibisyonu, alpelisibin sistemik maruziyetinde bir artışa neden olabilir. Bu nedenle, PİMREVA BCRP inhibitörleri (örn., eltrombopag, lapatinib, pantoprazol) ile birlikte kullanıldığında, toksisite açısından dikkat edilmeli ve izlem yapılmalıdır.

PİMREVA plazma konsantrasyonunu azaltan tıbbi ürünler

Asit azaltıcı maddeler

H2 reseptör antagonisti ranitidinin, tek bir 300 mg oral alpelisib dozu ile birlikte uygulanması, alpelisibin biyoyararlanımını hafifçe azaltmıştır ve alpelisibin genel maruziyetinde azalmaya neden olmuştur. Düşük yağlı düşük kalorili (DYDK) bir öğünün varlığında, ranitidin ile EAA_{inf} ortalama %21 ve C_{maks} %36 azalmıştır. Bu etki gıda yokluğunda daha belirgin olmuş, birlikte ranitidinin uygulanmadığı açlık duruma kıyasla, ranitidin ile EAA_{inf} değerinde %30 azalma, C_{maks} değerinde de %51 azalma meydana gelmiştir. Popülasyon farmakokinetik analizi, proton pompası inhibitörleri, H2 reseptör antagonistleri ve antasitler dahil olmak üzere asit indirgeyici ajanların birlikte uygulanmasının alpelisib farmakokinetiği üzerinde anlamlı bir etkisi göstermemiştir. Bu nedenle, alpelisib, alpelisibin yemekten hemen sonra alınması kaydıyla, asit azaltıcı ajanlarla birlikte uygulanabilir (bkz. Bölüm 4.2).

CYP3A4 indükleyicileri

7 gün boyunca günde bir kez 600 mg rifampinin (güçlü bir CYP3A4 indükleyicisi) uygulamasını takiben 8. günde tek bir 300 mg oral alpelisib dozu ile birlikte uygulanması, sağlıklı yetişkinlerde alpelisib C_{maks}'ını %38 ve EAA'sını %57 azaltmıştır (N=25). 15 gün boyunca günde bir kez 600 mg rifampinin 8. günden başlayarak günde bir kez 300 mg alpelisib ile birlikte uygulanması, kararlı durum alpelisib C_{maks}'ını %59 ve EAA'sını %74 oranında azaltmıştır.

Güçlü bir CYP3A4 indükleyicisi ile birlikte uygulama, alpelisib EAA'sını azaltır ki bu, alpelisib etkililiğini azaltabilir. Alpelisibin güçlü CYP3A4 indükleyicileri (örn. apalutamid, karbamazepin, enzalutamid, mitotan, fenitoin, rifampin, sarı kantaron) ile birlikte uygulanmasından kaçınılmalı ve CYP3A4'ü indükleme potansiyeli olmayan veya minimum düzeyde olan alternatif bir eşzamanlı tıbbi ürün seçimi yapılmalıdır.

Plazma konsantrasyonları PİMREVA tarafından değiştirilebilen tıbbi ürünler

CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ve CYP2B6 substratları

Alpelisib; CYP3A4 substratları (örn. everolimus, midazolam), CYP2C8 substratları (örn. repaglinid), CYP2C9 substratları (örn. varfarin), CYP2C19 substratları (örn. omeprazol) ile birlikte uygulandığında doz ayarlaması gerekmez. CYP2B6 substratı için, PİMREVA ile birlikte uygulandığında maruziyette ilgili bir değişiklik gözlenmemiştir, ancak sınırlı veri nedeniyle sonuçlar dikkatle değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 5.2).

Bir ilaç-ilaç etkileşimi çalışmasında, alpelisibin hassas bir CYP3A4 substratı olan everolimus ile birlikte uygulanması, alpelisib ile CYP3A4 substratları arasında klinik olarak anlamlı farmakokinetik etkileşimler (EAA'da %11.2 artış) olmadığını doğrulamıştır. Alpelisibin 250 ila 300 mg arasında değişen dozlarında everolimus maruziyetinde herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir.

Sağlıklı gönüllülerde, bir CYP2C9 substratının (S-varfarin) alpelisib ile birlikte uygulanması, tek başına S-varfarin ile uygulamaya kıyasla S-varfarin maruziyetini EAA_{sonsuz} ve C_{maks} için sırasıyla ortalama %34 ve %19 oranında artırmıştır; bu da alpelisibin zayıf bir CYP2C9 inhibitörü olduğunu göstermektedir.

Taşıyıcıların substratları olan maddeler

In vitro değerlendirmeler, alpelisibin (ve/veya BZG791 metabolitinin) OAT3 ilaç taşıyıcılarının ve bağırsak BCRP ve P-gp'nin aktivitelerini inhibe etme potansiyeline sahip olduğunu göstermiştir. PİMREVA, dar bir terapötik indeks sergileyen bu taşıyıcıların duyarlı substratları ile kombinasyon halinde dikkatli kullanılmalıdır çünkü PİMREVA bu substratların maruziyetini artırabilir.

Hormonal kontraseptifler

Alpelisib ve hormonal kontraseptifler arasındaki ilaç-ilaç etkileşimi potansiyelini değerlendiren hiçbir klinik çalışma yapılmamıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Etkileşim açısından özel popülasyonlara ilişkin veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim açısından pediyatrik popülasyona ilişkin veri bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hayvan verilerine ve etki mekanizmasına dayanarak, PİMREVA gebe bir kadına uygulandığında fetal zarara neden olabilir. Sıçan ve tavşanlar ile yapılan embriyo-fetal geliştirme çalışmalarında, PİMREVA'nın organogenez sırasında oral yoldan verilmesinin embriyotoksisite, fetotoksisite ve teratojenisiteyi indüklediğini göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Üreme potansiyeli olan kadınların PİMREVA tedavisi sırasında ve son dozu takip eden 1 hafta boyunca etkili doğum kontrol yöntemleri (örn., çift bariyer metodu) kullanılmalıdır.

Erkekler

Gebe olan, gebe olma ihtimali bulunan veya gebe kalabilecek cinsel partnerleri olan erkek hastalar, PİMREVA alırken ve PİMREVA ile tedaviyi bıraktıktan sonra en az 1 hafta boyunca prezervatif ve etkili doğum kontrolü kullanmalıdır.

Fulvestrantın Kısa Ürün Bilgisi Bölüm 4.6'ya bakınız.

Gebelik dönemi

PİMREVA'nın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar, üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. PİMREVA gebelik sırasında ve doğum kontrolü kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda önerilmez.

PİMREVA, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

PİMREVA tedavisine başlanmadan önce üreme potansiyeli olan kadınlarda gebelik durumu doğrulanmalıdır.

Laktasyon dönemi

Alpelisibin insan ya da hayvan sütü ile atıldığına ilişkin yetersiz/sınırlı bilgi mevcuttur. Alpelisibin süt ile atılmasına yönelik fizikokimyasal ve eldeki farmakodinamik/toksikolojik veriler nedeniyle memedeki çocuk açısından bir risk olduğu göz ardı edilemez. PİMREVA emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Emzirilen bebekte ciddi advers reaksiyon potansiyeli nedeniyle, kadınların tedavi sırasında ve son PİMREVA dozundan sonra en az 1 hafta boyunca emzirmemesi önerilir.

Üreme yeteneği/Fertilite

PİMREVA'nın fertilite üzerindeki etkisi ile ilgili mevcut klinik veri bulunmamaktadır. Hayvanlarda uygulanan tekrarlı doz toksisite ve fertilitesi çalışmalarına dayanarak, PİMREVA, erkek ve kadınlarda üreme potansiyelini azaltabilir (bkz. Bölüm 5.3.).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

PİMREVA'nın araç ve makine kullanımı üzerinde minör etkiye sahiptir. Hastalara, tedavi sırasında yorgunluk veya bulanık görüş hissetmeleri durumunda araç veya makine kullanırken dikkatli olmaları önerilmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Güvenlilik profili, çift kör, plasebo kontrollü Faz III çalışmasının PİMREVA artı fulvestrant kolundaki 284 hastanın verilerine dayanmaktadır.

En yaygın advers reaksiyonlar (kombine mutant ve mutant olmayan çalışma popülasyonunda >%20 sıklıkla bildirilmiştir) plazma glukoz artışı (%79,2), kreatinin artışı (%68,0), ishal (%59,9), lenfosit sayısı azalması (%55,6), gama-glutamilttransferaz artışı (%54,2), döküntü (%52,1), bulantı (%46,8), anemi (%45,4), alanin aminotransferaz artışı (%45,1), yorgunluk (%44,0), lipaz artışı (%43,3), iştah azalması (%37,0), stomatit (%30,6), kusma (%29,6), kilo kaybı (%28,2), hipokalsemi (%27,8), plazma glukozu azalması (%27,5), aktive parsiyel tromboplastin süresi (aPTT) uzaması (%23,9) ve alopesi (%20,4) olmuştur.

En yaygın derece 3 veya 4 advers reaksiyonlar ($\geq$ %2 sıklıkla bildirilmiştir) plazma glukoz artışı (%39,4), döküntü (%19,4), gama-glutamilttransferaz artışı (%12,3), lenfosit sayısında azalma (%9,9), ishal (%7,4), lipaz artışı (%7,0), hipokalemi (%6,7), kilo azalması (%6,0), yorgunluk (%5,6), anemi (%5,3), hipertansiyon (%5,3), alanin aminotransferaz artışı (%4,6), kreatinin artışı (%3,2), bulantı (%2,8), çene osteonekrozu (%2,8), stomatit (%2,5), hipokalsemi (%2,1), akut böbrek hasarı (%2,1) ve mukozal enflamasyon (%2,1) olmuştur.

Tedavinin kesilmesine yol açan en yaygın advers reaksiyonlar hiperglisemi (%6,3), döküntü (%4,2), ishal (%2,8) ve yorgunluktur (%2,5).

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Faz III klinik çalışma ve pazarlama sonrası deneyimlerden tespit edilen advers reaksiyonlar (Tablo 7) MedDRA sistem organ sınıfı tarafına göre listelenmiştir. Her bir sistem organ sınıfı içinde, advers reaksiyonlar sıklığa göre sıralanmaktadır ve ilk önce en sık görülen reaksiyonlar belirtilmektedir. Her bir sıklık grubunda, advers ilaç reaksiyonları azalan ciddiyet sırasına göre sunulmaktadır. Ek olarak, her advers ilaç reaksiyonu için karşılık gelen sıklık kategorisi, aşağıdaki sisteme dayanmaktadır:

Çok yaygın ($\geq$ 1/10); yaygın ($\geq$ 1/100 ila <1/10); yaygın olmayan ($\geq$ 1/1,000 ila <1/100); seyrek ($\geq$ 1/10,000 ila <1/1,000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo 7 Faz III klinik çalışmada gözlenen ve pazarlama sonrası tecrübe edilen advers reaksiyonlar

Advers ilaç reaksiyonu	Sıklık		
	Herhangi bir derece (%)		Derece 3 ya da 4 (%)
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar			
İdrar yolu enfeksiyonu ¹	Çok yaygın	29 (10,2)	2 (0,7)*
Kan ve lenfatik sistem hastalıkları			
Anemi	Çok yaygın	129 (45,4)	15 (5,3)*
Lenfosit sayısında azalma	Çok yaygın	158 (55,6)	28 (9,9)
Trombosit sayısında azalma	Çok yaygın	42 (14,8)	43 (1,1)±
Bağışıklık sistemi hastalıkları			
Aşırı duyarlılık ²	Yaygın	12 (4,2)	2 (0,7)*
Metabolizma ve beslenme hastalıkları			
Plazma glukoz artışı	Çok yaygın	225 (79,2)	112 (39,4)
Plazma glukoz azalması	Çok yaygın	78 (27,5)	1 (0,4)
İştah azalması	Çok yaygın	105 (37,0)	3 (1,1)*
Hipokalemi	Çok yaygın	43 (15,1)	19 (6,7)
Hipokalsemi	Çok yaygın	79 (27,8)	6 (2,1)
Magnezyum azalması	Çok yaygın	36 (12,7)	1 (0,4)*
Dehidrasyon	Yaygın	10 (3,5)	1 (0,4)*
Ketoasidoz ³	Yaygın	3 (1,1)	3 (1,1)
Hiperglisemik hiperosmolar nonketotik sendrom (HHNKS) [#]	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Psikiyatrik hastalıklar			
Uykusuzluk	Yaygın	22 (7,7)	
Sinir sistemi bozuklukları			
Baş ağrısı	Çok yaygın	55 (19,4)	2 (0,7)*
Disguzi ⁴	Çok yaygın	44 (15,5)	1 (0,4)*
Göz hastalıkları			
Bulanık görme	Yaygın	15 (5,3)	1 (0,4)*

Kuru göz	Yaygın	10 (3,5)	
Üveit	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Vasküler hastalıkları			
Hipertansiyon	Çok yaygın	30 (10,6)	15 (5,3)
Lenfödem	Yaygın	17 (6,0)	
Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar			
Pnömonit ⁵	Yaygın	5 (1,8)	1 (0,4)*
Gastrointestinal hastalıkları			
İshal	Çok yaygın	170 (59,9)	21 (7,4)*
Mide bulantısı	Çok yaygın	133 (46,8)	8 (2,8)*
Stomatit ⁶	Çok yaygın	87 (30,6)	7 (2,5)*
Kusma	Çok yaygın	84 (29,6)	2 (0,7)*
Karın ağrısı	Çok yaygın	53 (18,7)	4 (1,4)*
Hazımsızlık	Çok yaygın	33 (11,6)	
Diş ağrısı	Yaygın	13 (4,6)	1 (0,4)*
Dişeti iltihabı	Yaygın	11 (3,9)	1 (0,4)*
Dişeti ağrısı	Yaygın	11 (3,9)	
Keilit	Yaygın	8 (2,8)	
Pankreatit	Yaygın olmayan	1 (0,4)	1 (0,4)
Kolit [#]	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Deri ve deri altı doku hastalıkları			
Döküntü ⁷	Çok yaygın	148 (52,1)	55 (19,4)*
Alopesi	Çok yaygın	58 (20,4)	
Kaşıntı	Çok yaygın	54 (19,0)	2 (0,7)*
Kuru cilt ⁸	Çok yaygın	53 (18,7)	1 (0,4)*
Eritem ⁹	Yaygın	19 (6,7)	2 (0,7)
Dermatit ¹⁰	Yaygın	10 (3,5)	2 (0,7)*
Palmar-plantar eritrodisestezi sendromu	Yaygın	5 (1,8)	
Eritema multiforme	Yaygın	3 (1,1)	2 (0,7)*
Stevens-Johnson sendromu	Yaygın olmayan	1 (0,4)	1 (0,4)*

Eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS) [#]	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Anjiyoödem [#]	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Kas-iskelet, bağ dokusu ve kemik hastalıkları			
Kas spazmları	Yaygın	23 (8,1)	
Kas ağrısı	Yaygın	20 (7,0)	1 (0,4)*
Çene osteonekrozu	Yaygın	16 (5,6)	8 (2,8)*
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları			
Akut böbrek hasarı	Yaygın	17 (6,0)	6 (2,1)
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin durumlar			
Yorgunluk ¹¹	Çok yaygın	125 (44,0)	16 (5,6)*
Mukozal enflamasyon	Çok yaygın	56 (19,7)	6 (2,1)*
Periferik ödem	Çok yaygın	48 (16,9)	
Yüksek ateş	Çok yaygın	48 (16,9)	2 (0,7)
Mukozal kuruluk ¹²	Çok yaygın	37 (13,0)	1 (0,4)
Ödem ¹³	Yaygın	20 (7,0)	
İncelemeler			
Kilo kaybı	Çok yaygın	80 (28,2)	17 (6,0)*
Kan kreatinin artışı	Çok yaygın	193 (68,0)	9 (3,2) [‡]
Gama-glutamilttransferaz artışı	Çok yaygın	154 (54,2)	35 (12,3)
Alanin aminotransferaz artışı	Çok yaygın	128 (45,1)	13 (4,6) [‡]
Lipaz artışı	Çok yaygın	123 (43,3)	20 (7,0)
Aktive parsiyel tromboplastin süresi (aPTT) uzaması	Çok yaygın	68 (23,9)	2 (0,7)*
Albümin azalması	Çok yaygın	44 (15,5)	1 (0,4)*
Glikozile hemoglobin artışı	Yaygın	9 (3,2)	
* Derece 4 advers ilaç reaksiyonu gözlenmemiştir			
[#] Pazarlama sonrası deneyim sırasında bildirilen advers reaksiyonlar. Bunlar, tıbbi ürüne maruziyet ile sıklık veya nedensellik ilişkisi kurmanın her zaman mümkün olmadığı spontan raporlardan elde edilmiştir.			
1. İdrar yolu enfeksiyonu: ayrıca tek bir ürosepsis vakasını da içerir			
2. Hipersensitivite: ayrıca alerjik dermatiti de içerir			

3. Ketoasidoz: ayrıca diyabetik ketoasidozu da içerir
4. Disguzi: ayrıca aguzi, hipoguziyi de içerir
5. Pnömonit: ayrıca interstisyel akciğer hastalığını da içerir
6. Stomatit: ayrıca aftöz ülser ve ağız ülserini de içerir
7. Döküntü: ayrıca makulopapüler döküntü, maküler döküntü, yaygın döküntü, papüler döküntü, kaşıntılı döküntüyü de içerir
8. Kuru deri: ayrıca deri çatlakları, kseroz, kserodermayı da içerir
9. Eritem: ayrıca yaygın eritemi de içerir
10. Dermatit: ayrıca dermatit akneiformu da içerir
11. Yorgunluk: asteniye de içerir
12. Mukozal kuruluk: ayrıca ağız kuruluğu, vulvovajinal kuruluğu da içerir
13. Ödem: ayrıca yüz şişmesi, yüz ödemi, göz kapağı ödemi de içerir

Seçilen advers reaksiyonların tanımı

Hiperglisemi

191 (%67,3) hastada hiperglisemi bildirilmiştir; derece 2 (APG 160-250 mg/dl), 3 (APG > 250-500 mg/dl) ve 4 (APG > 500 mg/dl) olaylar sırasıyla hastaların %15,8, %34,5 ve %4,6'sında rapor edilmiştir.

Başlangıç APG ve HbA1c değerlerine dayanarak, hastaların %56'sı prediyabetik (APG > 100-125 mg/dl [5,6 ila 6,9 mmol/l] ve/veya HbA1c %5,7-6,4) ve %4,2'si diyabetik (APG $\geq$ 126 mg/dl [$\geq$ 7,0 mmol/l] ve/veya HbA1c $\geq$ %6,5) kabul edilmiştir. Başlangıçta diyabetik olan hastaların %75,5'inde alpelisib ile tedavi edildiğinde hiperglisemi (herhangi bir derece) görülmüştür. $\geq$ 2 derece hiperglisemi (APG > 160 mg/dl) olan tüm hastalar arasında, olayın ilk ortaya çıkma süresi medyan 15 gün olmuştur (aralık: 5 gün ila 1458 gün) (laboratuvar bulgularına göre). Derece 2 hiperglisemi medyan süresi 10 gün olmuştur (%95 GA: 8 ila 13 gün). Derece 2 hiperglisemisi olan hastalarda, medyan iyileşme süresi (ilk olaydan en az bir derece) 8 gün olmuştur (%95 GA: 8 ila 10 gün). PİMREVA'yı bıraktıktan sonra fulvestrant kullanmaya devam eden hastaların %93,4'ünde APG seviyeleri başlangıç seviyesine (normal) dönmüştür.

Hiperglisemi, antidiyabetik tıbbi ürünlerle tedavi edilmiştir (bkz. Bölüm 4.4)

Hiperglisemi Advers Reaksiyonları için Metformin Premedikasyonu

Metformin premedikasyonu ve PİMREVA artı endokrin tedavisinin güvenliliği, PIK3CA mutasyonu/mutasyonları taşıyan HR-pozitif, HER2-negatif ileri evre meme kanseri olan 68 hastadaki tek kollu, iki kohortlu bir çalışma olan METALLICA'da (NCT04300790) değerlendirilmiştir. Hastaların çoğunluğu (%93) çalışma sırasında endokrin tedavisi olarak fulvestrant almıştır.

Kohort A'ya glisemik durumu normal olan hastalar (FPG < 100 mg/dl [< 5.6 mmol/L] ve HbA1c < %5.7) ve Kohort B'ye glisemik durumu bozuk olan hastalar (FPG 100-140 mg/dL [5.6-7.8

mmol/L] veya HbA1c %5.7-%6.4) dahil edilmiştir.

Metformin, PİMREVA ile tedaviden 7 gün önce başlatılarak uygulanmıştır. Metformin 1. günden 3. güne kadar günde iki kez 500 mg oral olarak uygulanmış ve daha sonra tolerabiliteye bağlı olarak günde iki kez 1000 mg'a kadar artırılmıştır.

Hiperglisemi advers reaksiyonları Kohort A ve Kohort B'de sırasıyla %33 (16/48) ve %70 (14/20 hasta) oranında görülmüştür. Derece 3-4 hiperglisemi Kohort A'daki hastaların %2.1'inde (1/48) ve Kohort B'deki hastaların %15'inde (3/20) meydana gelmiştir. Bulantı, kusma ve Derece 3 diyare dahil diyare advers reaksiyonlarının insidansı metformin premedikasyonu ile artmaktadır (bkz. Bölüm 4.4).

METALLICA çalışmasında hastaların %22'sinde ciddi advers reaksiyonlar meydana gelmiş ve $\geq$ %2 ciddi advers reaksiyonlar arasında diyare (%3), döküntü (%3) ve kusma (%3) yer almıştır.

En yaygın Derece 3-4 advers reaksiyonlar ($\geq$ %5) döküntü (%16), diyare (%13) ve hiperglisemi (%6) olmuştur.

METALLICA çalışmasında advers reaksiyonlar nedeniyle PİMREVA'nın bir daha başlanmamak üzere durdurulması hastaların %19'unda görülmüştür ve advers reaksiyonlar nedeniyle PİMREVA için doz değişikliği yapılması veya ilacın durdurulması, %28'i doz azaltımı olmak üzere hastaların %56'sında meydana gelmiştir.

METALLICA çalışmasında en sık görülen advers reaksiyonlar ($\geq$ %30); diyare (%68), bulantı (%68), yorgunluk (%46), hiperglisemi (%44), döküntü (%38) ve kusma (%34) olmuştur.

Döküntü

154 hastada (%54,2) döküntü olayları (makulopapüler, maküler, jeneralize, papüler ve kaşıntılı döküntü, dermatit ve dermatit akneiform dahil) bildirilmiştir. Döküntü ağırlıklı olarak hafif veya orta şiddetli olmuş (derece 1 veya 2) ve tedaviye yanıt vermiştir ve bazı durumlarda döküntüye kaşıntı ve kuru cilt eşlik etmiştir. Hastaların sırasıyla %13,7 ve %20,1'inde maksimum derece 2 ve 3 döküntü olayı bildirilmiş olup başlangıca kadar geçen medyan süre 12 gündür (Aralık:2 gün ila 220 gün).

Antihistaminikler de dahil olmak üzere profilaktik döküntü tedavisi alan hastalar arasında döküntü genel popülasyona göre daha az bildirilmiştir; tüm dereceler için %25,8'e karşı %54,2, derece 3 için %11,2'ye karşı %20,1 ve PİMREVA'nın kalıcı olarak kesilmesine yol açan döküntü için %3,4'e karşı %4,2. Buna göre, antihistaminikler, PİMREVA ile tedavinin başlaması sırasında profilaktik olarak başlatılabilir.

Gastrointestinal toksisite (bulantı, ishal, kusma)

Hastaların sırasıyla %59,9, %46,8 ve %29,6'sında ishal, bulantı ve kusma bildirilmiştir (bkz. Tablo 7).

Hastaların sırasıyla %20,4 ve %7,4'ünde derece 2 ve 3 ishal olayları bildirilmiş olup derece $\geq$ 2 ishal başlangıcına kadar medyan süre ortalama 54 gündür (aralık: 1 gün ila 1731 gün).

PİMREVA ile tedavi sırasında şiddetli ishal ve dehidrasyon ve akut böbrek hasarı gibi klinik sonuçlar bildirilmiştir ve uygun müdahale ile bunlar giderilmiştir (bkz. Tablo 4). Semptomları yönetmek için sırasıyla 29/153 (%19,0) ve 111/170 (%65,3) hastada antiemetikler (örn. ondansetron) ve anti-diyare tıbbi ürünleri (örn. loperamid) kullanılmıştır.

Çene osteonekrozu

PİMREVA artı fulvestrant kolundaki %6,0 hastada (17/284) çene osteonekrozu bildirilmiştir. Çene osteonekrozu yaşayan tüm hastalar daha önce veya eş zamanlı olarak bisfosfonatlar (örn. zoledronik asit) ya da RANK-ligand inhibitörü (örn. denosumab) kullanmıştır. Dolayısıyla, PİMREVA ve bisfosfonatlar ya da RANK-ligand inhibitörü alan hastalarda, artmış çene osteonekrozu gelişme riski olasılık dışı bırakılamamaktadır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Geriatrik popülasyon:

Alpelisib artı fulvestrant ile tedavi edilen 65 yaşın üzerindeki hastalarda, 65 yaşın altındaki hastalara (%34,7) kıyasla derece 3-4 hiperglisemi insidansı (%45,3) daha yüksek iken, 75 yaşın altındaki hastalarda derece 3-4 hiperglisemi %36,8 ve ≥ 75 yaş grubunda %55,9 olmuştur.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar

Doz aşımı ile ilişkili advers reaksiyonlar PİMREVA'nı güvenlik profili ile tutarlıdır ve hiperglisemi, bulantı, asteni ve döküntüyü içermektedir.

Tedavi

Gerektiğinde tüm doz aşımı vakalarında genel semptomatik ve destekleyici önlemler alınmalıdır. PİMREVA için bilinen bir antidot yoktur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajanlar, diğer antineoplastik ajanlar

ATC kodu: L01EM03

Etki mekanizması

Alpelisib, ağırlıklı olarak PI3K α 'ya karşılık önleyici aktiviteye sahip bir fosfatidilinositol-3-kinaz (PI3K) inhibitörüdür. PI3K'nın katalitik α alt birimini kodlayan gendeki (PIK3CA) fonksiyon kazanma mutasyonları, *in vitro* ve *in vivo* modellerde PI3K α ve AKT sinyalleşmesinin aktivasyonuna, hücresel transformasyona ve tümör oluşumuna yol açar.

Meme kanseri hücre dizilerinde, alpelisib, AKT dahil PI3K aşağı akım hedeflerinin fosforilasyonunu inhibe etmiş ve bir PIK3CA mutasyonu barındıran hücre dizilerinde aktivite

göstermiştir.

İn vivo ortamda, alpelisib, PI3K/Akt sinyal yolunu inhibe etmiş ve meme kanseri modelleri de dahil olmak üzere ksenograft modellerinde tümör büyümesini azaltmıştır.

Alpelisib tedavisi ile PI3K inhibisyonunun meme kanseri hücrelerinde östrojen reseptörü (ER) transkripsiyonunda bir artışa neden olduğu gösterilmiştir. Alpelisib ve fulvestrant kombinasyonu, ER pozitif, PIK3CA mutasyona uğramış meme kanseri hücre dizilerinden türetilen ksenograft modellerinde tek başına tedaviye kıyasla artmış antitümör aktivitesi göstermiştir.

PI3K/AKT sinyal yolu, glukoz homeostazından sorumludur ve hiperglisemi, PI3K inhibisyonunun hedeflenen bir advers reaksiyonudur.

Klinik etkililik ve güvenlik

PİMREVA, hastalığı aromataz inhibitörü bazlı bir tedavi (CDK4/6 kombinasyonu olsun veya olmasın) sırasında veya sonrasında progrese olmuş veya nüks etmiş olan, HR+, HER2- ilerlemiş (lokal-bölgesel tekrarlayan veya metastatik) meme kanseri olan postmenopozal kadınlarda ve erkeklerde pivotal, faz III, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir.

Toplam 572 hasta, biri PIK3CA mutasyonu olan, diğeri ise PIK3CA mutasyonu olmayan meme kanserini içeren iki kohorta alınmıştır. Hastalar alpelisib 300 mg artı fulvestrant veya plasebo artı fulvestrant almak üzere 1: 1 oranında randomize edilmiştir. Randomizasyon, akciğer ve/veya karaciğer metastazı varlığı ve CDK4/6 inhibitörü/inhibitörleri ile önceden tedaviye göre stratifiye edilmiştir.

PIK3CA mutasyonu olan kohortta, bir veya daha fazla PIK3CA mutasyonu olan (C420R, E542K, E545A, E545D [sadece 1635G> T], E545G, E545K, Q546E, Q546R, H1047L, H1047R veya H1047Y) 169 hasta fulvestrant ile kombinasyon halinde alpelisib almak için randomize edilmiştir ve 172 hasta fulvestrant ile kombinasyon halinde plasebo almak üzere randomize edilmiştir. Bu kohortta 170 (%49,9) hastada karaciğer/akciğer metastazı vardır ve 20 (%5,9) hastaya önceden CDK4/6 inhibitör tedavisi uygulanmıştır.

Hastaların medyan yaşı 63'tür (aralık: 25 ila 92 yıl). Hastaların %44,9'u ≥ 65 yaşında ve ≤ 85 yaşındadır. Dahil edilen hastalar Beyaz (%66,3), Asyalı (%21,7) ve Siyah veya Afro-Amerikandır (%1,2). Çalışma popülasyonu, PIK3CA mutant kohortuna kayıtlı ve alpelisib ve fulvestrant ile tedavi edilen bir erkek olguyu içermiştir. Olguların %66,0 ve %33,4'ünde ECOG performans durumu sırasıyla 0 ve 1'dir.

Hastaların %97,7'si daha önce endokrin tedavisi almıştır. Olguların %67,7'sinde çalışmaya giriş öncesinde son tedavi endokrin tedavisidir. Letrozol ve anastrozol en sık kullanılan endokrin tedaviler olmuştur. Çalışmaya kaydolmadan önce son endokrin tedavisi, olguların %47,8'inde terapötik ve olguların %51,9'unda adjuvan tedavidir. Genel olarak, hastaların %85,6'sının endokrine dirençli bir hastalığı olduğu düşünülmüştür; primer endokrin direnci (de novo direnci) hastaların %13,2 ve sekonder endokrin direnci (başlangıç yanıtını takiben nüks/progresyon) %72,4'ünde gözlenmiştir.

Demografik özellikler ve çalışma başlangıcındaki hastalık özellikleri, ECOG performans durumu, tümör yükü ve önceki antineoplastik tedavi çalışma kolları arasında iyi dengelenmiştir.

Randomize tedavi fazı sırasında, alpelisib 300 mg veya plasebo günde bir kez sürekli olarak oral yoldan uygulanmıştır. Fulvestrant 500 mg, birinci siklusun 1 ve 15. günlerde ve daha sonra tedavi aşamasında 28 günlük bir siklusun 1. gününde (uygulama $\pm$ 3 gün) intramüsküler uygulanmıştır.

Hastaların çalışma sırasında veya hastalık ilerledikten sonra plasebodan alpelisibe geçmesine izin verilmemiştir.

Çalışma için birincil sonlanım noktası, PIK3CA mutasyonlu ileri evre kanseri olan hastalarda araştırmacı değerlendirmesine dayanan RECIST v1.1 kullanılarak progresyonsuz sağkalım (PFS) olmuştur. Önemli ikincil sonlanım noktası PIK3CA mutasyon durumu olan hastalar için genel sağkalımdır (OS).

Diğer ikincil sonlanım noktaları arasında PIK3CA mutasyonu olmayan hastalar için PFS, PIK3CA mutasyonu olmayan hastalar için OS yer almıştır.

Birincil etkililik analizi

Çalışma, nihai PFS analizinde birincil hedefine ulaşarak (veri kesme tarihi 12 Haziran 2018), PIK3CA mutant kohortunda plasebo artı fulvestrant alan hastalara kıyasla alpelisib artı fulvestrant alan hastalarda araştırmacı değerlendirmesine göre alpelisib artı fulvestrant ile tedavi lehine hastalık progresyonu veya ölüm riskinde tahmini %35 azalma ile (bkz. Tablo 8) PFS’de istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme olduğunu göstermiştir.

Tablo 8 Çalışma C2301- Birincil etkililik analizi -RECIST’e (FAS, PIK3CA mutasyonlu kohort) dayalı etkililik sonuçlarının özeti. Veri kesme tarihi: 12 Haziran 2018

	PİMREVA + fulvestrant (n=169)	Plasebo + fulvestrant (n=172)
Medyan progresyonsuz sağkalım (PFS) (ay, %95 GA)		
Araştırmacının radyolojik değerlendirmesi [#]		
PIK3CA mutant kohort (N=341)	11,0 (7,5-14,5)	5,7 (3,7-7,4)
Tehlike oranı (% 95 GA)	0,65 (0,50-0,85)	
p-değeri ^a	0,00065	
Kör bağımsız inceleme komitesi değerlendirmesi* [#]		
PIK3CA mutant kohort (N=173)	11,1 (7,3-16,8)	3,7 (2,1-5,6)
Tehlike oranı (% 95 GA)	0,48 (0,32-0,71)	
p-değeri	N/A	
GA = güven aralığı; N = hasta sayısı; N/A = uygulanamaz, ^a tek taraflı tabakalı log-sıra testinden elde edilen p değeri. [#] RECIST 1.1'e göre * %50 denetime dayalı yaklaşıma dayanır		

PIK3CA mutasyonu olan kohortta, randomizasyon stratifikasyon faktörleri ile araştırmacı değerlendirmesine göre PFS alt grup analizleri, akciğer/karaciğer metastazlarının varlığından veya yokluğundan bağımsız olarak alpelisib kolu lehine homojen ve genel olarak tutarlı bir tedavi etkisi göstermiştir.

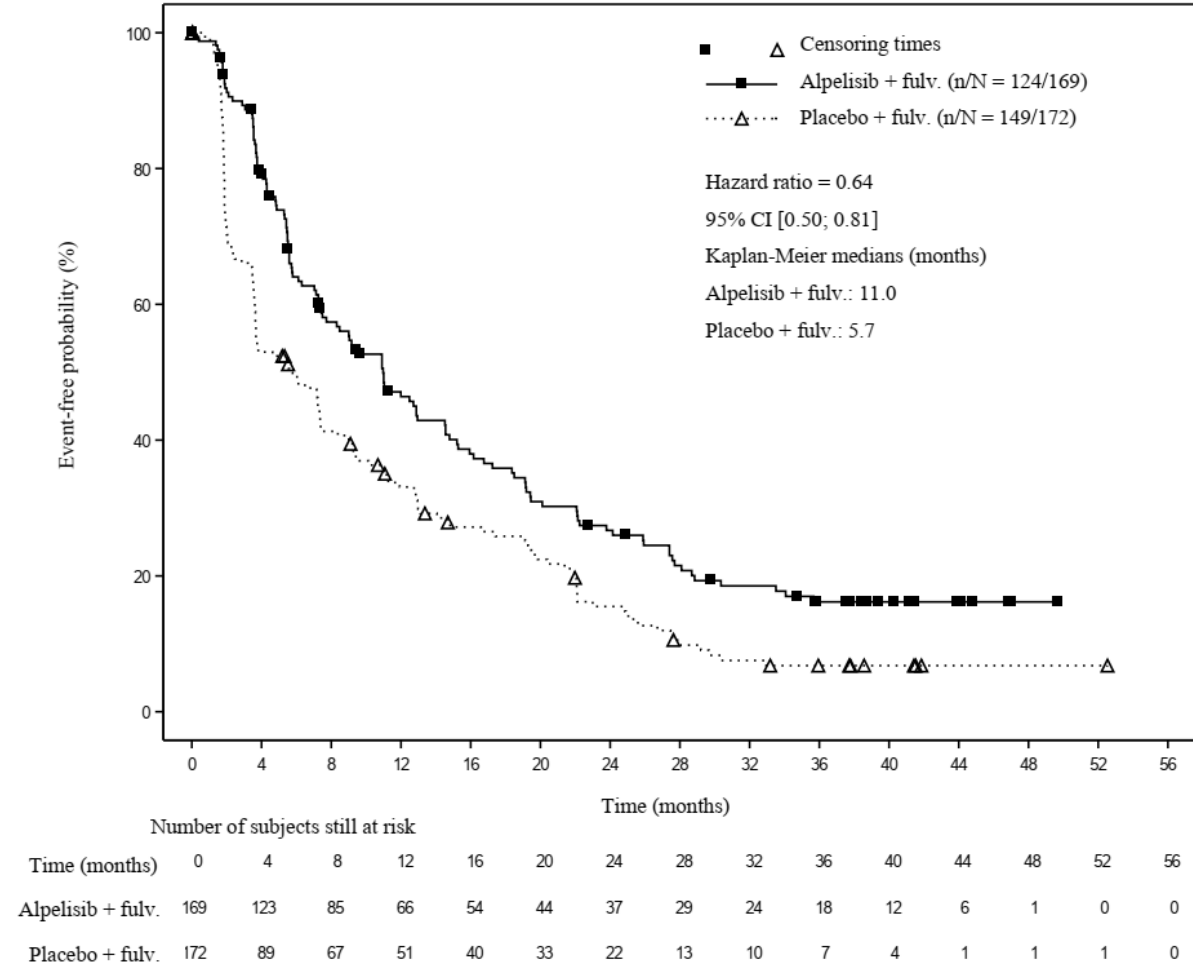
Önceden CDK4/6 inhibitörü kullanan 20 hasta arasında tehlike oranı (HR) 0,48'dir (%95 GA: 0,17, 1,36); medyan PFS, plasebo artı fulvestrant kolunda 1,8 ay (%95 GA: 1,7, 3,6) ve alpelisib artı fulvestrant kolunda ise 5,5 (%95 GA: 1,6, 16,8) aydır.

12 Haziran 2018 veri kesme tarihi kullanılarak, endokrin dirençli hastalar (HR = 0,64; %95 GA: 0,49, 0,85, n = 292) ve endokrin duyarlı hastalar (HR = 0,87; %95 GA: 0,35, 2,17, n = 39) alt grupları için PFS sonuçları alpelisib artı fulvestrant kolu lehine bulunmuştur. PIK3CA mutasyonu olan endokrin duyarlı hastaların sayısı sınırlıdır (n = 39) ve sonuçlar dikkatle yorumlanmalıdır.

12 Haziran 2018 veri kesme tarihi kullanılarak, başlangıçta ölçülebilir hastalığı olan hastalarda genel yanıt oranı, alpelisib artı fulvestrant kolunda %35,7 (%95 GA: 27,4, 44,7) ve plasebo artı fulvestrant kolunda %16,2'dir (%95 GA: 10,4, 23,5).

Nihai OS analizinin yapıldığı zamanda (veri kesme tarihi 23 Nisan 2020), PFS verileri için açıklayıcı bir takip etkililik analizi yapılmıştır. Randomizasyondan veri kesmeye kadar yaklaşık 42 aylık medyan süre ile rapor edilen PFS sonuçları, birincil PFS analizinden elde edilenlerle tutarlıdır. Alpelisib artı fulvestrant ile tedavi lehine progresyon veya ölüm riskinde tahmini %36'lık bir azalma söz konusu olmuştur (HR=0.64; %95 GA: 0.50, 0.81) (Şekil 1).

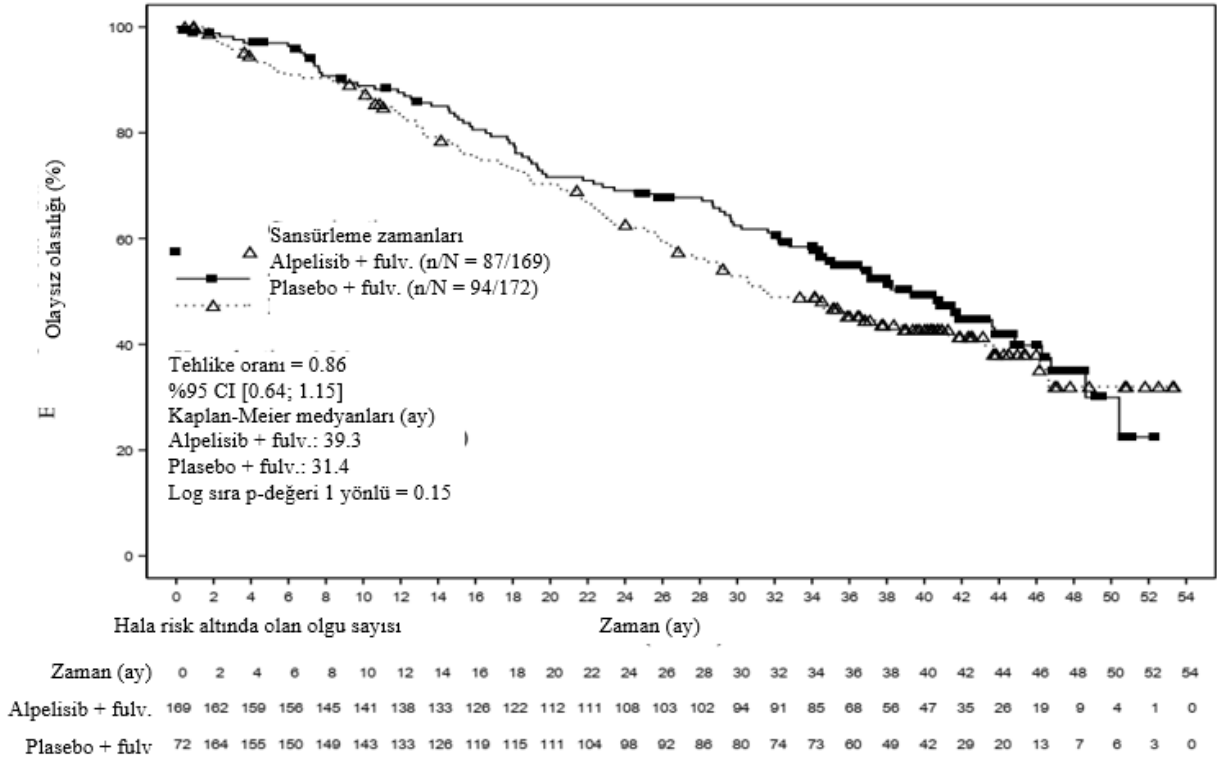
Şekil 1 Çalışma C2301 - Araştırmacı değerlendirmesine göre PFS'nin Kaplan-Meier grafiği (FAS, PIK3CA mutant kohortu): 23 Nisan 2020 veri kesme tarihi ile açıklayıcı güncelleme



Nihai genel hayatta kalma analizi

Son OS analizinde, çalışma temel ikincil hedefini karşılamamıştır. 23 Nisan 2020 veri kesme tarihi itibarıyla alpelisib artı fulvestrant kolunda toplam 87 (%51,5) ve plasebo artı fulvestrant kolunda toplam 94 (%54,7) ölüm bildirilmiştir. HR 0.86 bulunmuştur (%95 GA: 0.64, 1,15; p=0,15, tek taraflı) ve önceden belirlenmiş O'Brien-Fleming etkililik sınırı $p \leq 0,0161$ geçilmemiştir. Medyan OS, alpelisib artı fulvestrant kolunda 39,3 ay (%95 GA: 34,1, 44,9) ve plasebo artı fulvestrant kolunda 31,4 aydır (%95 GA: 26,8, 41,3) (Şekil 2).

Şekil 2 Çalışma C2301 temel ikincil analizi –23 Nisan 2020 veri kesme tarihli OS’nin Kaplan-Meier grafiği (FAS, PIK3CA mutant kohortu)



Daha önce CDK4/6i tedavisi alan hastalarda (n=20), alpelisib artı fulvestrant kolundaki medyan OS 29,8 ay (%95 GA: 6,7, 38,2), plasebo artı fulvestrant kolunda ise 12,9 aydır (%95 GA: 2,5, 34,6). (HR=0,67; %95 GA: 0,21, 2,18).

PIK3CA mutasyonu olmayan kohort

Tümörlerinde PIK3CA doku mutasyonu olmayan hastalarda PFS yararı gözlenmemiştir.

CBYL719X2102’de önceden fulvestrant kullanımı olan hastalar

Önceden fulvestrant kullanımı olan hastalar pivotal çalışmaya dahil edilmemiştir. Faz I çalışma CBYL719X2101’de, 39 olgu daha önce fulvestrant kullanıldığını bildirmiştir. PIK3CA mutasyonları ve başlangıçta ölçülebilir hastalığı olan 21 olgu için alpelisib artı fulvestrant ile tedaviye en iyi genel cevaplar 7 olguda kısmi yanıt, 11 olguda stabil hastalık ve 2 olguda progresif hastalık olmuştur. Bu nedenle, şu anda sınırlı veri nedeniyle daha önce fulvestrant ile tedavi edilen hastalarda bu tedavinin etkililiğine dair kanıt elde edilmemiştir (bkz. Bölüm 4.4).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Alpelisibin farmakokinetiği, günde 30 ila 450 mg arasında değişen bir oral dozaj rejimindeki hastalarda araştırılmıştır. Sağlıklı gönüllülere 300 ila 400 mg arasında tekli oral dozlar verilmiştir. Farmakokinetik hem onkoloji hastalarında hem de sağlıklı kişilerde benzer olmuştur.

Genel özellikler

Emilim

Alpelisibin oral uygulamasını takiben, pik plazma konsantrasyonuna (Tmaks) ulaşmak için geçen medyan süre, doz, zaman veya rejimden bağımsız olarak 2,0 ila 4,0 saat arasında değişmiştir. Emilim modellemesine dayanarak, biyoyararlanımın tokluk koşulları altında çok yüksek (>%99), ancak açlık koşulları altında (300 mg dozda ~%68,7) daha düşük olduğu tahmin edilmiştir. Günlük dozlamadan sonra alpelisibin kararlı durum plazma düzeylerine, çoğu hastada tedavinin başlamasından sonraki 3. günde ulaşılması beklenebilir.

Gıda etkisi

Alpelisibin emilimi gıdadan etkilenir. Açlık durumuna kıyasla tek bir 300 mg oral alpelisib dozundan sonra sağlıklı gönüllülerde, yüksek yağlı yüksek kalorili (YYKY) bir yemek (58,1 g yağ içeren 985 kalori) EAAinf değerini %73 ve Cmaks değerini %84 arttırmıştır ve bir DYDK yemeği (8,7 g yağ içeren 334 kalori), EAAinf değerini %77, Cmaks değerini ise %145 arttırmıştır. 0,978 (GA: 0,876, 1,09) geometrik ortalama oranı ile LFLC ile HFHC arasında EAAinf değerinde anlamlı bir fark bulunmayarak yağ içeriğinin ya da genel kalori alımının emilim üzerinde önemli bir etkiye sahip olmadığını göstermiştir. Gıda alımına yanıt olarak salgılanan safra ile gastrointestinal çözünürlükteki artış, gıda etkisinin potansiyel nedenidir. Bu nedenle, PİMREVA, her gün yaklaşık aynı saatte yemekten hemen sonra alınmalıdır.

Dağılım

Alpelisib, konsantrasyondan bağımsız olarak %10,8 serbest fraksiyon ile proteine orta derecede bağlanır. Alpelisib, kırmızı kan hücreleri ile plazma arasında ortalama 1,03 in vivo kan-plazma oranı ile eşit olarak dağılmıştır. Alpelisib, insan dışı akış taşıyıcılarının bir substratı olduğundan, insanlarda kan-beyin bariyerini geçmesi beklenmez. Alpelisibin kararlı durumdaki dağılım hacminin (Vss/F) 114 litre olduğu tahmin edilmektedir (gönüllüler arası CV %46).

Biyotransformasyon

İn vitro çalışmalar, kimyasal ve enzimatik amid hidrolizi ile hidroliz metaboliti BZG791'in oluşumunun majör bir metabolik yol olduğunu ve bunu CYP3A4'ün küçük katkısının izlediğini göstermiştir. Alpelisib hidrolizi, sistematik olarak hem kimyasal ayrışma hem de karaciğerle sınırlı olmayan her yerde aynı anda eksprese edilen yüksek kapasiteli enzimler (esterazlar, amidazlar, kolin esteraz) yoluyla enzimatik hidroliz ile meydana gelir. CYP3A4 aracılı metabolitler ve glukuronidler dozun ~%15'ine tekabül etmiştir; BZG791, dozun ~%40-45'ini oluşturmuştur. İdrar ve feçeste değişmemiş alpelisib olarak bulunan dozun geri kalanı ya alpelisib olarak atılır ya da emilmez.

Eliminasyon

Tokluk koşulları altındaki popülasyon farmakokinetik analizine dayanarak alpelisib, 9,2 l/saat (%CV %21) ile düşük klirens gösterir. Popülasyondan türetilen yarılanma ömrü, doz ve zamandan bağımsız olarak günde bir kez 300 mg dozu ile kararlı durumda 8 ila 9 saattir.

Bir insan kütle dengesi çalışmasında, oral uygulamadan sonra, alpelisib ve metabolitleri, esas olarak alpelisibin hepatobiliyer geçişi ve/veya bağırsak salgılanması yoluyla dışkıya (%81,0) atılmıştır veya BZG791'e metabolize edilmiştir. İdrarda atılım küçüktür (%13,5), değişmemiş

alpelisib oranı %2'dir. Tek bir oral [14C] -alpelisib dozunu takiben, verilen toplam radyoaktif dozun %94,5'i 8 gün içinde tespit edilmiştir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum

Farmakokinetiğin, 30 ila 450 mg arasındaki tokluk koşulları altında doz ve zamana göre doğrusal olduğu bulunmuştur. Çoklu dozlardan sonra, kararlı durumda alpelisib maruziyeti (EAA) tek bir dozdan sadece biraz daha yüksektir ve günlük dozlama rejimi ile ortalama birikim 1,3 ila 1,5'tir.

Metabolik etkileşim

CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ve CYP2B6 substratları

Bir ilaç-ilaç etkileşimi çalışmasında, alpelisib 300 mg'ın tekrarlanan dozlarının, kokteyl olarak uygulanan CYP3A4 (midazolam), CYP2C8 (repaglinid), CYP2C9 (varfarin), CYP2C19 (omeprazol) ve CYP2B6'nın (bupropion) hassas substratlarının tek bir dozu ile birlikte uygulanması, klinik olarak anlamlı bir farmakokinetik etkileşim olmadığını göstermiştir. CYP2B6 substratından (bupropion) elde edilen veriler, küçük örneklem büyüklüğü nedeniyle dikkatle yorumlanmalıdır.

Sağlıklı gönüllülerde, bir CYP2C9 substratının (S-varfarin) kararlı durumda 300 mg alpelisibin tekrarlanan dozları ile birlikte uygulanması, tek başına S-varfarin uygulamasına kıyasla S-varfarin maruziyetini EAA_{sonsuz} ve C_{maks} için sırasıyla ortalama %34 ve %19 oranında artırmıştır. Bu da alpelisibin zayıf bir CYP2C9 inhibitörü olduğunu göstermektedir.

Hassas CYP3A4 ve P-gp substratı everolimus ile yapılan bir ilaç-ilaç etkileşimi çalışmasında, ileri evre solid tümörleri olan hastalarda EAA %11.2 oranında artmıştır. CYP3A4 substratları ile ilaç etkileşimi sonucunda klinik olarak anlamlı bir değişiklik beklenmemektedir.

CYP3A4 indükleyicileri

Güçlü bir CYP3A4 indükleyicisi olan alpelisib ve rifampinin birlikte uygulandığı bir ilaç-ilaç etkileşim çalışmasında, alpelisib ve güçlü CYP3A4 indükleyicileri arasında klinik olarak anlamlı bir farmakokinetik etkileşim olduğunu doğrulamıştır (bkz. Bölüm 4.5).

Taşıyıcı tabanlı etkileşim

İn vitro verilere dayanarak, terapötik doz alan hastalarda renal organik anyon taşıyıcı OAT3'ün alpelisib (ve/veya onun metaboliti BZG791) tarafından inhibisyonu olasılık dışı bırakılamamaktadır.

Alpelisib, her yerde aynı anda eksprese edilen geri akış ileticilerine (P-gp, BCRP, MRP2, BSEP), karaciğer girişindeki çözünen taşıyıcı ileticilerine (OATP1B1, OATP1B3, OCT1) ve böbrekte çözünen taşıyıcı ileticilerine (OAT1, OAT2, MATE1, MATE2K) karşı sadece zayıf in vitro inhibisyon göstermiştir. Hem terapötik dozda hem de maksimum tolere edilen dozda bağlanmamış sistemik kararlı durum konsantrasyonları (veya karaciğer girişindeki konsantrasyonlar), deneysel olarak belirlenen bağlanmamış inhibisyon sabitlerinden veya IC₅₀'den önemli ölçüde düşük olduğundan, bu inhibisyon klinik öneme sahip olmayacaktır. Bağırsak lümenindeki yüksek alpelisib konsantrasyonları nedeniyle, bağırsak P-gp ve BCRP üzerindeki bir etki tamamen olasılık dışı bırakılamamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği

Normal böbrek fonksiyonu olan 117 hasta ($eGFR \geq 90$ ml/dak/ $1,73$ m²)/(CLcr ≥ 90 ml/dak), hafif böbrek yetmezliği ($eGFR$ 60 ila <90 ml/dak/ $1,73$ m²)/(CLcr 60 ila <90 ml/dak) olan 108 hasta ve orta derecede böbrek yetmezliği olan 45 hastanın ($eGFR$ 30 ila <60 ml/dak/ $1,73$ m²)) yer aldığı bir popülasyon farmakokinetik analizine dayanarak, hafif ve orta derecede böbrek yetmezliğinin alpelisib maruziyeti üzerinde hiçbir etkisi yoktur (bkz. Bölüm 4.2).

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda yapılan farmakokinetik bir çalışmaya dayanarak, orta ve şiddetli karaciğer yetmezliği alpelisib maruziyeti üzerinde ihmal edilebilir bir etkiye sahiptir (bkz. Bölüm 4.2). Alpelisib için ortalama maruziyet, şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda 1,26 kat artmıştır (GMR: C_{maks} için 1,00; EAA_{son} / EAA_{inf} için 1,26).

Normal karaciğer fonksiyonuna sahip 230 hasta, hafif karaciğer yetmezliği olan 41 hasta içeren ve orta derecede karaciğer yetmezliği olan hasta içermeyen bir popülasyon farmakokinetik analizine dayanarak, spesifik karaciğer yetmezliği çalışmasından elde edilen bulguları destekleyecek şekilde, hafif ve orta şiddette karaciğer yetmezliğinin alpelisib maruziyeti üzerinde herhangi bir etkisi görülmemiştir (bkz. bölüm 4.2).

Yaş, ağırlık ve cinsiyetin etkisi

Popülasyon farmakokinetik analizi, yaş, vücut ağırlığı veya cinsiyetin, alpelisibin sistemik maruziyeti üzerinde PİMREVA dozunda ayarlama gerektiren klinik olarak anlamlı bir etkisi olmadığını göstermiştir.

İrk/etnisite

Japon kanser hastalarında yapılan bir faz I çalışmasının popülasyon farmakokinetik analizleri ve farmakokinetik analizleri, etnik kökenin PİMREVA'nın sistemik maruziyeti üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi olmadığını göstermiştir.

Japon hastalar için tek ve çoklu günlük PİMREVA dozlarından sonra kompartman dışı farmakokinetik parametreler, Beyaz popülasyonda bildirilenlere çok benzer bulunmuştur.

Pediyatrik popülasyon

0-18 yaş arası çocuklarda PİMREVA'nın farmakokinetiği belirlenmemiştir. Veri bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon

Faz III çalışmada PİMREVA alan 284 hastanın (alpelisib artı fulvestrant kolunda) 117'si ≥ 65 yaş ve 34 hasta 75 ile 87 yaş aralığındadır. Bu hastalar ve genç hastalar arasında PİMREVA maruziyetinde genel bir fark gözlenmemiştir (bkz. Bölüm 4.2).

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Güvenlilik farmakolojisi ve tekrarlanan doz toksisitesi

Gözlenen alpelisib etkilerinin çoğunluğu, artmış kan basıncı riski ve hiperglisemi ile sonuçlanan glukoz homeostazi üzerindeki etki gibi, alpelisibin PI3K yolağının p110α spesifik inhibitörü olarak farmakolojik aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur. Kemik iliği ve lenfoid doku, pankreas ve her iki cinsiyetin bazı üreme organları, olumsuz etkiler için ana hedef organlardır. Kemik iliği ve lenfoid doku üzerindeki etkiler genellikle tedavinin kesilmesi ile geri dönüşlü olmuştur. Pankreas ve üreme organları üzerindeki etkiler tam olarak geri dönüşlü olmamış fakat geri dönüş eğilimi göstermiştir. Keşfedici sıçan çalışmalarında, deride enflamatuvar değişikliklere dair kanıtlar bulunmuştur.

Kardiyovasküler güvenlik farmakolojisi

Önerilen 300 mg/gün dozunda insanlardaki maruziyetten ~13 kat daha yüksek konsantrasyonlarda HERG kanallarının in vitro inhibisyonu (IC₅₀ 9,4 µM) gösterilmiştir. Köpeklerde önemli elektrofizyolojik etki görülmemiştir.

Karsinogenesis ve mutajenite

Herhangi bir karsinogenesis çalışması yapılmamıştır.

Alpelisib ile yapılan standart *in vitro* genotoksikite çalışmalarının sonuçları negatif olmuştur. Mikronükleus analizinin entegre edildiği bir tekrarlanan doz sıçan toksikite çalışmasında, alpelisib, önerilen insan dozu olan 300 mg'ın yaklaşık iki katı maruz kalma seviyelerinde (EAA) genotoksik değildir.

Üreme toksisitesi

Sıçanlarda ve tavşanlarda embriyo-fetal gelişim çalışmaları, organogenez sırasında alpelisibin oral yoldan uygulanmasının embriyotoksikite, fetotoksikite ve teratojenisiteye neden olduğunu göstermiştir. Sıçanlarda ve tavşanlarda, alpelisibe prenatal maruziyetin ardından implantasyon öncesi ve sonrası kayıp insidanslarında artış, fetal ağırlıklarda azalma ve fetal anormallik insidansında artış (genişlemiş beyin ventrikülü, kemik osifikasyonu ve iskelet malformasyonları) insanda önerilen en yüksek doz olan 300 mg'ın altındaki düzeylerde başladığı gözlenmiş olup bu sonuçlar klinik açıdan olası bir ilişkiye işaret etmektedir.

Tekrarlanan doz toksisitesi çalışmalarında, EAA bazında ilgili klinik dozlarda sıçanlarda vajinal veya uterus atrofisi ve östrus döngüsü varyasyonları, sıçanlarda ve köpeklerde prostat ve testis ağırlığında azalmalar ve köpeklerde prostat atrofisi gibi advers olaylar gözlenmiştir.

Erkek ve dişi sıçanlarda yapılan fertilité çalışmalarında fertilité üzerinde benzer etkiler gözlenmiştir. Dişilerde, önerilen insan dozu olan 300 mg'ın yaklaşık iki katı maruz kalma seviyelerinde (EAA), implantasyon bölgelerinin ve canlı embriyoların sayısında azalmaya yol açan implantasyon öncesi ve sonrası kayıplarda artış gözlenmiştir. Erkeklerde, sperm sayısı ve hareketlilik parametreleri dahil olmak üzere doğurganlık ve üreme performansı, önerilen 300 mg dozda insanlardaki tahmini maruziyetin (EAA) yaklaşık iki katı maruz kalma seviyelerinde etkilenmemiştir. Bununla birlikte, önerilen 300 mg'lık insan dozundaki veya altındaki maruz

kalma seviyelerinde (EAA), yardımcı bez ağırlıkları (seminal veziküller, prostat) azalmış ve mikroskopik olarak sırasıyla prostat ve seminal veziküllerde atrofi ve/veya azalmış sekresyon ile ilişkilendirilmiştir.

Fototoksisite

Fare Balb/c 3T3 fibroblast hücre hattı üzerinde gerçekleştirilen bir in vitro fototoksisite testi, alpelisib için ilgili bir fototoksisite potansiyelini tanımlamamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği

Mikrokristalin selüloz
Mannitol
Sodyum nişasta glikolat
Hipromelloz
Magnezyum stearat

Film kaplama

Hipromelloz
Demir oksit, siyah (E 172)
Demir oksit, kırmızı (E 172)
Titanyum dioksit (E 171)
Makrogol
Talk

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Nemden korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

28 veya 56 film kaplı tablet içeren PVC/PCTFE/Alu blisterler

28 film kaplı tablet (14 adet 50 mg film kaplı tablet ve 14 adet 200 mg film kaplı tablet) veya 56 film kaplı tablet (28 adet 50 mg film kaplı tablet ve 28 adet 200 mg film kaplı tablet) içeren ambalajlar

Ürün, 250 mg günlük dozu karşılamak için bir adet 200 mg ve bir adet 50 mg film kaplı tabletin aynı anda alınmasını gerektirmektedir. Bu sebeple aynı kutu içerisinde 200 mg ve 50 mg film kaplı tabletler bulunmaktadır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Farmanova Sağlık Hizmetleri Limited Şirketi
Barbaros Mahallesi, Mor Sümbül Sokak
Nidakule, No:7/3f, İç Kapı No:27
Ataşehir / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2021/551

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

25.12.2021

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ