

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию о безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Пикрэй, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Пикрэй, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Пикрэй, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**2.1 Общая характеристика**

Алпелисиб - это ингибитор фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), специфично подавляющий PI3Kальфа.

2.2 Качественный и количественный состав

Действующее вещество: алпелисиб.

Пикрэй, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 50 мг алпелисиба.

Пикрэй, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 150 мг алпелисиба.

Пикрэй, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 200 мг алпелисиба.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Пикрэй, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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.

Пикрэй, 150 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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.

Пикрэй, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 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.

4.2 Режим дозирования и способ применения

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

Режим дозирования

Рекомендуемая доза препарата Пикрэй составляет 300 мг 1 раз в сутки сразу после еды.

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 1 раз в месяц. Следует ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению фулвестранта.

Лечение следует продолжать до тех пор, пока сохраняется клинический эффект, или до возникновения непереносимых токсических явлений.

Коррекция дозы

При возникновении тяжелых или непереносимых нежелательных лекарственных реакций (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, 4 и 5 представлены рекомендации по временному прерыванию терапии, снижению дозы или полному прекращению терапии препаратом Пикрэй в зависимости от НЛР.

Гипергликемия

Следует рассмотреть вопрос о консультации с медицинским работником, имеющим опыт коррекции гипергликемии, а также об изменении образа жизни в соответствии с местными рекомендациями, в том числе следует рекомендовать/усилить физическую активность и изменить рацион питания (например, употреблять пищу в меньшем количестве и с большей частотой, употреблять пищу с низким содержанием легкоусвояемых углеводов, высоким содержанием клетчатки, вместо одного обильного приема пищи следует принимать пищу, сбалансированную по макроэлементам, в количестве трех приемов и, при необходимости, двух небольших перекусов).

Показано, что профилактический прием метформина снижает частоту развития и тяжесть гипергликемии, если прием метформина начат за 7 дней до начала терапии препаратом Пикрэй, а доза метформина оттитрована до максимально переносимой (см. разделы 4.4, 4.8).

Перед началом лечения препаратом Пикрэй пациентам с высоким риском развития гипергликемии следует тщательно контролировать уровень глюкозы натощак (см. раздел 4.4).

Таблица 2. Коррекция дозы и ведение пациентов с гипергликемией¹

Уровень глюкозы натощак (ГН) ²	Рекомендации
Коррекция дозы и ведение пациентов должно основываться только на значениях уровня глюкозы натощак (в плазме/крови)	
>верхней границы нормы (ВГН) – 160 мг/дл или >ВГН – 8,9 ммоль/л	Коррекция дозы препарата Пикрэй не требуется. Следует начать терапию гипогликемическими лекарственными препаратами или увеличить их дозы. ²
>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 ГН не снижается до ≤160 мг/дл или 8,9 ммоль/л в течение 21 дня при проведении соответствующей адекватной терапии гипогликемическими препаратами внутрь ^{2,3} , дозу препарата Пикрэй следует снизить на один

Уровень глюкозы натощак (ГН) ²	Рекомендации
	уровень и в дальнейшем следовать рекомендациям специалиста в зависимости от значений ГН.
>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, в соответствии с клиническими показаниями. Провести внутривенную регидратационную терапию и назначить соответствующее лечение (например, по поводу нарушения электролитного баланса/кетоацидоза/гиперосмолярности). При снижении ГН 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 ГН не снижается до ≤ 160 мг/дл или 8,9 ммоль/л, рекомендуется консультация специалиста, имеющего опыт лечения гипергликемии. Если ГН не снижается до ≤ 160 мг/дл или 8,9 ммоль/л в течение 21 дня применения гипогликемических лекарственных препаратов^{2,3}, лечение препаратом Пикрэй следует окончательно отменить.
>500 мг/дл или >27,8 ммоль/л	Временно прервать терапию препаратом Пикрэй. Начать или усилить применение гипогликемических лекарственных препаратов^{2,3}, проводить внутривенную регидратационную терапию и назначить соответствующее

Уровень глюкозы натощак (ГН) ²	Рекомендации
	лечение (например, по поводу нарушения электролитного баланса/кетоацидоза/гиперосмолярности), провести повторное определение через 24 часа и далее при наличии клинических показаний. Если ГН снижается до ≤ 500 мг/дл или до $\leq 27,8$ ммоль/л, следуйте рекомендациям, относящимся к конкретным значениям ГН для < 500 мг/дл. При подтверждении уровня ГН > 500 мг/дл или $> 27,8$ ммоль/л, следует окончательно прекратить терапию препаратом Пикрэй.
¹ Уровни глюкозы натощак 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, ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа 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 4.4). 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.	

К факторам риска развития гипергликемии на фоне терапии препаратом Пикрэй относится наличие преддиабета или диабета в исходный период, индекс массы тела ≥ 30 , возраст ≥ 75 лет. У 74,7% пациентов с гипергликемией любой степени, а также у 86,2% пациентов с гипергликемией 3 и 4 степени, имелись вышеуказанные факторы риска (см. раздел 4.4).

Сыпь

В начале приема препарата Пикрэй рекомендуется рассмотреть возможность назначения пероральных блокаторов H₁-гистаминовых рецепторов для профилактики сыпи.

Блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов также рекомендованы для купирования симптомов сыпи.

При первых симптомах сыпи необходимо начать применение наружных кортикостероидов. Системные кортикостероиды следует применять при сыпи от умеренной до тяжелой степени тяжести.

В зависимости от степени тяжести сыпи может потребоваться временное прерывание терапии, снижение дозы или полное прекращение терапии препаратом Пикрэй, как описано в Таблице 3 (см. раздел 4.8).

Таблица 3. Коррекция дозы и ведение пациентов с сыпью¹

Степень	Рекомендация
Все степени	Всегда следует рассматривать вопрос о консультации дерматолога.
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. Если выраженность сыпи не снижается в течение 28 дней после начала адекватного лечения, добавить системные ГКС в низкой дозе.
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 системными ГКС в низких дозах. Если выраженность сыпи уменьшилась до степени ≤ 1 в течение 10 дней, терапию системными ГКС можно отменить.

Степень	Рекомендация
Степень 3 (например, тяжелая сыпь при отсутствии ответа на лекарственную терапию) (активное токсическое поражение >30% BSA)	Временно прервать терапию препаратом Пикрэй, пока выраженность сыпи не уменьшится до степени ≤ 1 . Начать или усилить терапию ГКС местного/системного применения и блокаторами H ₁ -гистаминовых рецепторов. При снижении выраженности сыпи до степени ≤ 1 возобновить терапию препаратом Пикрэй в дозе на один уровень ниже.
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)	Окончательно прекратить терапию препаратом Пикрэй.
¹ Оценка на основе СТСАЕ версии 5.0	

Диарея или колит

Таблица 4. Коррекция дозы и ведение пациентов с диареей или колитом¹

Степень ¹	Рекомендация
Степень 1	Коррекция дозы препарата Пикрэй не требуется. Начать соответствующее медикаментозное лечение и наблюдение по клиническим показаниям.
Степень 2	Временно прервать терапию препаратом Пикрэй. Начать или усилить соответствующее медикаментозное лечение и наблюдение по клиническим показаниям.

	Если выраженность симптомов уменьшилась до степени ≤ 1, возобновить терапию препаратом Пикрэй в той же дозе. В случае рецидива степени ≥ 2 временно прервать терапию препаратом Пикрэй до тех пор, пока выраженность симптома не уменьшится до степени ≤ 1, затем возобновить терапию препаратом Пикрэй в дозе на один уровень ниже².
Степень 3	Временно прервать терапию препаратом Пикрэй. Начать или усилить соответствующее медикаментозное лечение и наблюдение по клиническим показаниям. Если выраженность симптомов уменьшилась до степени ≤ 1, возобновить терапию препаратом Пикрэй в дозе на один уровень ниже^{2,3}.
Степень 4	Окончательно прекратить терапию препаратом Пикрэй ³ .
¹ Оценка степени выраженности согласно СТСАЕ версии 5.0. ² В случае колита степени 2 и 3 рассмотреть вопрос о дополнительной терапии, например, глюкокортикостероидами. ³ В случае диареи степени 3 и 4 ведение пациентов должно осуществляться в соответствии с местными стандартами лечения, включающими мониторинг электролитов, введение противорвотных и противодиарейных препаратов и/или инфузионную терапию и заместительную инфузию растворов электролитов, с учетом клинических показаний.	

Другие варианты токсических реакций

Таблица 5. Коррекция дозы и ведение пациентов с другими токсическими реакциями (за исключением гипергликемии, сыпи, диареи или колита)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 на один уровень ниже ² .
Степень 4	Окончательно прекратить терапию препаратом Пикрэй.

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

Пациенты 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.

Пациенты 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.

Пациенты пожилого возраста

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

Дети

Эффективность и безопасность препарата Пикрэй у детей в возрасте до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь, сразу после еды.

Пациенты должны принимать препарат Пикрэй примерно в одно и тоже 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).

4.3 Противопоказания

Гиперчувствительность к алпелисибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

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 4.8). 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, сообщалось о тяжелых кожных реакциях. В клиническом исследовании III фазы были описаны синдром Стивенса-Джонсона и многоформная экссудативная эритема в 0,4% и 1,1% случаев, соответственно. В пострегистрационном периоде применения сообщалось о лекарственных реакциях,

сопровождающихся эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром) (см. раздел 4.8).

У пациентов с тяжелыми кожными реакциями 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 тяжелых кожных реакций терапию препаратом Пикрэй следует окончательно прекратить.

Не следует возобновлять терапию препаратом Пикрэй у пациентов с тяжелыми кожными реакциями, возникшими вследствие применения препарата Пикрэй. Если вышеуказанные тяжелые кожные реакции не были подтверждены, возможно прерывание терапии, снижение дозы или прекращение терапии (см. раздел 4.2).

Гипергликемия

Тяжелая гипергликемия, в некоторых случаях сопровождающаяся гипергликемическим гиперосмолярным некетотическим синдромом (ГГНКС) или кетоацидозом, наблюдалась у пациентов, получавших лечение препаратом Пикрэй. О некоторых случаях кетоацидоза с летальным исходом сообщалось в пострегистрационном периоде.

Гипергликемия была описана у 64,8% пациентов, получавших препарат Пикрэй. Имеются данные о развитии гипергликемии 2 степени (уровень глюкозы в плазме натощак (ГПН) 160 - 250 мг/дл), 3 степени (ГПН >250 - 500 мг/дл) или 4 (ГПН >500 мг/дл) у 15,8%, 33,1% и 3,9% пациентов, соответственно, в клиническом исследовании III фазы.

В клиническом исследовании III фазы пациентам с сахарным диабетом в анамнезе требовалась более интенсивная гипогликемическая терапия во время лечения препаратом Пикрэй; поэтому данным пациентам требуется наблюдение и, возможно, усиленная гипогликемическая терапия.

Пациенты с ненадлежащим гликемическим контролем могут подвергаться более высокому риску развития тяжелой гипергликемии и связанных с ней осложнений. Пациенты с факторами риска гипергликемии, такими как ожирение (ИМТ ≥ 30), повышенный уровень

ГПН или HbA1c (гликированный гемоглобин) на уровне или выше верхней границы нормы или пациенты в возрасте ≥ 75 лет, подвержены более высокому риску развития тяжелой гипергликемии. Рекомендуемый график мониторинга уровня глюкозы натощак приведен в таблице 6.

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

Таблица 6. График мониторинга уровня глюкозы натощак

	Рекомендуемый график мониторинга уровней глюкозы натощак и HbA1c у всех пациентов, получающих препарат Пикрэй	Рекомендуемый график мониторинга уровней глюкозы натощак и HbA1c у пациентов с сахарным диабетом, преддиабетом, ИМТ ≥ 30 и пациентов в возрасте ≥ 75 лет, получающих препарат Пикрэй
При скрининге, до начала лечения препаратом Пикрэй	Определяют уровень ГПН, уровень HbA1c и оптимизируют уровень глюкозы в крови пациента.	
После начала лечения препаратом Пикрэй	Определяют уровень глюкозы натощак на 1, 2, 4, 6 и 8 неделях после начала лечения и далее ежемесячно	
	Режим регулярного мониторинга / самостоятельного мониторинга уровня глюкозы натощак определяет лечащий врач*. В первые 4 недели, и в особенности в первые 2 недели после начала приема препарата Пикрэй, мониторинг проводят чаще.	Режим регулярного мониторинга / самостоятельного мониторинга уровня глюкозы натощак определяет лечащий врач*. Мониторинг проводят в первые 2 недели после начала приема препарата Пикрэй, а затем продолжают осуществлять мониторинг настолько часто, насколько необходимо для купирования гипергликемии.
	Осуществляют мониторинг HbA1c по прошествии 4 недель лечения и затем каждые 3 месяца.	
При развитии гипергликемии после начала лечения препаратом Пикрэй	Осуществляют регулярный мониторинг уровня глюкозы натощак в соответствии с местными стандартами оказания медицинской помощи и как минимум до тех пор, пока уровень глюкозы натощак не снизится до нормальных значений.	
	Во время лечения гипогликемическими препаратами продолжают мониторинг уровня глюкозы натощак не менее 1 раза в неделю в течение 8 недель, а затем - 1 раз в 2 недели; мониторинг уровня	

	глюкозы осуществляют в соответствии с инструкциями врача, имеющего опыт лечения гипергликемии.
* Мониторинг уровня глюкозы всегда необходимо проводить в соответствии с рекомендациями врача и по клиническим показаниям.	

Из 190 пациентов с гипергликемией 87,4% (166/190) получали гипогликемическую терапию и 75,8% (144/190) пациентов получали метформин в качестве монотерапии или в комбинации с другими гипогликемическими препаратами (например, инсулин, ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (DPP-4), ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (НГЛТ2) и препараты сульфонилмочевины).

Пероральная гипогликемическая терапия проводилась у 154 пациентов, из которых 17 (11%) прекратили лечение вследствие гипергликемии. Сопутствующая терапия инсулином проводилась у 54 пациентов, из которых 13 (24,1%) прекратили лечение вследствие гипергликемии.

Из 162 пациентов с гипергликемией степени ≥ 2 у 155 пациентов степень выраженности симптомов уменьшилась по крайней мере на 1, медиана времени до улучшения, считая от даты первого эпизода, составила 8 дней (95% ДИ: от 8 до 10 дней).

Среди пациентов с повышенным уровнем ГПН, которые продолжали получать фулвестрант после отмены препарата Пикрэй (n=58), у 98,3% (n=57) значение ГПН вернулось к исходному уровню.

Безопасность терапии препаратом Пикрэй у пациентов с сахарным диабетом I типа и неконтролируемым сахарным диабетом II типа не установлена, так как данные пациенты были исключены из клинического исследования III фазы. Пациенты с сахарным диабетом II типа в анамнезе были включены. Пациентам с сахарным диабетом в анамнезе необходимо более тщательное наблюдение, так как им может потребоваться более интенсивная гипогликемическая терапия.

Показано, что профилактический прием метформина снижает частоту развития и тяжесть гипергликемии, если прием метформина начат за 7 дней до начала терапии препаратом Пикрэй (см. разделы 4.2, 4.8).

В зависимости от степени тяжести гипергликемии может потребоваться прерывание, снижение дозы или окончательное прекращение применения препарата Пикрэй, как описано в таблице 2 (см. раздел 4.2).

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 или колит

В клинических исследованиях во время терапии препаратом Пикрэй отмечались случаи тяжелой диареи и ее клинические последствия, такие как обезвоживание и острое поражение почек. В клиническом исследовании III фазы диарея степени 2 и 3 была отмечена у 18,3% и 6,7% пациентов соответственно. Диареи степени 4 отмечено не было. Для пациентов с диареей степени 2 или 3 медиана времени до начала диареи составила 46 дней (диапазон: от 1 до 442 дней).

В пострегистрационном периоде у пациентов, получавших препарат Пикрэй, отмечались случаи колита (см. раздел 4.8).

В клиническом исследовании III фазы уменьшение дозы препарата Пикрэй потребовалось 6% пациентов, у 2,8% пациентов препарат по причине диареи был окончательно отменен. Следует контролировать состояние пациентов на предмет диареи и дополнительных симптомов колита, таких как боль в животе, слизь или кровь в кале. В зависимости от тяжести диареи или колита, может потребоваться временная отмена препарата Пикрэй, уменьшение его дозы или его окончательная отмена.

Пациентов следует предупреждать, что в случае возникновения диареи или дополнительных симптомов колита на фоне терапии препаратом Пикрэй, необходимо сообщить об этом врачу. Ведение пациентов следует осуществлять с мониторингом

электролитов, введения противорвотных и антидиарейных препаратов и (или) инфузионной терапии и заместительной инфузии растворов электролитов. В случае возникновения колита рассмотреть возможность дополнительной терапии, например, глюкокортикостероидами.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Лекарственные препараты, способные повышать концентрацию алпелисиба в плазме крови

Ингибиторы BCRP

Алпелисиб является субстратом для BCRP (белок резистентности рака молочной железы) *in vitro*. BCRP участвует в выведении через гепатобилиарный путь и кишечной секреции алпелисиба, поэтому ингибирование BCRP в печени и кишечнике в ходе выведения может привести к повышению системного воздействия алпелисиба. В связи с этим при одновременном приеме алпелисиба с ингибиторами BCRP (например, элтромбопагом, лапатинибом, пантопразолом) следует соблюдать осторожность и контролировать состояние пациента на предмет токсических реакций.

Лекарственные препараты, способные снижать концентрацию алпелисиба в плазме крови

Препараты, понижающие кислотность

Совместное применение антагониста H_2 -рецептора гистамина ранитидина и однократной дозы 300 мг алпелисиба перорально приводило к небольшому снижению биодоступности алпелисиба и снижению общего воздействия алпелисиба. В присутствии низкожировой низкокалорийной (НЖНК) пищи и ранитидина площадь под кривой «концентрация-время» (AUC_{inf}) снижалась в среднем на 21%, а максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) - на 36%. В условиях приема алпелисиба натощак влияние было более выраженным: при сопутствующем введении ранитидина наблюдалось снижение AUC_{inf} и C_{max} на 30% и 51% соответственно по сравнению с приемом препарата натощак без введения ранитидина. Популяционный фармакокинетический анализ не выявил значимого влияния совместного применения алпелисиба с препаратами, снижающими кислотность (включая ингибиторы протонной помпы, антагонисты H_2 -рецепторов и антациды), на фармакокинетику алпелисиба. Таким образом, алпелисиб можно принимать совместно с препаратами,

снижающими кислотность, при условии, что алпелисиб принимается сразу после еды (см. раздел 4.2).

Индукторы изофермента CYP3A4

У здоровых взрослых испытуемых ($N = 25$), однократно получавших внутрь алпелисиб в дозе 300 мг в день 8 на фоне применения рифампицина (сильного индуктора CYP3A4) в дозе 600 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней, $C_{\max}$ алпелисиба снижалась на 38%, а AUC — на 57%. В случае применения алпелисиба в дозе 300 мг/сут со дня 8 по день 15 на фоне применения рифампицина в дозе 600 мг 1 раз в сутки в течение 15 дней $C_{\max}$ алпелисиба в стационарном состоянии снижалась на 59%, а AUC — на 74%.

Одновременное применение сильного индуктора CYP3A4 уменьшает площадь под фармакокинетической кривой (AUC) алпелисиба, что может снижать эффективность алпелисиба. Следует избегать одновременного применения алпелисиба с сильными индукторами CYP3A4 (например, апалутамидом, карбамазепином, энзалутамидом, митотаном, фенитоином, рифампицином, зверобоем продырявленным). Следует рассмотреть вопрос о применении в качестве сопутствующих препаратов других лекарственных средств, у которых способность к индукции изофермента CYP3A4 отсутствует или минимальна.

Лекарственные препараты, концентрация которых в плазме крови может измениться под влиянием алпелисиба

Субстраты CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2B6

При совместном применении препарата Пикрэй с субстратами CYP3A4 (например, эверолимусом, мидазоламом), субстратами CYP2C8 (например, репаглинидом), субстратами CYP2C9 (например, варфарином), субстратами CYP2C19 (например, омепразолом) и субстратами CYP2B6 (например, бупропионом, эфавирензом) коррекции дозы не требуется (см. раздел 5.2).

Лекарственные препараты, являющиеся субстратами транспортеров

Оценки *in vitro* показали, что алпелисиб (и/или его метаболит BZG791) имеет потенциал ингибировать активность транспортеров лекарственных средств OAT3, а также BCRP и гликопротеин-P в кишечнике. Алпелисиб следует применять с осторожностью в комбинации с чувствительными субстратами данных транспортеров, имеющими узкий

терапевтический индекс, поскольку алпелисиб может увеличивать системное воздействие данных субстратов.

Гормональные контрацептивы

Клинических исследований по оценке потенциальных лекарственных взаимодействий между алпелисибом и гормональными контрацептивами не проводилось.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

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

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

У женщин с детородным потенциалом до начала лечения препаратом Пикрэй необходимо провести тест для исключения беременности.

Женщины с детородным потенциалом должны быть проинформированы, что исследования на животных и механизм действия показали, что алпелисиб может быть вреден для развивающегося плода. Исследования эмбриофетального развития крыс и кроликов показали, что пероральное применение алпелисиба в процессе органогенеза вызывало эмбриотоксичность, фетотоксичность и тератогенность (см. раздел 5.3).

В случае, если препарат Пикрэй принимают женщины с детородным потенциалом, они должны пользоваться эффективными методами контрацепции (например, двойным барьерным методом) при приеме препарата Пикрэй и в течение как минимум 1 недели после завершения терапии препаратом Пикрэй.

Пациентам мужского пола, партнерши которых беременны, возможно беременны или могут забеременеть, необходимо использовать презервативы во время полового акта и другие эффективные методы контрацепции при приеме препарата Пикрэй и в течение как минимум 1 недели после завершения терапии препаратом Пикрэй.

Беременность

Препарат Пикрэй не показан женщинам, которые беременны или могут быть беременны, и они не должны принимать данный лекарственный препарат (см. раздел 4.1).

Данные о применении алпелисиба у беременных женщин отсутствуют. Исследования на животных показали наличие репродуктивной токсичности (см. раздел 5.3). Применение

препарата Пикрэй противопоказано во время беременности и у женщин с сохраненной репродуктивной функцией, не пользующихся средствами контрацепции (см. раздел 4.3).

У женщин с детородным потенциалом необходимо подтвердить статус беременности перед началом применения препарата Пикрэй.

Лактация

Неизвестно, проникает ли алпелисиб в грудное молоко человека или животных. В связи с возможным развитием серьезных нежелательных реакций у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, женщинам рекомендуется не кормить грудью во время лечения препаратом Пикрэй и в течение как минимум 1 недели после завершения терапии препаратом Пикрэй (см. раздел 4.3).

Фертильность

Данные о влиянии алпелисиба на фертильность отсутствуют. Данные исследований токсичности при многократном применении на животных свидетельствуют о том, что алпелисиб может приводить к нарушению фертильности у мужчин и женщин с репродуктивным потенциалом (см. раздел 5.3).

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Пикрэй оказывает слабое влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Пациентам следует проявлять осторожность при управлении транспортными средствами и работе с механизмами, если они испытывают усталость или нечеткость зрения во время лечения (см. раздел 4.8).

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Информация по безопасности исследования SOLAR-1

Общая оценка профиля безопасности препарата Пикрэй основана на данных клинического исследования III фазы с участием 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 4,6% 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 гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), тошнота, повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышенная утомляемость, снижение уровня гемоглобина, повышение активности липазы, пониженный аппетит, стоматит, рвота, снижение массы тела, гипокальциемия, гипогликемия, увеличенное активированное частичное тромбопластиновое время (аЧТВ) и алопеция.

Информация по безопасности из исследования METALLICA

Дополнительная оценка развития гипергликемии была проведена в ходе многоцентрового открытого несравнительного когортного исследования II фазы, в котором изучался профилактический прием метформина для предотвращения индуцированной алпелисибом гипергликемии 3 и 4 степени у пациентов с HR-положительным, HER2-отрицательным распространенным раком молочной железы с мутацией гена PIK3CA.

В исследовании II фазы прием метформина совместно с эндокринной терапией (фулвестрант, летрозол или эксеместан) у взрослых пациентов с прогрессированием заболевания на фоне терапии ингибиторами ароматазы (≤ 2 предыдущих эндокринных режимов терапии и ≤ 1 предыдущего режима химиотерапии для распространенного рака молочной железы) начинали за 7 дней до начала лечения препаратом Пикрэй.

68 пациентов были распределены в две когорты: 48 пациентов с нормальным гликемическим статусом (ГПН <100 мг/дл ($<5,6$ ммоль/л) и HbA1c $<5,7\%$) – когорта А, 20 пациентов с нарушением гликемического статуса (ГПН 100-140 мг/дл (5,6-7,8 ммоль/л) или HbA1c 5,7-6,4%) – когорта Б. Большинство пациентов (63/68, 92,6% (45 из когорты А, 18 из когорты Б)) в качестве эндокринной терапии во время исследования применяли фулвестрант.

Прием метформина начинали за 7 дней до начала терапии препаратом Пикрэй следующим образом: метформин в дозировке 500 мг дважды в день с 1 по 3 день, с последующим увеличением дозировки до 1000 мг дважды в день в случае переносимости.

Наиболее часто встречающимися НЛР (сообщались у $\geq 30\%$ пациентов) в исследовании были диарея (67,6%), тошнота (67,6%), усталость (45,6%), гипергликемия (44,1%), сыпь (38,2%) и рвота (33,8%). Наиболее частыми НЛР 3 и 4 степени (сообщались у $\geq 5\%$ пациентов) были сыпь (16,2%), диарея (13,2%) и гипергликемия (5,9%).

Частота развития диареи, наблюдавшаяся в исследовании, могла быть связана с НЛР со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), характерными как для метформина, так и для препарата Пикрэй в начале терапии. Большинство случаев диареи были 1-2 степени. Рекомендации по ведению пациентов с диареей приведены в разделе 4.4.

Табличное резюме нежелательных реакций

НЛР в клинических исследованиях III фазы (Таблица 7) сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA, перечислены в порядке уменьшения частоты встречаемости.

Частота встречаемости оценивалась следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). В пределах каждой категории НЛР распределены в порядке уменьшения частоты встречаемости.

Таблица 7. НЛР, зарегистрированные в клиническом исследовании III фазы и в пострегистрационном периоде

Нежелательная лекарственная реакция	Любая степень тяжести (%)		3-я или 4-я степень (%)
Инфекции и инвазии			
Инфекция мочевыводящих путей ¹	Очень часто	29 (10,2)	2 (0,7)*
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			
Анемия	Очень часто	125 (44,0)	14 (4,9)*
Снижение числа лимфоцитов	Очень часто	157 (55,3)	26 (9,2)
Снижение числа тромбоцитов	Очень часто	43 (15,1)	4 (1,4)*
Нарушения со стороны иммунной системы			
Гиперчувствительность ²	Часто	11 (3,9)	2 (0,7)*
Нарушения метаболизма и питания			
Повышение уровня глюкозы в плазме	Очень часто	225 (79,2)	111 (39,1)
Снижение уровня глюкозы в плазме крови	Очень часто	76 (26,8)	1 (0,4)
Снижение аппетита	Очень часто	102 (35,9)	2 (0,7)*
Гипокалиемия	Очень часто	42 (14,8)	18 (6,3)
Гипокальциемия	Очень часто	79 (27,8)	6 (2,1)
Снижение уровня магния	Очень часто	34 (12,0)	1 (0,4)
Обезвоживание	Часто	10 (3,5)	1 (0,4)*
Кетоацидоз ³	Нечасто	2 (0,7)	2 (0,7)
Психические нарушения			
Бессонница	Часто	22 (7,7)	
Нарушения со стороны нервной системы			
Головная боль	Очень часто	55 (19,4)	2 (0,7)*

Дисгевзия ⁴	Очень часто	44 (15,5)	1 (0,4)*
Нарушения со стороны органа зрения			
Нечеткое зрение	Часто	15 (5,3)	1 (0,4)*
Сухость глаз	Часто	10 (3,5)	
Нарушения со стороны сосудов			
Артериальная гипертензия	Часто	27 (9,5)	13 (4,6)
Лимфатический отек	Часто	16 (5,6)	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения			
Пневмонит ⁵	Часто	5 (1,8)	1 (0,4)*
Желудочно-кишечные нарушения			
Диарея	Очень часто	169 (59,5)	20 (7,0)*
Тошнота	Очень часто	133 (46,8)	8 (2,8)*
Стоматит ⁶	Очень часто	86 (30,3)	7 (2,5)*
Рвота	Очень часто	81 (28,5)	2 (0,7)*
Боль в животе	Очень часто	50 (17,6)	4 (1,4)*
Расстройство пищеварения	Очень часто	33 (11,6)	
Зубная боль	Часто	13 (4,6)	1 (0,4)*
Гингивит	Часто	11 (3,9)	1 (0,4)*
Болезненность десен	Часто	9 (3,2)	
Хейлит	Часто	8 (2,8)	
Панкреатит	Нечасто	1 (0,4)	1 (0,4)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			
Сыпь ⁷	Очень часто	147 (51,8)	55 (19,4)*
Алопеция	Очень часто	58 (20,4)	
Зуд	Очень часто	53 (18,7)	2 (0,7)*
Сухость кожи ⁸	Очень часто	53 (18,7)	1 (0,4)*
Эритема ⁹	Часто	18 (6,3)	2 (0,7)*
Дерматит ¹⁰	Часто	10 (3,5)	2 (0,7)*
Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии	Часто	5 (1,8)	

Многоформная эритема	Часто	3 (1,1)	2 (0,7)*
Синдром Стивенса-Джонсона	Нечасто	1 (0,4)	1 (0,4)*
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани			
Мышечные спазмы	Часто	22 (7,7)	
Миалгия	Часто	19 (6,7)	1 (0,4)*
Остеонекроз челюсти	Часто	16 (5,6)	5 (1,8)*
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			
Острое поражение почек	Часто	16 (5,6)	5 (1,8)
Общие нарушения и реакции в месте введения			
Усталость ¹¹	Очень часто	123 (43,3)	16 (5,6)*
Воспаление слизистых оболочек	Очень часто	56 (19,7)	6 (2,1)*
Периферический отек	Очень часто	47 (16,5)	
Повышение температуры тела	Очень часто	45 (15,8)	2 (0,7)
Сухость слизистых оболочек ¹²	Очень часто	36 (12,7)	1 (0,4)
Отек ¹³	Часто	18 (6,3)	
Лабораторные и инструментальные исследования			
Снижение массы тела	Очень часто	79 (27,8)	15 (5,3)*
Повышение уровня креатинина в крови	Очень часто	192 (67,6)	8 (2,8)*
Повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы	Очень часто	151 (53,2)	34 (12,0)
Повышение уровня аланинаминотрансферазы	Очень часто	125 (44,0)	12 (4,2)*
Повышение уровня липазы	Очень часто	121 (42,6)	20 (7,0)
Увеличение активированного частичного тромбопластинового времени (аЧТВ)	Очень часто	63 (22,2)	2 (0,7)
Снижение уровня альбумина	Очень часто	41 (14,4)	1 (0,4)
Повышение уровня гликозилированного гемоглобина	Часто	8 (2,8)	0
* НЛР 4-й степени зарегистрировано не было.			

1	Инфекция мочевыводящих путей: также включает единичный случай уросепсиса.
2	Гиперчувствительность: также включает аллергический дерматит.
3	Кетоацидоз: также включает диабетический кетоацидоз (см. раздел 4.4).
4	Дисгевзия: также включает агевзию и гипогевзию.
5	Пневмонит: также включает интерстициальную болезнь легких.
6	Стоматит: также включает афтозные язвы и язвенный стоматит.
7	Сыпь: также включает макулопапулезную сыпь, макулярную сыпь, генерализованную сыпь, папулезную сыпь и зудящую сыпь.
8	Сухость кожи: также включает трещины кожи, ксероз и ксеродерму.
9	Эритема: также включает генерализованную эритему.
10	Дерматит: также включает акнеформный дерматит.
11	Усталость: также включает астению.
12	Сухость слизистых оболочек: также включает сухость во рту и вульвовагинальную сухость.
13	Отек: также включает опухание лица, отек лица и отечность век.

НЛР по результатам спонтанных сообщений и из литературных источников (частота неизвестна)

Следующие НЛР были получены в пострегистрационном периоде применения препарата Пикрэй по результатам спонтанных сообщений и из литературных источников. Поскольку сообщения об этих реакциях поступают добровольно от популяции неопределенного размера, не всегда можно достоверно оценить их частоту, поэтому категория частоты неизвестна.

Таблица 8. НЛР по результатам спонтанных сообщений и из литературных источников (частота неизвестна)

Нарушения со стороны органа зрения
Увеит
Желудочно-кишечные нарушения
Колит
Нарушения метаболизма и питания
Гипергликемический гиперосмолярный некетотический синдром (ГГНКС)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей
Ангioneвротический отек, лекарственная реакция, сопровождающаяся эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром)

Описание отдельных НЛР

Гипергликемия

Гипергликемия (ГПН >160 мг/дл) была зарегистрирована у 190 (66,9%) пациентов; гипергликемия 2-й (ГПН 160-250 мг/дл), 3-й (ГПН >250-500 мг/дл) и 4-й степени (ГПН >500 мг/дл) была зарегистрирована у 16,2%, 33,8% и 4,6 % пациентов соответственно. На основании исходных значений уровня ГПН и HbA1c у 56% пациентов был отмечен преддиабет (ГПН >100-126 мг/дл (5,6-6,9 ммоль/л) и (или) HbA1c 5,7-6,4%), а у 4,2% пациентов – сахарный диабет (ГПН $\geq$ 126 мг/дл ($\geq$ 7,0 ммоль/л) и (или) HbA1c $\geq$ 6,5%). У 78,4% пациентов с преддиабетом на исходном уровне наблюдалось развитие гипергликемии (любой степени) на фоне лечения алпелисибом. Среди всех пациентов с гипергликемией $\geq$ 2-й степени (ГПН $\geq$ 160 мг/дл) медиана времени до первого появления составляла 15 дней (диапазон: от 5 до 900 дней) (по результатам лабораторных исследований). Медиана продолжительности гипергликемии $\geq$ 2-й степени составляла 10 дней (95% ДИ: 8-13 дней). Медиана времени до улучшения (как минимум на одну степень относительно первого эпизода) у пациентов с гипергликемией $\geq$ 2-й степени составляла 8 дней (95% ДИ: 8–10 дней). У всех пациентов, которые продолжили лечение фулвестрантом после окончательного прекращения препарата Пикрэй, уровень ГПН вернулся к исходному (в норму).

Для купирования гипергликемии применялись гипогликемические препараты (см. раздел 4.4).

В клиническом исследовании II фазы (METALLICA) первичной целью являлась оценка частоты развития случаев гипергликемии 3 и 4 степени (определяли по уровню глюкозы натощак и на основании сообщаемых НЛР) в первых двух циклах терапии препаратом Пикрэй у пациентов, получавших метформин в качестве профилактики.

Исследование достигло первичной цели со следующим результатом: у 2,1% (1/48; 95% ДИ: 0,5, 11,1; $p < 0,001$) пациентов из когорты А и у 15,0% (3/20; 95% ДИ: 5,6, 37,8; $p = 0,016$) пациентов из когорты Б развилась гипергликемия 3 или 4 степени во время первых двух циклов терапии препаратом Пикрэй в комбинации с эндокринной терапией (фулвестрант, летрозол или эксеместан).

У пациентов, получавших препарат Пикрэй совместно с фулвестрантом, частота развития гипергликемии 3-4 степени составила 2,2% (1/45) и 16,7% (3/18) в когортах А и Б,

соответственно. Не сообщалось о дополнительных случаях развития гипергликемии 3-4 степени после первых двух циклов терапии препаратом Пикрэй. Общая частота развития гипергликемии любой степени составила 33,3% (16/48) и 70,0% (14/20) в когортах А и Б, соответственно.

Сообщалось о снижении дозы препарата Пикрэй вследствие развития НЛР у 27,9% пациентов, из которых у 5,9% пациентов – по причине развития гипергликемии.

Не было случаев прекращения терапии препаратом Пикрэй, связанных с развитием гипергликемии.

Сыпь

НЛР в виде сыпи (включая макулопапулезную, макулярную, генерализованную, папулезную и зудящую сыпь, дерматит и акнеформный дерматит) были зарегистрированы у 153 (53,9%) пациентов. Сыпь была преимущественно легкой или умеренной (1-я или 2-я степень тяжести) и отвечала на лечение; в некоторых случаях сыпь сопровождалась зудом и сухостью кожи. Сыпь 2-й и 3-й степени была зарегистрирована у 13,7% и 20,1% пациентов соответственно с медианой времени до первого появления 12 дней (диапазон: от 2 до 220 дней).

У пациентов, получивших профилактическое лечение от сыпи, сыпь развивалась реже, чем в общей популяции: сыпь любой степени тяжести - у 26,1% против 53,9% пациентов, сыпь 3-й степени тяжести - у 11,4% против 20,1% пациентов, сыпь, приведшая к окончательному прекращению лечения препаратом Пикрэй, - у 3,4% против 4,2% пациентов. Следовательно, в начале лечения препаратом Пикрэй можно назначить пероральные антигистаминные препараты в профилактических целях.

Желудочно-кишечная токсичность (тошнота, диарея, рвота)

Диарея, тошнота и рвота были зарегистрированы у 59,5%, 46,8% и 28,5% женщин соответственно (см. таблицу 7).

Диарея 2-й и 3-й степени была зарегистрирована у 19,7% и 7,0% пациентов соответственно; медиана времени до появления диареи ≥ 2 степени составляла 50 дней (диапазон: от 1 до 954 дней).

Во время лечения препаратом Пикрэй сообщалось о случаях развития диареи тяжелой степени и ее клинических последствий, таких как обезвоживание и острое поражение почек; данные НЛР были устранены с помощью соответствующего лечения (см. таблицу 4).

Противорвотные (например, ондансетрон) и противодиарейные препараты (например, лоперамид) для купирования симптомов применялись у 28/153 (17,6%) и 109/169 (64,5%) пациентов соответственно.

Остеонекроз челюсти (ОНЧ)

ОНЧ был зарегистрирован у 5,6% пациентов (16/284) в группе применения препарата Пикрэй в комбинации с фулвестрантом. 15 пациентов, у которых развился ОНЧ, получали сопутствующую терапию бисфосфонатами (например, золедроновую кислоту) или ингибиторами лиганда к рецепторам RANK (например, деносумаб). Следовательно, у пациентов, получающих терапию препаратом Пикрэй и бисфосфонатами или ингибиторами лиганда к рецепторам RANK, нельзя исключать повышенный риск развития ОНЧ.

Пожилые люди

У пациентов в возрасте ≥ 65 лет, получавших лечение алпелисибом в комбинации с фулвестрантом, наблюдалась более высокая частота развития гипергликемии 3–4 степени (45,3%) по сравнению с пациентами в возрасте < 65 лет (33,5%), а у пациентов в возрасте ≥ 75 лет частота развития данной НЛР составляла 55,9% по сравнению с 36% у пациентов в возрасте < 75 лет.

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: www.rceth.by

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, ул. А. Иманова, 13, 4 этаж

Тел.: +7 7172 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz, pdlc@dari.kz, vigilance@dari.kz

Интернет-сайт: www.ndda.kz

Республика Армения

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/5

Телефон: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Эл. почта: info@ampra.am, vigilance@pharm.am

Сайт: www.pharm.am

4.9 Передозировка

Симптомы

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся при передозировке, согласовывались с профилем безопасности препарата Пикрэй и включали гипергликемию, тошноту, астению и сыпь.

Лечение

Во всех случаях передозировки следует проводить симптоматическое лечение и использовать общие поддерживающие меры по мере необходимости. Антидот для препарата Пикрэй неизвестен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; ингибиторы протеинкиназ; ингибиторы фосфатидилинозитол-3-киназ (PI3K).

Код АТХ: L01EM03.

Механизм действия

Алпелисиб - это ингибитор фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), специфично подавляющий PI3Kальфа. По данным исследований *in vitro* и *in vivo*, активирующие мутации в гене PIK3CA, кодирующем каталитическую альфа-субъединицу PI3K, ведут к активации PI3Kальфа и АКТ-зависимой передаче сигнала, трансформации клеток и развитию опухолей.

В клеточных линиях рака молочной железы алпелисиб подавлял фосфорилирование мишеней PI3K, в том числе АКТ, и демонстрировал активность в клеточных линиях, несущих мутацию PIK3CA. *In vivo* алпелисиб ингибировал PI3K/АКТ-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.

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.

Клиническая эффективность и безопасность

Исследование SOLAR-1

Препарат Пикрэй был оценен в опорном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы по изучению алпелисиба в комбинации с фулвестрантом у женщин в постменопаузе и мужчин с HR-положительным HER2-отрицательным распространенным (местно-региональным рецидивирующим или метастатическим) раком молочной железы, у которых заболевание прогрессировало на фоне или после терапии на основе ингибитора ароматазы (в комбинации с ингибиторами CDK4/6 или без нее).

В общей сложности 572 пациента было включено в две когорты: когорту пациентов с раком молочной железы и мутацией гена PIK3CA и когорту пациентов с раком молочной железы без мутации гена PIK3CA. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения алпелисиба 300 мг в комбинации с фулвестрантом или плацебо в комбинации с фулвестрантом. Рандомизацию стратифицировали по наличию метастазов в легких и (или) печени и предшествующему лечению ингибиторами CDK4/6.

В когорте пациентов с мутацией гена PIK3CA 169 пациентов с одной или несколькими мутациями гена PIK3CA (C420R, E542K, E545A, E545D (только 1635G>T), E545G, E545K, Q546E, Q546R, H1047L, H1047R или H1047Y) были рандомизированы для получения алпелисиба в комбинации с фулвестрантом, а 172 пациента – для получения плацебо в комбинации с фулвестрантом. В данной когорте у 170 (49,9%) пациентов были метастазы в печень/легкие, а 20 (5,9%) пациентов ранее получали лечение ингибиторами CDK4/6.

Медиана возраста пациентов составляла 63 года (диапазон: от 25 до 92 лет). 44,9% пациентов были в возрасте от 65 до 85 лет включительно. 66,3% пациентов были представителями европеоидной расы, 21,7% – представителями монголоидной расы, 1,2% – представителями негроидной расы или афроамериканцами. Популяция исследования включала одного пациента мужского пола, который входил в когорту пациентов с мутацией гена PIK3CA и получал лечение алпелисибом в комбинации с фулвестрантом. 66,0% и 33,4% имели функциональный статус по шкале ECOG (Восточная объединённая группа онкологов) 0 или 1 соответственно.

97,7% пациентов ранее получали эндокринную терапию. У 67,7% пациентов последней терапией, которую они прошли до включения в исследование, была эндокринная терапия.

Наиболее часто используемыми эндокринными препаратами были летрозол и анастрозол.

Последней терапией перед включением в исследование являлась эндокринная терапия по поводу метастатической стадии у 47,8% пациентов и адъювантная терапия у 51,9% пациентов. В целом, 85,6% пациентов считались резистентными к эндокринной терапии; первичная эндокринная резистентность наблюдалась у 13,2% пациентов, а вторичная эндокринная резистентность – у 72,4% пациентов.

Демографические данные пациентов и исходные характеристики заболевания, функциональный статус по шкале ECOG, опухолевая нагрузка и предшествующая противоопухолевая терапия были хорошо сбалансированы между группами лечения.

В фазе рандомизированного лечения пациенты принимали алпелисиб 300 мг или плацебо перорально один раз в сутки непрерывно. Фулвестрант в дозе 500 мг вводили внутримышечно в дни 1 и 15 цикла 1, затем в день 1 28-дневного цикла во время фазы лечения (введение дозы ± 3 дня).

Пациентам не позволяли переходить из группы применения плацебо в группу применения алпелисиба в ходе исследования и после прогрессирования заболевания.

Основной конечной точкой исследования была выживаемость без прогрессирования (ВБП) в соответствии с критериями оценки ответа солидных опухолей на лечение (RECIST, версия 1.1) по оценке исследователя у пациентов с мутацией гена PIK3CA. Ключевой дополнительной конечной точкой была общая выживаемость (ОВ) у пациентов с мутацией гена PIK3CA.

Другими дополнительными конечными точками были ВБП и ОВ у пациентов без мутации гена PIK3CA.

Когорта пациентов с мутацией гена PIK3CA

Первичный анализ

Исследование достигло основной цели при окончательном анализе ВБП (дата завершения сбора данных: 12 июня 2018 г.), демонстрируя статистически значимое улучшение ВБП в когорте пациентов с мутацией гена PIK3CA, получавших алпелисиб в комбинации с фулвестрантом, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо в комбинации с фулвестрантом, со снижением риска прогрессирования заболевания или смертельного исхода на 35% в группе пациентов, получавших алпелисиб в комбинации с фулвестрантом. Медиана ВБП была увеличена на 5,3 месяца – с 5,7 месяцев в группе пациентов,

получавших плацебо в комбинации с фулвестрантом (95% ДИ: 3,7; 7,4), до 11 месяцев в группе пациентов, получавших алпелисиб в комбинации с фулвестрантом (95% ДИ: 7,5; 14,5).

Таблица 9. Исследование SOLAR-1. Обзор результатов оценки эффективности в соответствии с критериями оценки ответа на лечение RECIST (ВБП, когорта пациентов с мутацией гена PIK3CA)

	Пикрэй + фулвестрант (N = 169)	Плацебо + фулвестрант (N = 172)
Данные, полученные на момент завершения сбора данных для первичного анализа (12 июня 2018 г.)		
Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) (месяцы, 95% ДИ)		
Рентгенологическая оценка исследователя*		
Когорта пациентов с мутацией гена PIK3CA (N = 341)	11,0 (7,5-14,5)	5,7 (3,7-7,4)
Отношение рисков (95% ДИ)	0,65 (0,50-0,85)	
Значение p ^a	0,00065	
Оценка независимого наблюдательного комитета, не осведомленного о распределении в группы*		
Когорта пациентов с мутацией гена PIK3CA (N = 173)	11,1 (7,3-16,8)	3,7 (2,1-5,6)
Отношение рисков (95 % ДИ)	0,48 (0,32-0,71)	
Значение p	Н/П	
Данные, полученные на момент финального сбора данных для анализа ОВ (23 апреля 2020 г.)		
Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) (месяцы, 95% ДИ, описательный анализ)		
Рентгенологическая оценка исследователя*		
Когорта пациентов с мутацией гена PIK3CA (N = 341)	11,0 (7,5-14,5)	5,7 (3,7-7,4)
Отношение рисков (95% ДИ)	0,64 (0,50-0,81)	
Значение p	Н/П	
Медиана общей выживаемости (ОВ) (месяцы, 95 % ДИ)		
Когорта пациентов с мутацией гена PIK3CA (N = 341)	39,3 (34,1-44,9)	31,4 (26,8-41,3)

Отношение рисков (95% ДИ)	0,86 (0,64; 1,15)
Значение p ^a	0,15
ДИ — доверительный интервал; N — количество пациентов; Н/П — неприменимо; Н/О — не поддается оценке. ^a p-значение получено в ходе проверки по одностороннему стратифицированному логранговому критерию. * Подход к аудиту на основе выборки 50% рандомизированных пациентов.	

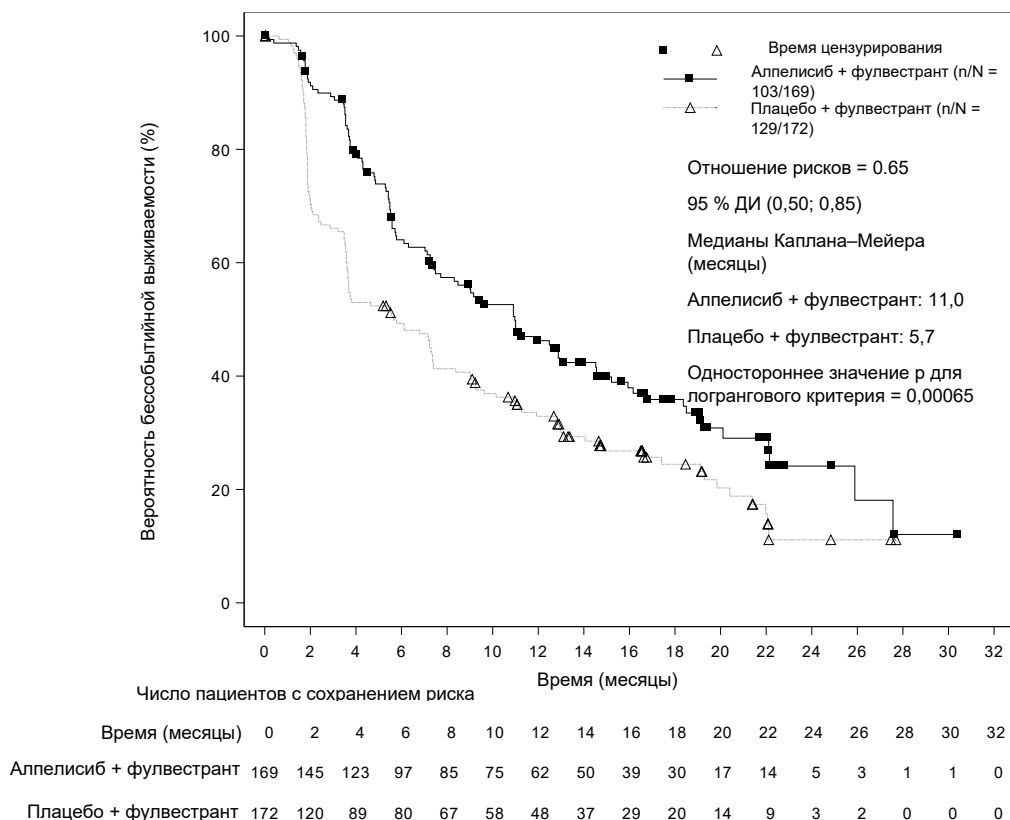
В когорте пациентов с мутацией гена PIK3CA результаты анализа ВБП в подгруппах, проведенного согласно оценке исследователя по факторам стратификации при рандомизации, продемонстрировали в целом последовательный эффект лечения в пользу группы применения алпелисиба, независимо от наличия или отсутствия метастазов в легкие/печень.

У 20 пациентов, ранее получавших лечение ингибиторами CDK4/6i, отношение рисков (ОР) для ВБП составляло 0,48 (95 % ДИ: 0,17; 1,36); медиана ВБП составляла 1,8 месяца (95% ДИ: 1,7; 3,6) в группе применения плацебо в комбинации с фулвестрантом и 5,5 месяца (95% ДИ: 1,6; 16,8) в группе применения алпелисиба в комбинации с фулвестрантом.

На момент завершения сбора данных (12 июня 2018 г.) результаты по ВБП в подгруппе пациентов, резистентных к эндокринной терапии (ОР = 0,64; 95 % ДИ: 0,49; 0,85, n = 292), свидетельствовали в пользу группы применения алпелисиба в комбинации с фулвестрантом. Количество пациентов с мутацией гена PIK3CA, чувствительных к эндокринной терапии, было ограниченным (n = 39), поэтому полученные результаты следует интерпретировать с осторожностью.

На момент завершения сбора данных (12 июня 2018 г.) частота общего ответа у пациентов с мутацией гена PIK3CA с измеряемыми проявлениями заболевания на исходном уровне составляла 35,7% (95% ДИ: 27,4; 44,7) в группе применения алпелисиба в комбинации с фулвестрантом и 16,2% (95% ДИ: 10,4; 23,5) в группе применения плацебо в комбинации с фулвестрантом.

Рисунок 1. Исследование SOLAR-1 – Анализ первичной конечной точки эффективности – График Каплана–Мейера для выживаемости без прогрессирования по оценке местного исследователя в когорте пациентов с мутацией гена PIK3CA (дата завершения сбора данных: 12 июня 2018 г.)



Окончательный анализ общей выживаемости (ОВ)

Окончательный анализ ОВ был проведен с использованием данных на дату завершения сбора данных (23 апреля 2020 г.), и описательный анализ ВБП был проведен с использованием этих данных. Медиана от даты рандомизации до даты завершения сбора данных составляла 42 месяца, увеличение ВБП было устойчивым и соответствовало результатам окончательного анализа ВБП. Расчетное снижение риска прогрессирования заболевания или смерти в группе пациентов, получавших апелелисб в комбинации фулвестрантом, составило 36% (ОР = 0,64; 95% ДИ: 0,50, 0,81).

При окончательном анализе ОВ исследование не достигло своей ключевой вторичной цели. На дату завершения сбора данных (23 апреля 2020 г.) в общей сложности было зарегистрировано 87 (51,5%) случаев смерти в группе пациентов, получавших апелелисб в комбинации фулвестрантом, и 94 (54,7%) в группе пациентов, получавших плацебо в

комбинации с фулвестрантом. Медиана ОВ была увеличена на 7,9 месяца с 31,4 месяца (95% ДИ: 26,8, 41,3) в группе пациентов, получавших плацебо в комбинации с фулвестрантом, до 39,3 месяцев (95% ДИ: 34,1, 44,9) в группе пациентов, получавших алпелисиб в комбинации фулвестрантом.

Анализ ОВ в подгруппах, проведенный согласно оценке исследователя по факторам стратификации при рандомизации, продемонстрировал в целом последовательный эффект лечения. Несмотря на ограниченное количество пациентов, для анализа подгруппы, получавшей предшествующее лечение CDK4/6i, медиана ОВ в группе пациентов, получавших алпелисиб в комбинации фулвестрантом, составила 29,8 месяцев (95% ДИ: 6,7, 38,2) по сравнению с 12,9 месяцами (95% ДИ: 2,5, 34,6) в группе пациентов, получавших плацебо в комбинации с фулвестрантом. В подгруппе пациентов с метастазами в легкие/печень медиана ОВ в группе пациентов, получавших алпелисиб в комбинации фулвестрантом, составила 37,2 месяца (95% ДИ: 28,7, 43,6) по сравнению с 22,8 месяца (95% ДИ: 19,0, 26,8) в группе пациентов, получавших плацебо в комбинации с фулвестрантом.

Когорта пациентов без мутации гена PIK3CA

У пациентов без мутации гена PIK3CA в опухолевой ткани не наблюдалось улучшения ВВП.

Предшествующий прием фулвестранта в исследовании CBYL719X2102

Пациенты, ранее получавшие фулвестрант, не включались в исследование SOLAR-1. В исследовании I фазы CBYL719X2101 участвовало 39 пациентов, ранее получавших фулвестрант. Лучшим общим ответом на лечение алпелисибом в комбинации с фулвестрантом, отмеченным у 21 пациента с мутациями гена PIK3CA и измеряемыми проявлениями заболевания на исходном уровне, был частичный ответ у 7 пациентов, стабилизация заболевания у 11 пациентов и прогрессирование заболевания у 2 пациентов. Следовательно, эффективность данного лечения у пациентов, ранее получавших фулвестрант, не установлена в связи с ограниченностью данных, доступных в настоящее время.

5.2 Фармакокинетические свойства

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Фармакокинетику алпелисиба изучали у здоровых добровольцев и взрослых пациентов с солидными опухолями. В случае применения алпелисиба во время еды его $C_{\max}$ и 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 значения $C_{\max}$ и AUC_{0-24hr} алпелисиба по данным популяционного анализа составили соответственно 2480 нг/мл (коэффициент вариации (CV%): 23%) и 33224 нг×ч/мл (CV%: 21%).

Абсорбция

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% 49%). Степень связывания алпелисиба с белками плазмы крови составляет 89% и не зависит от концентрации.

Биотрансформация

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.

Элиминация

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 натощак 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.

Взаимодействия, связанные с обменом веществ

Индукторы изофермента CYP3A4

В исследовании лекарственного взаимодействия при совместном введении алпелисиба с рифампицином, сильным индуктором CYP3A4, подтверждено наличие клинически значимого фармакокинетического взаимодействия между алпелисибом и сильными индукторами CYP3A4, приводящего к снижению AUC на 57% и 74% для однократной дозы 300 мг и для повторных доз 300 мг алпелисиба, соответственно (см. раздел 4.5).

Субстраты CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2B6

В исследовании лекарственных взаимодействий при одновременном применении повторных доз алпелисиба 300 мг с однократными дозами чувствительных субстратов CYP3A4 (мидазолам), CYP2C8 (репаглинид), CYP2C9 (варфарин), CYP2C19 (омепразол) и CYP2B6 (бупропион), вводимых совместно, не было выявлено клинически значимых фармакокинетических взаимодействий.

В исследовании лекарственных взаимодействий у пациентов с распространенными солидными опухолями совместное применение алпелисиба с эверолимусом (чувствительным субстратом CYP3A4 и Р-гликопротеина) подтвердило отсутствие клинически значимых фармакокинетических взаимодействий (повышение AUC на 11,2%) между алпелисибом и парными субстратами CYP3A4/Р-гликопротеина. При применении алпелисиба в дозах от 250 до 300 мг не наблюдалось каких-либо изменений в экспозиции эверолимуса, что также подтверждается моделированием с применением физиологически

обоснованной фармакокинетической модели (ФОФМ) с эверолимусом и мидазоламом (увеличение AUC $\leq 15\%$).

Взаимодействия с белками-переносчиками

Алпелисиб продемонстрировал *in vitro* слабое ингибирование универсально экспрессируемых эффлюксных переносчиков (Р-гликопротеина, BCRP, MRP2, BSEP), переносчиков растворенных веществ на входе в печень (OATP1B1, OATP1B3, OCT1) и переносчиков растворенных веществ в почках (OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MATE2K). Поскольку несвязанные системные равновесные концентрации (или концентрации на входе в печень) как при терапевтической дозе, так и при максимально переносимой дозе значительно ниже экспериментально определенных констант несвязанного ингибирования или IC₅₀, ингибирование не будет иметь клинического значения. Клинически значимое воздействие на субстраты Р-гликопротеина можно исключить.

Фулвестрант

В клинических исследованиях у пациентов с раком молочной железы не выявлено влияния фулвестранта на экспозицию алпелисиба (и наоборот) при совместном применении указанных препаратов.

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.

5.3 Данные доклинической безопасности

Фармакологическая безопасность и токсичность многократных доз

Большинство наблюдаемых эффектов алпелисиба были связаны с фармакологическим действием алпелисиба в качестве p110альфа-специфического ингибитора сигнального пути PI3K, например, влияние на гомеостаз глюкозы, приводящее к развитию гипергликемии и

рisku повышения артериального давления. Основными органами-мишенями нежелательных реакций были костный мозг и лимфоидная ткань, поджелудочная железа и некоторые репродуктивные органы у обоих полов. Нежелательные реакции со стороны костного мозга и лимфоидной ткани были в целом обратимыми после прекращения лечения. Нежелательные реакции со стороны поджелудочной железы и репродуктивных органов полностью не разрешались, однако отмечалась тенденция к обратимости. В ходе исследований на крысах были обнаружены признаки развития воспалительных изменений кожи. При применении алпелисиба не наблюдалось признаков разъедающего воздействия на кожу.

Фармакологическая безопасность для сердечно-сосудистой системы

В концентрациях, которые примерно в 13 раз превышали воздействие у человека в рекомендуемой дозе 300 мг/сут, наблюдалось ингибирование hERG-каналов (ген специфических калиевых каналов сердца человека) *in vitro* ($IC_{50} = 9,4$ мкМ). В исследованиях на собаках не наблюдалось значимого электрофизиологического эффекта.

Канцерогенность и мутагенность

Исследования канцерогенности не проводили.

В стандартных исследованиях генотоксичности алпелисиба были получены отрицательные результаты. В исследовании токсичности многократных доз на крысах с применением микроядерного теста было отмечено, что величина воздействия алпелисиба была в 1,4 раза выше у самцов и в 2 раза выше у самок по сравнению с терапевтическим воздействием у взрослых людей, получавших алпелисиб в рекомендуемой дозе. Следовательно, нельзя исключать генотоксический потенциал алпелисиба у человека.

Репродуктивная токсичность

Исследования эмбриофетального развития крыс и кроликов показали, что пероральное применение алпелисиба в процессе органогенеза вызывало эмбриотоксичность, фетотоксичность и тератогенность. После пренатального воздействия у крыс и кроликов отмечалось увеличение частоты пре- и постимплантационной гибели эмбриона, снижение массы плода и увеличение числа аномалий плода (увеличение желудочков головного мозга, низкая степень оссификации костей и нарушения в развитии скелета), начиная с величин воздействия, наблюдаемых у человека при приеме максимальной рекомендуемой дозы 300 мг, что свидетельствует о потенциальной клинической значимости.

В двух исследованиях репродуктивной функции, где самцы крыс получали терапию в течение 12-14 недель (спаривание с нелечеными самками), а самки получали терапию в течение примерно 5 недель (спаривание с нелечеными самцами), наблюдались схожие эффекты на репродуктивную функцию. У самок при дозах 20 мг/кг/день, что приблизительно в 2,0 раза превышает предполагаемое воздействие (на основе AUC) у человека при рекомендуемой дозе 300 мг, увеличение пре- и постимплантационных потерь приводило к уменьшению количества мест имплантации и живых эмбрионов. Максимальная доза без наблюдаемых нежелательных эффектов (NOAEL – no-observed-adverse-effect-level) на репродуктивную способность у самок установлена на уровне 10 мг/кг/день (при уровне воздействия (на основе AUC) не выше рекомендованной дозы у человека, равной 300 мг). У самцов при применении доз ≥ 10 мг/кг/день снижалась масса придаточных желез (семенных пузырьков, простаты), что микроскопически коррелировало с атрофией и/или снижением секреции простаты и семенных пузырьков, соответственно. Дозы до 20 мг/кг/день не оказывали влияния на параметры фертильности у самцов. Токсикокинетические конечные точки не были включены ни в одно из двух исследований фертильности, поскольку токсикокинетические параметры алпелисиба у крыс были установлены ранее.

Фототоксичность

Исследование фототоксичности, проведенное *in vitro* на фибробластах клеточной линии 3T3 мышей линии Balb/c, не выявило значимого потенциала фототоксичности для алпелисиба.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая (PH 102, PH 101)

Маннитол

Карбоксиметилкрахмал натрия (тип А)

Гипромеллоза

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Премикс оболочки белый:

Гипромеллоза

Титана диоксид (E171)

Макрогол 4000

Тальк

Премикс оболочки черный:

Гипромеллоза

Железа оксид черный (E172)

Макрогол 4000

Тальк

Премикс оболочки красный:

Гипромеллоза

Железа оксид красный (E172)

Макрогол 4000

Тальк

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности (срок хранения)

4 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в оригинальной упаковке (блистер в пенале) для защиты от влаги.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

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 листком-вкладышем 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 листком-вкладышем 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 листком-вкладышем в картонной пачке.

Допускается наличие контроля первого вскрытия на картонной пачке.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом
Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Швейцария/ Switzerland

Новартис Фарма АГ / Novartis Pharma AG

Лихтштрассе 35, 4056 Базель / Lichtstrasse 35, 4056 Basel

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Новартис Фарма»

Адрес: 125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 70

Тел.: +7 495 967 12 70

Факс: +7 495 967 12 68

Электронная почта: drug.safety_russia@novartis.com

Республика Беларусь

Представительство АО «Novartis Pharma Services AG» (Швейцарская Конфедерация) в Республике Беларусь

Адрес: 220069 г. Минск, пр-т Дзержинского, 5, пом. 3, офис 3-1

Тел.: +375 (17) 360 03 65

Электронная почта: drugsafety.cis@novartis.com

Республика Казахстан

Филиал Компании «Новартис Фарма Сервисэз АГ» в Республике Казахстан

Адрес: 050022 г. Алматы, ул. Курмангазы, 95

Тел.: +7 727 258 24 47

Электронная почта: drugsafety.cis@novartis.com

Республика Армения

ООО «АСТЕРИА»

Адрес: 0051, г. Ереван, ул. Наири Зарян, 72/3

Тел.: +374 115 190 70

Электронная почта: drugsafety.cis@novartis.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000328)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 29 июля 2021

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Пикрэй доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>