

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Piqray 50 mg filmoovertrukne tabletter
Piqray 150 mg filmoovertrukne tabletter
Piqray 200 mg filmoovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Piqray 50 mg filmoovertrukne tabletter

Hver filmoovertrukket tablet indeholder 50 mg alpelisib.

Piqray 150 mg filmoovertrukne tabletter

Hver filmoovertrukket tablet indeholder 150 mg alpelisib.

Piqray 200 mg filmoovertrukne tabletter

Hver filmoovertrukket tablet indeholder 200 mg alpelisib.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmoovertrukket tablet (tablet).

Piqray 50 mg filmoovertrukne tabletter

Svagt lyserød, rund, buet, filmoovertrukket tablet med skrå kanter, der er præget med "L7" på den ene side og "NVR" på den anden side. Omtrentlig diameter: 7,2 mm.

Piqray 150 mg filmoovertrukne tabletter

Blegrød, oval, buet, filmoovertrukket tablet med skrå kanter, der er præget med "UL7" på den ene side og "NVR" på den anden side. Omtrentlig størrelse: 14,2 mm (længde); 5,7 mm (bredde).

Piqray 200 mg filmoovertrukne tabletter

Svagt rød, oval, buet, filmoovertrukket tablet med skrå kanter, der er præget med "YL7" på den ene side og "NVR" på den anden side. Omtrentlig størrelse: 16,2 mm (længde); 6,5 mm (bredde).

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Piqray er indiceret i kombination med fulvestrant til behandling af postmenopausale kvinder, og mænd, med hormonreceptor (HR)-positiv, human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (HER2)-negativ, lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft med en PIK3CA-mutation efter sygdomsprogression efter tidligere endokrin behandling som monoterapi (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandling med Piqray bør initieres af en læge med erfaring i anvendelse af anticancerbehandlinger.

Beslutningen om at behandle en patient med HR-positiv, HER2-negativ, fremskreden brystkræft bør træffes på baggrund af påvisning af en PIK3CA-mutation i en tumor- eller plasmaprøve ved brug af en valideret test. Hvis der ikke bliver påvist en mutation i en plasmaprøve, bør der udføres en test på en tumorstøvsprøve, hvis en sådan foreligger.

Dosering

Den anbefalede dosis er 300 mg alpelisib (2 x 150 filmovertrukne tabletter) én gang dagligt som kontinuerlig behandling. Den anbefalede daglige maksimumdosis af Piqray er 300 mg.

Hvis en dosis glemmes, kan den tages umiddelbart efter mad op til 9 timer efter det sædvanlige tidspunkt for indtagelsen. Hvis der er gået mere end 9 timer, skal den glemte dosis springes over den dag. Næste dag skal dosen tages på det sædvanlige tidspunkt. Hvis patienten kaster op efter indtagelse af dosen, skal patienten ikke tage en ekstra dosis den dag, men blot fortsætte den sædvanlige doseringsplan den efterfølgende dag på det sædvanlige tidspunkt.

Piqray skal administreres sammen med fulvestrant. Den anbefalede dosis af fulvestrant er 500 mg, administreret intramuskulært på dag 1, 15 og 29 og herefter én gang om måneden. Se produktresuméet for fulvestrant.

Behandlingen bør fortsætte, så længe der ses en klinisk gavnlig virkning, eller indtil der opstår uacceptabel toksicitet. Det kan være nødvendigt at ændre dosis for at forbedre tolerabiliteten.

Dosisændringer

Svære eller intolerable bivirkninger kan nødvendiggøre midlertidig afbrydelse, dosisreduktion og/eller seponering af Piqray. Hvis det bliver nødvendigt at reducere dosis, kan de anbefalede retningslinjer for dosisreduktion ved bivirkninger findes i tabel 1. Der bør højst gennemføres 2 dosisreduktioner. Herefter bør behandling med Piqray seponeres permanent. Dosisreduktioner bør baseres på den værste forudgående toksicitet.

Tabel 1 Anbefalede retningslinjer for dosisreduktion ved bivirkninger¹

Piqray dosisniveau	Dosis og plan	Antal tabletter og tabletstyrke
Startdosis	300 mg/dag kontinuerligt	2 x 150 mg tabletter
Første dosisreduktion	250 mg/dag kontinuerligt	1 x 200 mg tablet og 1 x 50 mg tablet
Anden dosisreduktion	200 mg/dag kontinuerligt	1 x 200 mg tablet

¹ Ved pankreatitis må der kun foretages én dosisreduktion.

Tabel 2-5 opsummerer anbefalingerne vedrørende midlertidig afbrydelse, dosisreduktion eller seponering af Piqray til håndtering af specifikke bivirkninger. Behandlingsplanen for den enkelte patient bør baseres på den behandlende læges kliniske vurdering, herunder bekræftelse af laboratorieværdier, hvis dette vurderes at være nødvendigt, og en individuel benefit/risk-vurdering.

Hyperglykæmi

Konsultation med en læge med erfaring i behandling af hyperglykæmi bør altid overvejes og anbefales hos præ-diabetiske patienter eller patienter med fastende glukose (FG) > 250 mg/dl eller 13,9 mmol/l, *body mass index* (BMI) ≥ 30 eller alder ≥ 75 år.

Patienter med diabetes bør altid konsultere en endokrinolog med speciale i diabetes eller en læge, som har erfaring i behandling af patienter med hyperglykæmi.

Tabel 2 Dosisændring og håndtering ved hyperglykæmi

Fastende glukoseværdier (FG)¹	Anbefaling
Dosisændring og håndtering må kun baseres på fastende glukose (plasma/blod) værdier.	
> ULN-8,9 mmol/l (> ULN-160 mg/dl)	Det er ikke nødvendigt at justere dosis af Piqray. Iværksæt eller intensivér oral antidiabetisk behandling ² .
> 8,9-13,9 mmol/l (> 160-250 mg/dl)	Det er ikke nødvendigt at justere dosis af Piqray. Iværksæt eller intensivér oral antidiabetisk behandling ² . Hvis FG ikke falder til ≤ 8,9 mmol/l (≤ 160 mg/dl) inden for 21 dage med passende oral antidiabetisk behandling ^{2,3} skal Piqray dosis reduceres med 1 dosisniveau, og de FG-værdi-specifikke anbefalinger følges.
> 13,9-27,8 mmol/l (> 250-500 mg/dl)	Afbryd Piqray. Iværksæt eller intensivér oral antidiabetisk behandling ² , og overvej yderligere antidiabetika såsom insulin ³ i 1-2 dage, indtil hyperglykæmien forsvinder, som klinisk indiceret. Indgiv intravenøs hydrering, og overvej passende behandling (fx for elektrolytforstyrrelser/ketoacidose/hyperosmolære forstyrrelser). Hvis FG falder til ≤ 8,9 mmol/l (≤ 160 mg/dl) inden for 3 til 5 dage med passende antidiabetisk behandling, kan Piqray genoptages på næste lavere dosisniveau. Hvis FG ikke falder til ≤ 8,9 mmol/l (≤ 160 mg/dl) inden for 3 til 5 dage med passende antidiabetisk behandling, anbefales det at konsultere en læge med ekspertise i behandling af hyperglykæmi. Hvis FG ikke falder til ≤ 8,9 mmol/l (≤ 160 mg/dl) inden for 21 dage efter passende antidiabetisk behandling ^{2,3} , skal behandling med Piqray seponeres permanent.
> 27,8 mmol/l (≥ 500 mg/dl)	Afbryd Piqray. Iværksæt eller intensivér passende antidiabetisk behandling ^{2,3} (indgiv intravenøs hydrering, og overvej passende behandling [fx for elektrolytforstyrrelser/ketoacidose/hyperosmolære forstyrrelser]), og kontrollér igen inden for 24 timer og som klinisk indiceret. Hvis FG falder til ≤ 27,8 mmol/l (≤ 500 mg/dl), skal de FG-værdi-specifikke anbefalinger for < 27,8 mmol/l (< 500 mg/dl) følges. Hvis FG bekræftes at være > 27,8 mmol/l (≥ 500 mg/dl) efter 24 timer, skal behandling med Piqray seponeres permanent.
¹	Fastende glukose-niveauer afspejler sværhedsgrad af hyperglykæmi i henhold til CTCAE Version 4.03 CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events.
²	Behandling med passende antidiabetika, som fx metformin, SGLT2-hæmmere eller insulin-sensibilisatorer (som fx thiazolidindioner eller dipeptidyl peptidase-4-hæmmere) bør initieres, og det relevante produktresumé bør gennemgås med hensyn til anbefalet dosering og dosistitrering, inklusive lokale retningslinjer for diabetesbehandling. I det kliniske fase III-studie blev metformin anbefalet med følgende vejledning: Metformin bør initieres med 500 mg én gang dagligt. Afhængigt af tolerabiliteten kan metformin-dosis øges til 500 mg to gange dagligt, efterfulgt af 500 mg sammen med morgenmåltidet og 1 000 mg sammen med aftensmåltidet, efterfulgt af yderligere øgning til 1 000 mg to gange dagligt om nødvendigt (se pkt. 4.4).
³	Som anbefalet i det kliniske fase III-studie, kan der anvendes insulin i 1-2 dage, indtil hyperglykæmien forsvinder. Det vil dog sikkert ikke være nødvendigt i de fleste tilfælde af hyperglykæmi, der er induceret af alpelisib, eftersom alpelisib har en kort halveringstid, og glukoseniveauet forventes at vende tilbage til normalniveauet efter afbrydelse af Piqray.

Baseline diabetisk og pre-diabetisk status, *baseline* BMI ≥ 30 og *baseline* alder ≥ 75 år har vist sig at være risikofaktorer for hyperglykæmi hos patienter behandlet med alpelisib. Disse risikofaktorer var til stede hos 74,9 % af patienterne med en hvilken som helst grad af hyperglykæmi og hos 84,7 % af patienterne med en grad 3 eller 4 hyperglykæmi (se pkt. 4.4).

Udslæt

Profylaktisk behandling med oralt antihistamin kan overvejes på tidspunktet for opstart af behandling med Piqray. Antihistaminer anbefales desuden til symptomhåndtering i forbindelse med udslæt.

Der bør iværksættes behandling med topikale kortikosteroider ved det første tegn på udslæt, og systemiske kortikosteroider bør overvejes i tilfælde af moderat til svært udslæt. Afhængigt af udslættets sværhedsgrad kan midlertidig afbrydelse, dosisreduktion eller seponering af Piqray være nødvendig, som beskrevet i tabel 3 (se pkt. 4.8).

Tabel 3 Dosisændring og håndtering ved udslæt

Grad¹	Anbefaling
Alle grader	Det bør altid overvejes at konsultere en dermatolog.
Grad 1 (< 10 % af legemsoverfladearealet [BSA] med aktiv hudtoksicitet)	Det er ikke nødvendigt at justere dosis af Piqray. Iværksæt topikal kortikosteroidbehandling. Overvej tilføjelse af oral antihistaminbehandling til symptomhåndtering. Tilføj en lav dosis systemisk kortikosteroid, hvis det aktive udslæt ikke er forbedret inden for 28 dage med passende behandling.
Grad 2 (10-30 % af BSA med aktiv hudtoksicitet)	Det er ikke nødvendigt at justere dosis af Piqray. Iværksæt eller intensivér topikal kortikosteroidbehandling og oral antihistaminbehandling. Overvej behandling med systemiske kortikosteroider i lav dosis. Hvis udslættet bedres til grad ≤ 1 inden for 10 dage, kan systemisk kortikoid seponeres.
Grad 3 (fx svært udslæt, hvor der ikke responderes på medicinsk behandling) (> 30 % af BSA med aktiv hudtoksicitet)	Afbryd Piqray, indtil udslættet bedres til grad ≤ 1 . Iværksæt eller intensivér topikal/systemisk kortikosteroid- og antihistaminbehandling. Efter udslættet bedres til grad ≤ 1 , genoptages Piqray på næste lavere dosisniveau.
Grad 4 (fx svære, bulløse, blisterdannende eller eksfoliative hudlidelser) (enhver % af BSA forbundet med omfattende superinfektion, hvor intravenøse antibiotika er indiceret; livstruende konsekvenser)	Seponér Piqray permanent.
¹ Sværhedsgrad i henhold til CTCAE Version 5.0	

Diarré eller colitis

Table 4 Dosisændring og håndtering ved diarré eller colitis

Grad ¹	Anbefaling
Grad 1	Det er ikke nødvendigt at justere dosis af Piqray. Iværksæt passende medicinsk behandling, og monitorér som klinisk indiceret.
Grad 2 ²	Afbryd Piqray doseringen. Iværksæt eller intensivér passende medicinsk behandling og monitorér som klinisk indiceret. Hvis diarré eller colitis bedres til grad ≤ 1 , genoptages behandlingen med Piqray med samme dosis. Ved tilbagevendende diarré eller colitis grad ≥ 2 , afbrydes Piqray doseringen indtil forbedring til grad ≤ 1 . Genoptag herefter behandlingen med Piqray ved det næste lavere dosisniveau.
Grad 3 ^{2,3}	Afbryd Piqray doseringen. Iværksæt eller intensivér passende medicinsk behandling og monitorér som klinisk indiceret. Hvis diarré eller colitis bedres til grad ≤ 1 , genoptages behandlingen med Piqray ved det næste lavere dosisniveau.
Grad 4 ^{2,3}	Seponér Piqray permanent.
¹	Sværhedsgrad iht. CTCAE Version 5.0.
²	Ved grad ≥ 2 overvej yderligere behandling såsom steroider.
³	Patienter skal derudover behandles efter gældende lokale standarder, herunder elektrolytmonitorering, indgivelse af antiemetika og midler mod diarré og/eller væsketilførsel og elektrolyttilskud som klinisk indiceret.

Andre toksiciteter

Tabel 5 Dosisændring og håndtering ved andre toksiciteter (eksklusive hyperglykæmi, udslæt og diarré eller colitis)

Grad ¹	Anbefaling
Grad 1 eller 2	Det er ikke nødvendigt at justere dosis af Piqray. Iværksæt passende medicinsk behandling, og monitorér som klinisk indiceret ^{2,3} .
Grad 3	Afbryd behandlingen med Piqray indtil bedring til grad ≤ 1 . Genoptag derefter Piqray på næste lavere dosisniveau ² .
Grad 4	Seponér Piqray permanent ³ .
¹	Sværhedsgrad i henhold til CTCAE Version 5.0
²	Ved pankreatitis af grad 2 og 3: Afbryd behandlingen med Piqray indtil forbedring til grad ≤ 1 , og genoptag på næste lavere dosisniveau. Dosis må kun reduceres én gang. Hvis toksiciteten vender tilbage, skal Piqray seponeres permanent.
³	For grad 2 total-bilirubin stigning: Afbryd behandlingen med Piqray indtil bedring til grad ≤ 1 og genoptag ved samme dosis, hvis forsvundet efter ≤ 14 dage eller genoptag på næste lavere dosisniveau, hvis forsvundet efter > 14 dage.

Særlige populationer

Ældre

Det er ikke nødvendigt at justere dosisregimet hos patienter i alderen 65 år eller derover (se pkt. 5.2). Der er begrænsede data for patienter i alderen ≥ 75 år og især for patienter i alderen ≥ 85 år.

Nedsat nyrefunktion

Vurderet ud fra en farmakokinetisk populationsanalyse, er det ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2). Der bør udvises forsigtighed hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, da der ikke er nogen erfaring med Piqray hos denne population.

Nedsat leverfunktion

Vurderet ud fra et studie vedrørende nedsat leverfunktion med forsøgsparticipanter uden kræft, der havde nedsat leverfunktion, er det ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med let, moderat eller svært nedsat leverfunktion (hhv. Child-Pugh klasse A, B eller C) (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Piqrays sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0-18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Piqray er til oral anvendelse. Tabletterne skal synkes hele. De må ikke tygges, knuses eller deles, før de synkes. Knuste eller knækkede tabletter eller tabletter, der er beskadiget på anden måde, må ikke indtages.

Tabletterne skal indtages umiddelbart efter mad og på ca. samme tidspunkt hver dag (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Fulvestrant

Grundet begrænsede data for patienter med tidligere brug af fulvestrant (n = 39, studie CBYL719X2101), anses virkning ikke for at være fastslået hos denne population (se pkt. 5.1)

Overfølsomhed (inklusive anafylaktiske reaktioner)

Alvorlige overfølsomhedsreaktioner (inklusive anafylaktiske reaktioner, anafylaktisk shock og angioødem), der manifesterer sig som symptomer, inklusive men ikke begrænsede til dyspnø, rødmen, udslæt, feber eller takykardi, blev rapporteret hos patienter, der blev behandlet med Piqray (se pkt. 4.8). Piqray bør seponeres permanent og bør ikke genoptages hos patienter med alvorlige overfølsomhedsreaktioner. Der bør straks iværksættes hensigtsmæssig behandling.

Svære kutane reaktioner

Der blev rapporteret tilfælde af svære kutane reaktioner med alpelisib. I det kliniske fase III-studie var Stevens-Johnson syndrom (SJS) og erythema multiforme (EM) rapporteret hos henholdsvis 1 (0,4 %) og 3 (1,1 %) patienter. Lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) er blevet rapporteret efter markedsføring (se pkt. 4.8).

Behandling bør ikke initieres hos patienter med en anamnese med svære kutane reaktioner.

Patienter bør informeres om tegn og symptomer på svære kutane reaktioner (fx prodromalsymptomer i form af feber, influenza-lignende symptomer, slimhindelæsioner eller progressivt hududslæt). Hvis der er tegn eller symptomer på svære kutane reaktioner, bør behandlingen med Piqray afbrydes, indtil ætiologien bag reaktionen er blevet fastlagt. Det anbefales at konsultere en dermatolog.

Hvis en svær kutan reaktion bekræftes, bør Piqray seponeres permanent. Det bør ikke genoptages hos patienter, der tidligere har oplevet svære kutane reaktioner. Hvis en svær kutan reaktion ikke bekræftes, kan midlertidig afbrydelse, dosisreduktion eller seponering af Piqray være nødvendig, som beskrevet i tabel 3 (se pkt. 4.2).

Hyperglykæmi

Der er observeret svær hyperglykæmi, i nogle tilfælde associeret med hyperosmolær hyperglykæmisk non-ketotisk syndrom (HHNKS) eller ketoacidose, hos patienter i behandling med Piqray. Efter markedsføring er der rapporteret nogle tilfælde af ketoacidose med dødelig udgang.

I det kliniske fase III-studie forekom hyperglykæmi hyppigere hos patienter, der var diabetiske (0 ud af 12 patienter [0 %] med grad 1-2, og 10 ud af 12 patienter [83,3 %] med grad 3-4), præ-diabetiske (43 ud af 159 patienter [27,0 %] med grad 1-2, og 77 ud af 159 patienter [48,4 %] med grad 3-4), som havde en BMI ≥ 30 ved screening (14 ud af 74 patienter [18,9 %] med grad 1-2, og 38 ud af 74 patienter [51,4 %] med grad 3-4) eller som havde en alder på ≥ 75 år (6 ud af 34 patienter [17,6 %] med grad 1-2, og 19 ud af 34 patienter [55,9 %] med grad 3-4).

Da hyperglykæmi kan indtræde hurtigt efter opstart af behandlingen, anbefales hyppig selv-monitorering i de første 4 uger, og især i de første 2 uger af behandlingen, som klinisk indiceret. Den anbefalede specifikke plan for monitorering af fastende glukose niveau er vist i tabel 6.

I det kliniske fase III-studie intensiverede de patienter, der havde diabetes mellitus i anamnesen, brugen af antidiabetika under behandling med Piqray.

Alle patienter bør informeres om livsstilsændringer, der kan reducere hyperglykæmi (fx diætrestrictioner og fysisk aktivitet).

Tabel 6 Plan for monitorering af fastende glukose

	Anbefalet plan for monitorering af fastende glukose og HbA1c-niveauer hos alle patienter i behandling med Piqray	Anbefalet plan for monitorering af fastende glukose og HbA1c-niveauer hos patienter med diabetes, præ-diabetes, BMI ≥ 30 eller alder på ≥ 75 år i behandling med Piqray
Ved screening, før opstart af behandling med Piqray	Undersøg fastende plasma glukose (FPG), HbA1c, og optimér patientens blodsukkerniveau (se tabel 2).	
Efter opstart af behandling med Piqray	Monitorér fastende glukose i ugerne 1, 2, 4, 6 og 8 efter behandlingsstart og månedligt herefter.	
	Monitorér/selvkontrollér fastende glukose niveau regelmæssigt, hyppigere i de første 4 uger, og især i de første 2 uger af behandlingen i henhold til anvisningerne fra en sundhedsperson*.	Monitorér/selvkontrollér fastende glukose niveau dagligt i de første 2 uger af behandlingen. Fortsæt herefter monitorering af fastende glukose niveau efter behov for at behandle hyperglykæmi i henhold til anvisningerne fra en sundhedsperson*.
	HbA1c bør monitoreres efter 4 ugers behandling og herefter hver 3. måned.	
Hvis der opstår hyperglykæmi efter opstart af behandling med Piqray	Monitorér fastende glukose niveau regelmæssigt, i henhold til lokale retningslinjer og som minimum indtil fastende glukose niveau falder til normalniveau.	
	Under behandling med antidiabetika fortsættes monitorering af fastende glukoseniveau mindst én gang om ugen i 8 uger. Herefter én gang hver 2. uge, og monitorér fastende glukose niveau i henhold til anvisningerne fra en sundhedsperson med ekspertise i behandling af hyperglykæmi.	
* Al glukoseovervågning skal udføres efter lægens skøn, som klinisk indiceret.		

Patienter bør informeres om tegn og symptomer på hyperglykæmi (fx udpræget tørst, hyppigere vandladning end normalt eller øget urinmængde, øget appetit med vægttab).

Hos de 191 patienter med hyperglykæmi blev 86,9 % (166/191) behandlet med antidiabetika, og 75,9 % (145/191) rapporterede brug af metformin som enkelt middel eller i kombination med et andet antidiabetisk lægemiddel (fx insulin, dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4)-hæmmere, SGLT2-hæmmere og sulfonylurinstoffer).

Orale antidiabetiske lægemidler blev brugt hos 154 patienter. Af disse 154 patienter seponerede 17 (11,0 %) studiebehandlingen på grund af hyperglykæmi. Samtidig behandling med insulin blev anvendt hos 56 patienter; 13 (23,2 %) af disse afsluttede studiebehandlingen på grund af hyperglykæmi.

Ud af 164 patienter med $\geq$ grad 2 hyperglykæmi, havde 157 mindst 1 grads forbedring, mediantid til forbedring fra den første hændelse var 8 dage (95 % CI: 8 til 10 dage).

Af de patienter med forhøjet FPG, som fortsatte behandling med fulvestrant efter seponering af Piqray (n = 61), havde 93,4 % (n = 57) FPG-niveauer der vendte tilbage til *baseline*.

Piqrays sikkerhed hos patienter med type 1-diabetes og ukontrolleret type 2-diabetes er ikke klarlagt, da disse patienter blev ekskluderet fra det kliniske fase III-studie. Patienter med type 2-diabetes i anamnesen blev inkluderet. Patienter med diabetes mellitus i anamnesen kan have behov for intensiveret diabetesbehandling og bør monitoreres tæt.

Afhængigt af sværhedsgraden af hyperglykæmi kan afbrydelse, dosisreduktion eller seponering af Piqray være nødvendig, som beskrevet i tabel 2 (se pkt. 4.2).

Pneumonitis

Der er rapporteret pneumonitis, herunder alvorlige tilfælde af pneumonitis/akut interstitiel lungesygdom, hos patienter, der blev behandlet med Piqray i kliniske studier. Patienter bør rådes til omgående at indberette nye eller forværrede respiratoriske symptomer. Hos patienter, der får nye eller forværrede respiratoriske symptomer, eller som formodes at have udviklet pneumonitis, bør behandling med Piqray afbrydes med det samme, og patienten bør undersøges for pneumonitis. Diagnosen ikke-infektøs pneumonitis bør overvejes hos patienter med ikke-specifikke respiratoriske tegn og symptomer, såsom hypoksi, hoste, dyspnø eller interstitielle infiltrater på røntgenbilleder, og hos hvem infektiøse, neoplastiske og andre årsager er blevet udelukket ved hjælp af relevante undersøgelser. Piqray bør seponeres permanent hos alle patienter med bekræftet pneumonitis.

Diarré eller colitis

Patienter bør monitoreres for diarré og andre symptomer på colitis, såsom mavesmerter og slim eller blod i afføringen.

Svær diarré og kliniske konsekvenser, såsom dehydrering og akut nyreskade, er blevet rapporteret under behandling med Piqray og forsvandt med passende indgreb. 59,9 % af patienterne (n = 170) oplevede diarré under behandling med Piqray. Grad 3 diarré forekom hos 7,4 % (n = 21) af patienterne, og der blev ikke rapporteret tilfælde af grad 4. Blandt patienterne med grad 2 eller grad 3 diarré (n = 79) var mediantid til indtræden 54 dage (interval: 1 til 1 731 dage).

Dosisreduktion af Piqray var påkrævet hos 6,3 % af patienterne, og 2,8 % af patienterne seponerede behandling med Piqray på grund af diarré. Hos de 170 patienter, der oplevede diarré, var lægemidler mod diarré (f.eks. loperamid) nødvendig for at håndtere symptomer hos 65,3 % (111/170).

Baseret på sværhedsgraden af diarréen eller colitis kan Piqray kræve dosis-afbrydelse, -reduktion eller seponering som beskrevet i tabel 4 (se pkt. 4.2).

Patienter bør tilrådes at starte behandling mod diarré, øge oral vækseindtagelse og underrette deres læge, hvis de får diarré eller andre symptomer på colitis under behandling med Piqray. I tilfælde af colitis kan yderligere behandling såsom steroider overvejes, som klinisk indiceret.

Osteonekrose i kæben

Der bør udvises forsigtighed når Piqray og bisfosfonater eller RANK-ligand-hæmmere (fx denosumab) enten administreres samtidigt eller sekventielt. Behandling med Piqray må ikke initieres hos patienter med aktuell osteonekrose i kæben fra tidligere eller samtidig behandling med bisfosfonater/denosumab. Patienter skal rådes til straks at indberette nye eller forværrede orale symptomer (såsom tandmobilitet, smerte eller hævelse, mundsår der ikke heler, eller udflåd) under behandling med Piqray.

Hos patienter, der udvikler osteonekrose i kæben, skal medicinsk standardbehandling initieres.

Symptomatisk visceral sygdom

Virkningen og sikkerheden af dette lægemiddel er ikke undersøgt hos patienter med symptomatisk visceral sygdom.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. filmovertrukket tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Lægemidler, der kan øge plasmakoncentrationen af alpelisib

Brystkræft-resistensprotein (BCRP)-hæmmere

Alpelisib er et substrat for BCRP *in vitro*. BCRP er involveret i den hepatobiliære eksport og intestinale sekretion af alpelisib, og derfor kan hæmning af BCRP i leveren og tarmen i forbindelse med eliminationen medføre øget systemisk eksponering for alpelisib. Derfor anbefales det at udvise forsigtighed og monitorere for toksicitet under samtidig behandling med hæmmere af BCRP (fx eltrombopag, lapatinib, pantoprazol).

Lægemidler, der kan reducere plasmakoncentrationen af alpelisib

Syrereducerende midler

Samtidig administration af H₂-receptorantagonisten ranitidin og en enkelt oral dosis alpelisib på 300 mg medførte en let reduktion i biotilgængeligheden af alpelisib og en reduktion i den samlede eksponering for alpelisib. Hos patienter, der havde indtaget et måltid med lavt fedt- og kalorieindhold (LFLC), blev AUC_{inf} reduceret med gennemsnitligt 21 % og C_{max} med 36 % ved samtidig administration af ranitidin. Hos fastende patienter, der samtidig fik ranitidin, var effekten mere udtalt med et fald på 30 % i AUC_{inf} og et fald på 51 % i C_{max} i forhold til fastende patienter, der ikke fik samtidig ranitidin. En farmakokinetisk populationsanalyse viste ingen signifikant virkning på alpelisibs farmakokinetik ved samtidig administration af syrehæmmende midler, herunder protonpumpehæmmere, H₂-receptorantagonister og antacida. Derfor kan alpelisib administreres sammen med syrehæmmende midler, når alpelisib administreres umiddelbart efter et måltid (se pkt. 4.2).

CYP3A4 induktorer

Administration en gang daglig af 600 mg rifampicin (en stærk CYP3A4 induktor) i 7 dage efterfulgt af en samtidig administration af en enkelt 300 mg oral dose af alpelisib på dag 8, sænkede alpelisib $C_{\max}$ med 38 % og AUC med 57 % i raske voksne (N=25). Administration af rifampicin 600 mg en gang daglig i 15 dage samtidig med administration af alpelisib 300 mg en gang daglig fra dag 8 til dag 15, sænkede steady state alpelisib $C_{\max}$ med 59 % og AUC med 74 %.

Samtidig administration med en stærk CYP3A4 induktor sænker alpelisib AUC, hvilket kan reducere effekten af alpelisib. Samtidig administration af alpelisib med stærke CYP3A4 induktorer (fx apalutamid, carbamazepin, enzalutamid, mitotan, phenytoin, rifampicin, perikon) bør undgås og det bør overvejes at vælge et alternativt samtidigt lægemiddel med ingen eller minimal mulighed for at inducere CYP3A4.

Lægemidler, hvis plasmakoncentration kan blive ændret af alpelisib

CYP3A4-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19- og CYP2B6-substrater

Dosisændring er ikke nødvendig ved samtidig administration af alpelisib og CYP3A4-substrater (fx everolimus, midazolam), CYP2C8-substrater (fx repaglinid), CYP2C9-substrater (fx warfarin), CYP2C19-substrater (fx omeprazol). Der blev ikke set relevante ændringer i eksponeringen for CYP2B6-substrat, når det blev administreret sammen med alpelisib. Resultaterne bør dog betragtes med forsigtighed på grund af begrænsede data (se pkt. 5.2).

I et lægemiddelinteraktionsstudie med samtidig administration af alpelisib og everolimus, et følsomt CYP3A4-substrat, blev det bekræftet, at der ikke er klinisk signifikante farmakokinetiske interaktioner (stigning i AUC på 11,2 %) mellem alpelisib og CYP3A4-substrater. Der blev ikke set nogen ændringer i eksponeringen for everolimus ved alpelisibdoser fra 250 til 300 mg.

Hos raske forsøgspersoner øgede samtidig administration af et CYP2C9-substrat (S-warfarin) med alpelisib i gennemsnit eksponeringen for S-warfarin med 34 % og 19 % for henholdsvis AUC_{inf} og $C_{\max}$ sammenlignet med administration af S-warfarin alene, hvilket indikerer, at alpelisib er en mild hæmmer af CYP2C9.

Stoffer, der er transportørsubstrater

In vitro-undersøgelser indikerer at alpelisib (og/eller dets metabolit BZG791) har potentiale til at hæmme aktiviteterne af OAT3 transportører og intestinal BCRP og P-gb. Alpelisib skal administreres med forsigtighed når kombineret med substrater af disse transportører, som udviser et snævert terapeutisk index, da alpelisib kan forhøje den systemiske eksponering for disse substrater.

Hormonelle kontrceptiva

Der er ikke udført kliniske studier til vurdering af interaktionspotentialet mellem alpelisib og hormonelle kontrceptiva.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Piqray er indiceret til mænd og postmenopausale kvinder. Piqray må ikke administreres til kvinder, der er eller kan være gravide eller ammer (se pkt. 4.1).

Fertile kvinder/kontraception hos mænd og kvinder

Fertile kvinder bør informeres om, at dyreforsøg og virkningsmekanismen har vist, at alpelisib kan være skadeligt for fostret. Embryoføtale udviklingsstudier i rotter og kaniner viste, at oral administration af alpelisib under organogenesen forårsagede embryotoksicitet, føtotoksicitet og teratogenicitet (se pkt. 5.3).

Hvis fertile kvinder får Piqray, skal de anvende sikker kontraception (fx dobbeltbarriere-prævention) under behandling og i mindst 1 uge efter afslutning af behandling.

Mandlige patienter med seksualpartnere, der er gravide, eller som kan være eller blive gravide, skal anvende kondom ved samleje under behandling med Piqray og i mindst 1 uge efter afslutning af behandling.

Se pkt. 4.6 i produktresuméet for fulvestrant.

Graviditet

Piqray er ikke indiceret, og må ikke anvendes til kvinder som er eller kan være gravide (se pkt. 4.1).

Der er ingen data fra anvendelse af alpelisib til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Piqray bør ikke anvendes under graviditeten og til fertile kvinder, som ikke anvender sikker kontraception.

Fertile kvinder skal have taget en graviditetstest, før initiering af behandling med Piqray.

Amning

Det er ukendt, om alpelisib udskilles i human modermælk eller i mælken hos dyr.

Som følge af muligheden for alvorlige bivirkninger hos det ammede spædbarn, frarådes det, at kvinder ammer under behandling og i mindst 1 uge efter den sidste dosis af Piqray.

Fertilitet

Der foreligger ingen kliniske data vedrørende alpelisibs virkning på fertiliteten. Vurderet ud fra studier af toksicitet og fertilitet efter gentagne doser kan alpelisib muligvis nedsætte fertiliteten hos fertile mænd og kvinder (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Piqray påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter bør rådes til at udvise forsigtighed, når de fører motorkøretøj og betjener maskiner, hvis de oplever træthed eller sløret syn under behandlingen (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofilen

Sikkerhedsprofilen er baseret på data fra 284 patienter i Piqray plus fulvestrant armen i et dobbeltblindt, placebo-kontrolleret fase III studie.

De mest almindelige bivirkninger (indberettet med en hyppighed på > 20 % i den kombinerede muterede og ikke muterede studiepopulation) var øget plasmaglukose (79,2 %), øget kreatinin (68,0 %), diarré (59,9 %), nedsat lymfocytaltal (55,6 %), stigning i gamma-glutamyltransferase (54,2 %), udslæt (52,1 %), kvalme (46,8 %), anæmi (45,4 %), øget alaninaminotransferase (45,1 %), træthed (44,0 %), stigning i lipase (43,3 %), nedsat appetit (37,0 %), stomatitis (30,6 %), opkastning (29,6 %), vægttab (28,2 %), hypokalcæmi (27,8 %), nedsat plasmaglukose (27,5 %), forlænget aktiveret partiel tromboplastintid (aPTT) (23,9 %) og alopeci (20,4 %).

De mest almindelige bivirkninger af grad 3 eller 4 (indberettet med en hyppighed på ≥ 2 %) var øget plasmaglukose (39,4 %), udslæt (19,4 %), stigning i gamma-glutamyltransferase (12,3 %), nedsat lymfocytaltal (9,9 %), diarré (7,4 %), stigning i lipase (7,0 %), hypokaliæmi (6,7 %), vægttab (6,0 %), træthed (5,6 %), anæmi (5,3 %), hypertension (5,3 %), stigning i alaninaminotransferase (4,6 %), øget kreatinin (3,2 %), kvalme (2,8 %), osteonekrose i kæben (2,8 %), stomatitis (2,5 %), hypokalcæmi (2,1 %), akut nyreskade (2,1 %) og slimhindebetændelse (2,1 %).

De mest almindelige bivirkninger, der medførte behandlingsseponering, var hyperglykæmi (6,3 %), udslæt (4,2 %), diarré (2,8 %) og træthed (2,5 %).

Tabel over bivirkninger

Bivirkningerne fra det kliniske fase III-studie og fra erfaringer efter markedsføring (tabel 7) er angivet i henhold til MedDRA-systemorganklasse. Inden for hver systemorganklasse er bivirkningerne opstillet efter hyppighed med den hyppigste bivirkning først. Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed. Hyppighedskategorierne for de enkelte bivirkninger er desuden baseret på følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data).

Tabel 7 Bivirkninger observeret i det kliniske fase III-studie og efter markedsføring

Bivirkning	Alle grader (%)		Grad 3 eller 4 (%)
Infektioner og parasitære sygdomme			
Urinvejsinfektion ¹	Meget almindelig	29 (10,2)	2 (0,7)*
Blod og lymfesystem			
Anæmi	Meget almindelig	129 (45,4)	15 (5,3)*
Nedsat lymfocytaltal	Meget almindelig	158 (55,6)	28 (9,9)
Nedsat trombocytaltal	Meget almindelig	42 (14,8)	3 (1,1)*
Immunsystemet			
Overfølsomhed ²	Almindelig	12 (4,2)	2 (0,7)*
Metabolisme og ernæring			
Øget plasmaglukose	Meget almindelig	225 (79,2)	112 (39,4)
Nedsat plasmaglukose	Meget almindelig	78 (27,5)	1 (0,4)
Nedsat appetit	Meget almindelig	105 (37,0)	3 (1,1)*
Hypokaliæmi	Meget almindelig	43 (15,1)	19 (6,7)
Hypokalcæmi	Meget almindelig	79 (27,8)	6 (2,1)
Nedsat magnesium	Meget almindelig	36 (12,7)	1 (0,4)*
Dehydrering	Almindelig	10 (3,5)	1 (0,4)*
Ketoacidose ³	Almindelig	3 (1,1)	3 (1,1)
Hyperosmolær hyperglykæmisk non-ketotisk syndrom (HHNKS) [#]	Ikke kendt	Ikke kendt	Ikke kendt
Psykiske forstyrrelser			
Søvnløshed	Almindelig	22 (7,7)	
Nervesystemet			
Hovedpine	Meget almindelig	55 (19,4)	2 (0,7)*
Dysgeusi ⁴	Meget almindelig	44 (15,5)	1 (0,4)*
Øjne			
Sløret syn	Almindelig	15 (5,3)	1 (0,4)*
Tørre øjne	Almindelig	10 (3,5)	
Uveitis	Ikke kendt	Ikke kendt	Ikke kendt
Vaskulære sygdomme			
Hypertension	Meget almindelig	30 (10,6)	15 (5,3)
Lymfødem	Almindelig	17 (6,0)	
Luftveje, thorax og mediastinum			
Pneumonitis ⁵	Almindelig	5 (1,8)	1 (0,4)*

Bivirkning	Alle grader (%)		Grad 3 eller 4 (%)
Mave-tarm-kanalen			
Diarré	Meget almindelig	170 (59,9)	21 (7,4)*
Kvalme	Meget almindelig	133 (46,8)	8 (2,8)*
Stomatitis ⁶	Meget almindelig	87 (30,6)	7 (2,5)*
Opkastning	Meget almindelig	84 (29,6)	2 (0,7)*
Mavesmerter	Meget almindelig	53 (18,7)	4 (1,4)*
Dyspepsi	Meget almindelig	33 (11,6)	
Tandpine	Almindelig	13 (4,6)	1 (0,4)*
Gingivitis	Almindelig	11 (3,9)	1 (0,4)*
Gingivale smerter	Almindelig	11 (3,9)	
Cheilitis	Almindelig	8 (2,8)	
Pankreatitis	Ikke almindelig	1 (0,4)	1 (0,4)
Colitis [#]	Ikke kendt	Ikke kendt	Ikke kendt
Hud og subkutane væv			
Udslæt ⁷	Meget almindelig	148 (52,1)	55 (19,4)*
Alopeci	Meget almindelig	58 (20,4)	
Pruritus	Meget almindelig	54 (19,0)	2 (0,7)*
Tør hud ⁸	Meget almindelig	53 (18,7)	1 (0,4)*
Erythem ⁹	Almindelig	19 (6,7)	2 (0,7)*
Dermatitis ¹⁰	Almindelig	10 (3,5)	2 (0,7)*
Palmoplantart erythrodysæstesisyndrom	Almindelig	5 (1,8)	
Erythema multiforme	Almindelig	3 (1,1)	2 (0,7)*
Stevens-Johnsons syndrom	Ikke almindelig	1 (0,4)	1 (0,4)*
Lægemiddelfremkaldt reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) [#]	Ikke kendt	Ikke kendt	Ikke kendt
Angioødem [#]	Ikke kendt	Ikke kendt	Ikke kendt
Knogler, led, muskler og bindevæv			
Muskelspasmer	Almindelig	23 (8,1)	
Myalgi	Almindelig	20 (7,0)	1 (0,4)*
Osteonekrose i kæben	Almindelig	16 (5,6)	8 (2,8)*
Nyrer og urinveje			
Akut nyreskade	Almindelig	17 (6,0)	6 (2,1)
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet			
Træthed ¹¹	Meget almindelig	125 (44,0)	16 (5,6)*
Slimhindeinflammation	Meget almindelig	56 (19,7)	6 (2,1)*
Perifert ødem	Meget almindelig	48 (16,9)	
Pyreksi	Meget almindelig	48 (16,9)	2 (0,7)
Tørre slimhinder ¹²	Meget almindelig	37 (13,0)	1 (0,4)
Ødem ¹³	Almindelig	20 (7,0)	

Bivirkning		Alle grader (%)		Grad 3 eller 4 (%)
Undersøgelser				
Vægttab		Meget almindelig	80 (28,2)	17 (6,0)*
Forhøjet kreatinin i blodet		Meget almindelig	193 (68,0)	9 (3,2)
Forhøjet gamma-glutamyltransferase		Meget almindelig	154 (54,2)	35 (12,3)
Forhøjet alaninaminotransferase		Meget almindelig	128 (45,1)	13 (4,6)
Forhøjet lipase		Meget almindelig	123 (43,3)	20 (7,0)
Forlænget aktiveret partiel tromboplastintid (aPTT)		Meget almindelig	68 (23,9)	2 (0,7)*
Nedsat albumin		Meget almindelig	44 (15,5)	1 (0,4)*
Forhøjet glykosyleret hæmoglobin		Almindelig	9 (3,2)	
*	Der blev ikke observeret nogen bivirkninger af grad 4			
#	Bivirkninger rapporteret efter markedsføring. Disse stammer fra spontane rapporter, hvor det ikke altid er muligt at fastsætte en pålidelig frekvens eller årsagssammenhæng med eksponering for lægemidlet.			
1	Urinvejsinfektion: omfatter også et enkelt tilfælde af urosepsis			
2	Overfølsomhed: omfatter også allergisk dermatitis			
3	Ketoacidose: omfatter også diabetisk ketoacidose (se pkt. 4.4)			
4	Dysgeusi: omfatter også ageusi, hypogeusi			
5	Pneumonitis: omfatter også interstitiel lungesygdom			
6	Stomatitis: omfatter også aftøse sår og mundsår			
7	Udslæt: omfatter også makulopapuløst udslæt, makuløst udslæt, generaliseret udslæt, papuløst udslæt, kløende udslæt			
8	Tør hud: omfatter også hudfissurer, xerosis, xeroderma			
9	Erythem: omfatter også generaliseret erythem			
10	Dermatitis: omfatter også dermatitis acneiform			
11	Træthed: omfatter også asteni			
12	Tørre slimhinder: omfatter også mundtørhed, vulvovaginal tørhed			
13	Ødem: omfatter også ansigtshævelse, ansigtsødem, øjenlågsødem			

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Hyperglykæmi

Hyperglykæmi blev indberettet hos 191 (67,3 %) patienter; hændelser af grad 2 (FPG > 160-250 mg/dl), 3 (FPG > 250-500 mg/dl) og 4 (FPG > 500 mg/dl) blev rapporteret hos henholdsvis 15,8 %, 34,5 % og 4,6 % af patienterne.

På baggrund af FPG- og HbA1c-værdierne ved *baseline* blev det vurderet, at 56 % af patienterne var præ-diabetiske (FPG > 5,6-6,9 mmol/l [100-125 mg/dl] og/eller HbA1c 5,7-6,4 %), og at 4,2 % af patienterne var diabetiske (FPG ≥ 7,0 mmol/l [≥ 126 mg/dl] og/eller HbA1c ≥ 6,5 %). 75,5 % af de patienter der var præ-diabetiske ved *baseline*, oplevede hyperglykæmi (alle grader) under behandling med alpelisib. Blandt alle patienter med hyperglykæmi af grad ≥2 (FPG > 160 mg/dl), var mediantiden til første forekomst 15 dage (interval: 5 dage til 1 458 dage) (baseret på laboratoriefund).

Medianvarigheden af hyperglykæmi af grad 2 var 10 dage (95 % CI: 8 til 13 dage). Hos patienter med grad ≥ 2 hyperglykæmi var mediantiden til forbedring (mindst en grad fra den første hændelse) 8 dage (95 % CI: 8 til 10 dage). FPG niveauer vendte tilbage til *baseline* (normal) hos 93,4 % af patienterne, som fortsatte med fulvestrant efter seponering af Piqray.

Hyperglykæmi blev behandlet med antidiabetika (se pkt. 4.4).

Udslæt

Udslæt (inklusive makulopapuløst udslæt, makuløst, generaliseret, papuløst, kløende, dermatitis og dermatitis acneiform) blev rapporteret hos 154 (54,2 %) patienter. Udslæt var hovedsageligt let eller moderat (grad 1 eller 2) og responderende over for behandling. I nogle tilfælde var udslæt ledsaget af pruritus og tør hud. Der blev rapporteret om hændelser af grad 2 og 3 hos henholdsvis 13,7 % og 20,1 % af patienterne med en mediantid til første indtræden på 12 dage (interval: 2 dage til 220 dage).

Blandt patienter, som fik profylaktisk behandling mod udslæt, herunder antihistaminer, blev udslæt rapporteret mindre hyppigt end i den samlede population, 25,8 % vs. 54,2 % af alle grader, 11,2 % vs. 20,1 % af grad 3 og 3,4 % vs. 4,2 % for udslæt, der medførte permanent seponering af Piqray. Derfor kan der eventuelt initieres profylaktisk antihistaminbehandling på tidspunktet for opstart af behandling med Piqray.

Gastrointestinal toksicitet (kvalme, diarré, opkastning)

Diarré, kvalme og opkastning blev rapporteret hos henholdsvis 59,9 %, 46,8 % og 29,6 % af patienterne (se tabel 7).

Der blev rapporteret diarré af grad 2 og 3 hos henholdsvis 20,4 % og 7,4 % af patienterne med en mediantid til indtræden af diarré $\geq$ grad 2 på 54 dage (interval: 1 dag til 1 731 dage).

Der er rapporteret om svær diarré og kliniske følgevirkninger, såsom dehydrering og akut nyreskade, under behandling med Piqray. Dette blev løst med passende tiltag (se tabel 4). Antiemetika (fx ondansetron) og lægemidler mod diarré (fx loperamid) blev anvendt hos henholdsvis 29/153 (19,0 %) og 111/170 (65,3 %) patienter for at håndtere symptomerne.

Osteonekrose i kæben (ONJ)

Der blev rapporteret om ONJ hos 6,0 % af patienterne (17/284) i den gruppe, der fik Piqray plus fulvestrant. Alle patienter, der oplevede ONJ, havde fået tidligere eller samtidig behandling med bisfosfonater (fx zoledronsyre) eller RANK-ligand-hæmmere (fx denosumab). Det kan derfor ikke udelukkes, at patienter, der får Piqray og bisfosfonater eller RANK-ligand-hæmmere, har en øget risiko for at udvikle ONJ.

Særlige populationer

Ældre

Hos patienter $\geq$ 65 år, der blev behandlet med alpelisib plus fulvestrant, var der en højere forekomst af hyperglykæmi af grad 3-4 (45,3 %) sammenlignet med patienter $<$ 65 år (34,7 %), mens grad 3-4 hyperglykæmi forekom hos 36,8 % af patienterne i alderen $<$ 75 år sammenlignet med 55,9 % hos patienter i alderen $\geq$ 75 år.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Bivirkningerne, der er set i forbindelse med overdosering, var i overensstemmelse med Piqrays sikkerhedsprofil og omfattede hyperglykæmi, kvalme, asteni og udslæt.

Behandling

Der bør iværksættes almen symptomatisk og understøttende behandling efter behov i alle tilfælde af overdosering. Der er ingen kendt antidot mod Piqray.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antineoplastiske stoffer, proteinkinasehæmmere, fosfatidylinositol 3-kinase (PI3K)-hæmmere, ATC-kode: L01EM03.

Virkningsmekanisme

Alpelisib er en α -specifik klasse I-fosfatidylinositol 3-kinasehæmmer (PI3K α -hæmmer). *Gain-of-function*-mutationer i det gen, der koder for den katalytiske α -underenhed af PI3K (PIK3CA), fører til aktivering af PI3K α - og AKT-signaler, cellulær transformation og generering af tumorer i *in vitro*- og *in vivo*-modeller.

I brystkræftcellerlinjer hæmmede alpelisib fosforylering af PI3K-*downstream-targets*, inklusive AKT, og udviste aktivitet i cellerlinjer med en PIK3CA-mutation.

Alpelisib hæmmede PI3K/AKT-signaleringsvejen *in vivo* og reducerede tumurvækst i xenograft modeller, inklusive modeller af brystkræft.

PI3K-hæmning som følge af alpelisib-behandling har vist sig at inducere en øget østrogenreceptor (ER)-transkription i brystkræftceller. Kombinationen alpelisib og fulvestrant udviste øget anti-tumoraktivitet sammenlignet med monoterapi med hvert af stofferne i xenografmodeller, der var derivet fra ER-positive, PIK3CA-muterede brystkræftcellerlinjer.

PI3K/AKT-signaleringsvejen er ansvarlig for glukosehomeostase, og hyperglykæmi er en forventet *on-target*-bivirkning af PI3K-hæmning.

Klinisk virkning og sikkerhed

Piqray blev evalueret i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, pivotalt fase III-studie med alpelisib i kombination med fulvestrant hos mænd og postmenopausale kvinder med fremskreden (locoregional recidiverende eller metastatisk) HR-positiv, HER2-negativ brystkræft, hvis sygdom var progredieret eller recidiveret under eller efter en aromatasehæmmer-baseret behandling (med eller uden CDK4/6-kombination).

Der blev inkluderet i alt 572 brystkræftpatienter, fordelt på to kohorter: en kohorte med PIK3CA-mutation og en kohorte uden PIK3CA-mutation brystkræft. Patienterne blev randomiseret til enten alpelisib 300 mg plus fulvestrant eller placebo plus fulvestrant i forholdet 1:1. Randomiseringen var stratificeret efter tilstedeværelse af lunge- og/eller levermetastaser og tidligere behandling med CDK4/6-hæmmer(e).

I kohorten med PIK3CA-mutation blev 169 patienter med en eller flere PIK3CA mutationer (C420R, E542K, E545A, E545D [kun 1635G>T], E545G, E545K, Q546E, Q546R, H1047L, H1047R eller H1047Y) randomiseret til at få alpelisib i kombination med fulvestrant, og 172 patienter blev randomiseret til at få placebo i kombination med fulvestrant. I denne kohorte havde 170 (49,9 %) patienter lever-/lungemetastaser, og 20 (5,9 %) patienter havde fået tidligere CDK4/6-hæmmerbehandling.

Patienterne havde en medianalder på 63 år (interval: 25 til 95 år). 44,9 % af patienterne var i alderen 65 år eller ældre og ≤ 85 years. De inkluderede patienter var kaukasere (66,3 %), asiater (21,7 %) og sorte eller afroamerikanske (1,2 %). Studiepopulationen inkluderede en mand i PIK3CA mutant kohorten, som blev behandlet med alpelisib og fulvestrant. 66,0 % og 33,4 % af patienterne havde en ECOG-*performancestatus* på henholdsvis 0 og 1.

97,7 % af patienterne havde tidligere fået endokrin behandling. Hos 67,7 % af forsøgspatienterne var den seneste behandling inden inkludering i studiet endokrin behandling. Letrozol og anastrozol var de mest almindeligt anvendte endokrine behandlinger. Det seneste endokrine regime inden inkludering i studiet var terapeutisk behandling hos 47,8 % af forsøgspatienterne og adjuverende behandling hos 51,9 % af forsøgspatienterne. Samlet set blev 85,6 % af patienterne vurderet til at have endokrin-resistent sygdom; der blev observeret primær endokrin resistens (de novo resistens) hos 13,2 % af patienterne og sekundær endokrin resistens (recidiv/progression efter et indledende respons) hos 72,4 % af patienterne.

Demografi og sygdoms karakteristika ved *baseline*, ECOG-performancestatus, tumorbyrde og tidligere antineoplastisk behandling var afbalanceret mellem studiegrupperne.

I den randomiserede behandlingsfase blev alpelisib 300 mg eller placebo administreret oralt én gang dagligt på kontinuerlig basis. Fulvestrant 500 mg blev administreret intramuskulært på dag 1 og 15 i cyklus 1 og herefter på dag 1 i en 28-dages cyklus i behandlingsfasen (administration $\pm$ 3 dage).

Det var ikke tilladt for patienterne at skifte fra placebo til alpelisib under studiet eller efter sygdomsprogression.

Studiets primære endepunkt var investigatorvurderet progressionsfri overlevelse (PFS) ved brug af *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST v1.1) hos patienter med en PIK3CA-mutation. Det vigtigste sekundære endepunkt var samlet overlevelse (OS) hos patienter med en PIK3CA-mutation.

De øvrige sekundære endepunkter omfattede PFS hos patienter uden en PIK3CA-mutation og OS hos patienter uden en PIK3CA-mutation.

Analyse af primær effekt

Det primære effektmål for studiet blev nået ved den endelige PFS-analyse (skæringsdato 12. juni 2018) og viste en statistisk signifikant forbedring af investigatorvurderet PFS i PIK3CA mutant-kohorten af patienter, der fik alpelisib plus fulvestrant, i forhold til patienter, der fik placebo plus fulvestrant med en estimeret risikoreduktion for sygdomsprogression eller død på 35 % til fordel for behandling med alpelisib plus fulvestrant (tabel 8).

Tabel 8 Studie C2301 primær effektanalyse - Oversigt over effektresultater baseret på RECIST (FAS, kohorte med PIK3CA-mutation). Dataskæringsdato: 12. juni 2018

	Piqray + fulvestrant (n = 169)	Placebo + fulvestrant (n = 172)
Median progressionsfri overlevelse (PFS) (måneder, 95 % CI)		
Investigators radiologiske vurdering [#]		
Kohorte med PIK3CA-mutation (N = 341)	11,0 (7,5 til 14,5)	5,7 (3,7 til 7,4)
Hazard ratio (95 % CI)	0,65 (0,50 til 0,85)	
p-værdi ^a	0,00065	
Blindet, uafhængig komité's vurdering ^{*#}		
Kohorte med PIK3CA-mutation (N = 173)	11,1 (7,3 til 16,8)	3,7 (2,1 til 5,6)
Hazard ratio (95 % CI)	0,48 (0,32 til 0,71)	
p-værdi	N/A	
CI = konfidensinterval, N = antal patienter, N/A = ikke relevant; NE = ikke evaluerbar		
^a p-værdi er beregnet ved hjælp af en-sidet stratificeret log-rank-test.		
[#] pr. RECIST 1.1		
[*] Baseret på 50 % stikprøve-baseret audit-tilgang		

I kohorten med PIK3CA-mutation viste PFS-subgruppeanalyser efter investigators vurdering ved stratificeringsfaktorer for randomisering en generelt konsistent behandlingseffekt til fordel for alpelisib armen, uafhængigt af tidligere tilstedeværelse eller fravær af lunge-/levermetaster.

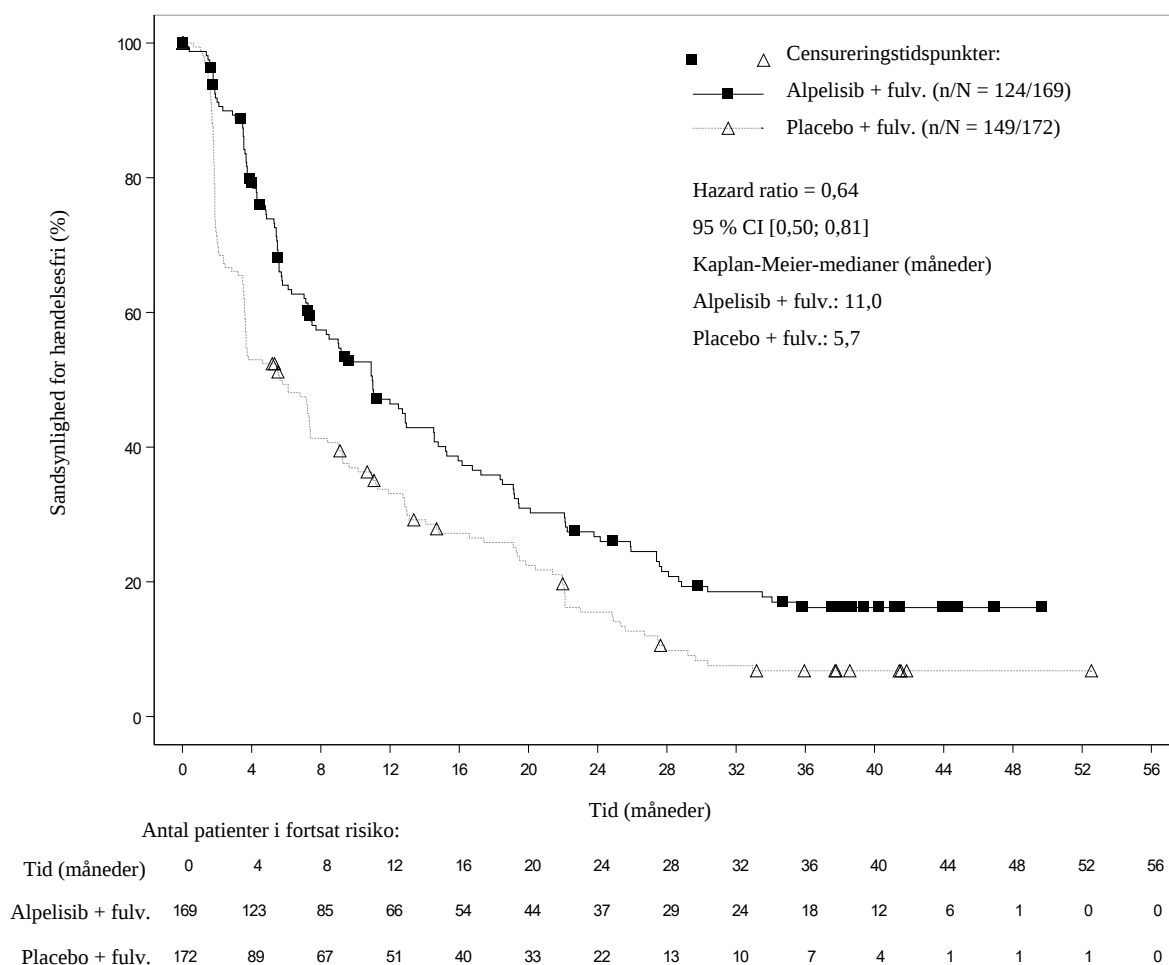
Blandt 20 patienter med tidligere brug af CDK4/6-hæmmer var PFS hazard ratio (HR) 0,48 (95 % CI: 0,17; 1,36); median PFS blev 1,8 måneder (95 % CI: 1,7; 3,6) i placebo plus fulvestrant armen og 5,5 måneder (95 % CI: 1,6; 16,8) i alpelisib plus fulvestrant armen.

Ved anvendelse af dataskæringsdatoen 12. juni 2018 var PFS-resultater for subgruppen af patienter med endokrin resistent brystkræft (HR = 0,64; 95 % CI: 0,49; 0,85, n = 292) og endokrin følsom brystkræft (HR = 0,87; 95 % CI: 0,35; 2,17, n = 39) til fordel for alpelisib plus fulvestrant armen. Antallet af patienter med endokrin følsom brystkræft med en PIK3CA-mutation var begrænset (n = 39) og resultaterne skal fortolkes med forsigtighed.

Ved anvendelse af dataskæringsdatoen 12. juni 2018, var den samlede responsrate hos patienter med målbar sygdom ved *baseline* 35,7 % (95 % CI: 27,4; 44,7) i alpelisib plus fulvestrant armen og 16,2 % (95 % CI: 10,4; 23,5) i placebo plus fulvestrant-armen.

Der blev foretaget en deskriptiv *follow-up* effektanalyse af PFS ved tidspunktet, hvor den endelige OS-analyse blev udført (dataskæringsdato 23. april 2020). Med en median varighed fra randomisering til dataskæring på ca. 42 måneder, var det rapporterede PFS-resultat konsistent med resultaterne fra den primære PFS-analyse. Der var en estimeret 36 % risiko-reduktion for progression eller død til fordel for behandling med alpelisib plus fulvestrant (HR=0,64; 95 % CI: 0,50; 0,81) (figur 1).

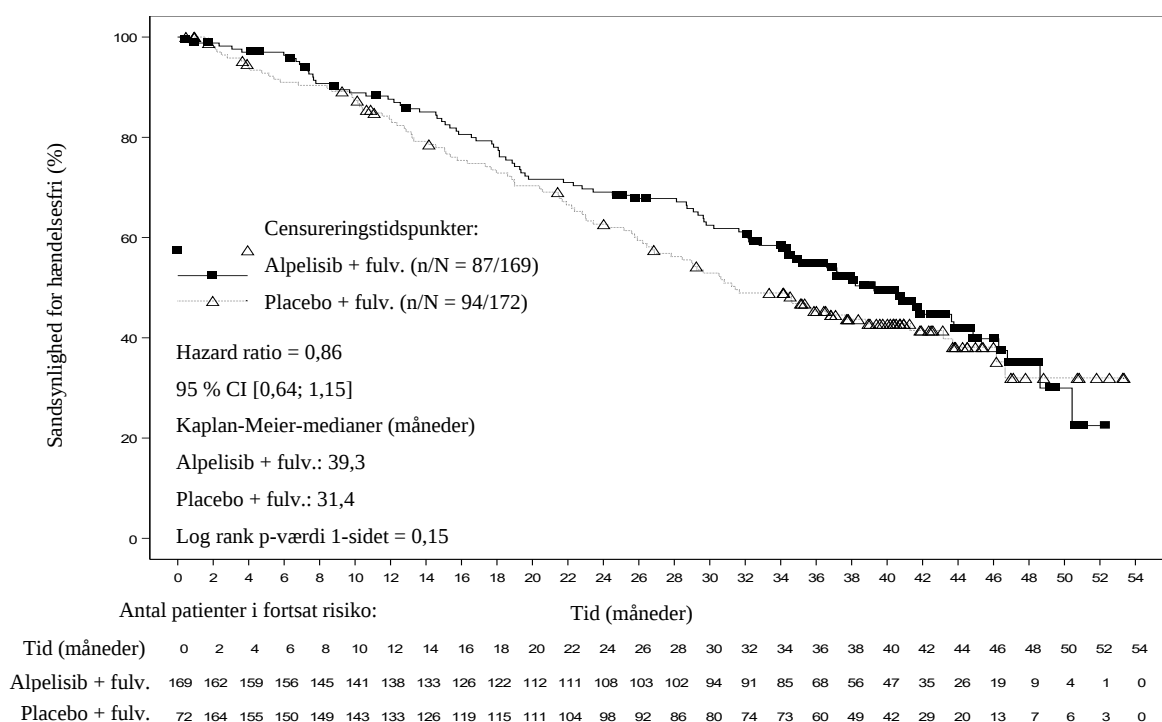
Figur 1 Studie C2301 - Kaplan-Meier-kurve over investigatorvurderet PFS (FAS, PIK3CA mutant-kohorte): deskriptiv opdatering med dataskæringsdato 23. april 2020



Endelig analyse for samlet overlevelse

Ved den endelige OS-analyse mødte studiet ikke det vigtigste sekundære endepunkt. Ved dataskæringsdatoen 23. april 2020 var der rapporteret total 87 (51,5 %) dødsfald i alpelisib plus fulvestrant-armen og 94 (54,7 %) i placebo plus fulvestrant-armen. Hazard ratio var 0,86 (95 % CI: 0,64; 1,15; $p=0,15$, ensidet) og den præspecificerede O'Brien-Fleming effektgrænse på $p \leq 0,0161$ var ikke krydset. Median OS var 39,3 måneder (95 % CI: 34,1; 44,9) i alpelisib plus fulvestrant-armen og 31,4 måneder (95 % CI: 26,8; 41,3) i placebo plus fulvestrant-armen (figur 2).

Figur 2 Studie C2301 vigtigste sekundære analyse– Kaplan-Meier-kurve over OS (FAS, PIK3CA mutant-kohorte) med skæringsdato 23. april 2020



Hos patienter med tidligere CDK4/6i-behandling (n=20) var median OS i alpelisib plus fulvestrant-armen 29,8 måneder (95 % CI: 6,7; 38,2) sammenlignet med 12,9 måneder (95 % CI: 2,5; 34,6) i placebo plus fulvestrant-armen (HR=0,67; 95 % CI: 0,21; 2,18).

Kohorte uden PIK3CA-mutation

Der blev ikke set nogen fordel i PFS hos patienter med tumorer uden PIK3CA-vævsmutation.

Før brug af fulvestrant i studie CBYL719X2102

Patienter med tidligere fulvestrant behandling blev ikke inkluderet i det pivotale studie. I fase I studiet CBYL719X2101 rapporterede 39 personer forudgående fulvestrant anvendelse. Det bedste samlede respons på behandling med alpelisib plus fulvestrant, for de 21 personer med PIK3CA-mutationer og målbar sygdom ved *baseline*, var delvis respons hos 7 personer, stabil sygdom hos 11 personer og progressiv sygdom hos 2 personer. Evidensen for virkningen af denne behandling hos patienter, der tidligere blev behandlet med fulvestrant, er derfor ikke fastlagt på grund af de begrænsede data på dette tidspunkt (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Piqray i alle undergrupper af den pædiatriske population med brystkræft (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Alpelisibs farmakokinetik blev undersøgt hos patienter, der fik et oralt dosisregime i intervallet 30 til 450 mg dagligt. Raske forsøgspersoner fik en oral enkeltdosis fra 300 til 400 mg. Farmakokinetikken var sammenlignelig hos onkologiske patienter og raske forsøgspersoner.

Absorption

Efter oral administration af alpelisib var mediantiden til opnåelse af maksimal plasmakonzentration (T_{max}) mellem 2,0 og 4,0 timer, uafhængigt af dosis, tid og regime. Baseret på absorptionsmodeller blev biotilgængeligheden estimeret til at være meget høj (> 99 %) efter indtagelse af mad, men lavere under fastende forhold (~68,7 % ved en dosis på 300 mg). Ved daglig dosering kan det forventes, at *steady-state*-plasmaniveauer af alpelisib er nået på dag 3 efter opstart af behandlingen hos de fleste patienter.

Effekt af mad

Mad påvirker absorptionen af alpelisib. Hos raske frivillige, der fik en enkelt oral dosis alpelisib på 300 mg, medførte et fedt- og kalorierigt (HFHC) måltid (985 kalorier med 58,1 g fedt) en stigning i AUC_{inf} på 73 % og C_{max} på 84 %, og et LFLC-måltid (334 kalorier med 8,7 g fedt) medførte en stigning i AUC_{inf} på 77 % og C_{max} på 145 % i forhold til værdierne under fastende forhold. Der blev ikke set nogen signifikant forskel i AUC_{inf} mellem LFLC og HFHC med en geometrisk middelforhold på 0,978 (CI: 0,876; 1,09), hvilket viser, at hverken fedtindholdet eller det samlede kalorieindtag har en betydelig indvirkning på absorptionen. Den potentielle årsag til fødevareeffekten er øget gastrointestinal opløselighed via galde, der udskilles som respons på indtagelse af mad. Derfor skal Piqray indtages umiddelbart efter mad og på cirka samme tidspunkt hver dag.

Fordeling

Alpelisib bindes moderat til proteiner med en fri fraktion på 10,8 % uanset koncentration. Alpelisib blev ligeligt fordelt mellem røde blodlegemer og plasma med en gennemsnitlig blod-til-plasmaratio på 1,03 *in vivo*. Da alpelisib er et substrat for humane efflukstransportører, forventes der ingen penetration af blod-hjernebarrieren hos mennesker. Alpelisibs fordelingsvolumen ved *steady state* (V_{ss}/F) estimeres til 114 liter (interindividuel CV % 49 %).

Biotransformation

Det er påvist i *in vitro*-studier, at den primære metabolisering sker ved dannelselse af hydrolysemetabolit BZG791 via kemisk og enzymatisk amidhydrolyse, efterfulgt af CYP3A4-medieret hydroxylering. Alpelisibhydrolysen sker systematisk, både via kemisk nedbrydning og enzymatisk hydrolyse via ubikvitært udtrykte, høj-kapacitetsenzym (esteraser, amidaser, cholinesterase), der ikke er begrænset til leveren. CYP3A4-medierede metabolitter og glukuronider udgjorde ~15 % af dosis; BZG791 udgjorde ~40-45 % af dosis. Resten af den dosis, der blev fundet som uændret alpelisib i urin eller fæces, blev enten udskilt som alpelisib eller ikke absorberet.

Elimination

Alpelisib udviser lav *clearance* med 9,2 l/t (CV % 21 %) baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse efter indtagelse af mad. Den populationsudledte halveringstid, uafhængigt af dosis og tid, var 8 til 9 timer ved *steady state* med 300 mg én gang dagligt.

I et humant masse-balancestudie efter oral administration blev alpelisib og dets metabolitter primært fundet i fæces (81,0 %) som alpelisib, eller metaboliseret BZG791. Udskillelsen i urin er minimal (13,5 %) med uomdannet alpelisib (2 %). Efter en enkelt oral dosis [^{14}C]-alpelisib blev 94,5 % af den totale administrerede radioaktive dosis genfundet i løbet af 8 dage.

Linearitet/non-linearitet

Farmakokinetikken blev påvist at være lineær med hensyn til dosis og tid mellem 30 og 450 mg ved indtagelse sammen med mad. Eksponeringen (AUC) for alpelisib er kun en smule højere ved *steady state* efter gentagne doser end efter en enkelt dosis, med en gennemsnitlige akkumulation på 1,3 til 1,5 ved daglig dosering.

Metabolisk interaktion

CYP3A4-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19- og CYP2B6-substrater

I et lægemiddelinteraktionsstudie viste samtidig administration af gentagne doser alpelisib 300 mg med en enkelt dosis af sensitive substrater af CYP3A4 (midazolam), CYP2C8 (repaglinid), CYP2C9 (warfarin), CYP2C19 (omeprazol) og CYP2B6 (bupropion), administreret som en blanding, at der ikke er nogen klinisk betydningsfuld farmakokinetisk interaktion. Dataene fra CYP2B6-substratet (bupropion) skal fortolkes med forsigtighed på grund af den lille stikprøvestørrelse.

Hos raske forsøgspersoner øgede samtidig administration af et CYP2C9-substrat (S-warfarin) med gentagne doser af 300 mg alpelisib ved *steady state* eksponeringen af S-warfarin med gennemsnitligt 34 % og 19 % for henholdsvis AUC_{inf} og C_{max} sammenlignet med administration af S-warfarin alene. Dette indikerer, at alpelisib er en mild hæmmer af CYP2C9.

I et lægemiddelinteraktionsstudie med de sensitive CYP3A4- og P-gp-substrater everolimus hos patienter med fremskredne solide tumorer steg AUC med 11,2 %. Der forventes ingen klinisk relevant ændring som et resultat af lægemiddelinteraktion med CYP3A4-substrater.

CYP3A4 induktorer

Et lægemiddelinteraktionsstudie med samtidig administration af alpelisib og rifampicin, en stærk CYP3A4 induktor, bekræftede at der er klinisk signifikant interaktion mellem alpelisib og stærke CYP3A4 induktorer (se pkt. 4.5).

Transportør-baseret interaktion

Baseret på *in-vitro* data kan hæmning af den renale organiske aniontransportør OAT3 af alpelisib (og/eller dens metabolit BZG791) ikke udelukkes hos patienter ved den terapeutiske dosis.

Alpelisib udviste kun svag *in vitro*-hæmning af de ubikvitært udtrykte efflukstransportører (P-gp, BCRP, MRP2, BSEP), *solute carrier transporters* ved leverens indløb (OATP1B1, OATP1B3, OCT1) og *solute carrier transporters* i nyrerne (OAT1, OCT2, MATE1, MATE2K). Da ubundne systemiske *steady state*-koncentrationer (eller koncentrationerne ved leverens indløb) ved både den terapeutiske dosis og den maksimalt tolererede dosis er signifikant lavere end de eksperimentelt bestemte ubundne hæmningskonstanter eller IC_{50} , vil hæmningen ikke medføre klinisk signifikans. Grundet den høje koncentration af alpelisib i intestinal lumen kan en effekt på intestinal P-gp og BCRP ikke fuldkommen udelukkes.

Særlige populationer

Effekt af alder, vægt og køn

Den farmakokinetiske populationsanalyse viste, at alder, legemsvægt og køn ikke har nogen klinisk relevant effekt på den systemiske eksponering for alpelisib, der ville nødvendiggøre dosisændring af Piqray.

Pædiatriske patienter (under 18 år)

Piqrays farmakokinetik hos børn i alderen 0-18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Ældre (≥ 65 år)

Af de 284 patienter, der fik Piqray i fase III-studiet (i alpelisib plus fulvestrant armen), var 117 patienter ≥ 65 år, og 34 patienter var mellem 75 år og 87 år. Der blev ikke observeret nogen overordnet forskel i eksponeringen for Piqray hos disse patienter sammenlignet med yngre patienter (se pkt. 4.2).

Race/etnicitet

Farmakokinetiske populationsanalyser og farmakokinetiske analyser fra et fase I-studie med japanske kræftpatienter viste, at etnicitet ikke har nogen klinisk relevant effekt på den systemiske eksponering for Piqray.

Non-kompartmentale farmakokinetiske parametre efter enkelte og flere daglige doser af Piqray hos japanske patienter var meget tilsvarende dem, der er set i den kaukasiske population.

Nedsat nyrefunktion

Vurderet ud fra en farmakokinetisk populationsanalyse, som omfattede 117 patienter med normal nyrefunktion ($\text{eGFR} \geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) / ($\text{CLcr} \geq 90 \text{ ml/min}$), 108 patienter med let nedsat nyrefunktion (eGFR 60 til $< 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) / (CLcr 60 til $< 90 \text{ ml/min}$) og 45 patienter med moderat nedsat nyrefunktion (eGFR 30 til $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), har let og moderat nedsat nyrefunktion ingen effekt på eksponeringen for alpelisib (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion

Vurderet ud fra et farmakokinetisk studie hos patienter med nedsat leverfunktion har moderat og svært nedsat leverfunktion ubetydelig effekt på eksponeringen for alpelisib (se pkt. 4.2). Den gennemsnitlige eksponering for alpelisib var 1,26 gange højere hos patienter med svær (GMR: 1,00 for C_{max} ; 1,26 for $\text{AUC}_{\text{last}}/\text{AUC}_{\text{inf}}$) nedsat leverfunktion.

Vurderet ud fra en farmakokinetisk populationsanalyse, som omfattede 230 patienter med normal leverfunktion og 41 patienter med let nedsat leverfunktion, men ingen patienter med moderat nedsat leverfunktion, og som understøtter fundene fra det dedikerede studie af nedsat leverfunktion, har let og moderat nedsat leverfunktion ingen indvirkning på eksponeringen for alpelisib (se pkt. 4.2).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Sikkerhedsfarmakologi og toksicitet efter gentagne doser

Størstedelen af de observerede virkninger af alpelisib var relateret til alpelisibs farmakologiske virkning som en $\text{p110}\alpha$ -specifik hæmmer af PI3K-vejen, såsom virkningen på glukosehomeostasen, der resulterer i hyperglykæmi og risikoen for forhøjet blodtryk. De primære målorganer for bivirkninger var knoglemarven og lymfevævet, bugspytkirtlen og visse reproduktionsorganer hos begge køn. Bivirkningerne på knoglemarv og lymfevævet var generelt reversible ved ophør af behandling. Virkningerne på bugspytkirtlen og reproduktionsorganerne var ikke fuldstændigt reversible, men der blev set en tendens mod reversion. Der blev påvist inflammatoriske hudforandringer i eksploratoriske rottestudier.

Kardiovaskulær sikkerhedsfarmakologi

Der blev vist *In vitro* hæmning af hERG kanaler (IC_{50} på $9,4 \mu\text{M}$) ved koncentrationer ~ 13 gange højere end eksponeringen hos mennesker, ved den anbefalede dosis på 300 mg/dag. Ingen relevant elektrofysiologisk effekt blev observeret hos hunde.

Karcinogenicitet og mutagenicitet

Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier.

Resultater af standardmæssige *in vitro* genotoksicitetsstudier med alpelisib var negative. I et toksicitetsstudie med gentagen dosering udført på rotter, hvor mikronukleuanalyse blev integreret, var alpelisib ikke genotoksisk op til eksponeringsniveau på omkring den dobbelte estimerede eksponering (AUC) hos mennesker ved den anbefalede dosis på 300 mg.

Reproduktionstoksicitet

Embryoføtale udviklingsstudier i rotter og kaniner har vist, at oral administration af alpelisib under organogenesen inducerede embryotoksicitet, føtotoksicitet og teratogenicitet. Efter prænatal eksponering for alpelisib hos rotter og kaniner blev der set øget forekomst af pre- og postimplantationstab, reduceret fostervægt og øget forekomst af føtale misdannelser (forstørret hjerneventrikel, nedsat knogleossifikation og skeletale misdannelser). Disse virkninger indtrådte ved eksponeringer, der var lavere end eksponeringen hos mennesker ved brug af den højeste anbefalede dosis på 300 mg, hvilket indikerer potentiel klinisk relevans.

I studier af toksicitet efter gentagne doser blev der imidlertid set bivirkninger i reproduktionsorganerne, såsom vaginal eller uterin atrofi og østruscyklusvariationer hos rotter, nedsat vægt af prostata og testis hos rotter og hunde og prostata atrofi hos hunde ved kliniske relevante doser baseret på AUC.

I fertilitetsstudier udført i han- og hunrotter, blev lignende effekt på fertiliteten observeret. I hunrotter blev der observeret øget pre- og post-implantative tab, hvilket medførte reduceret antal af implantationssteder og levende embryoer, ved eksponeringsniveauer (AUC) omkring det dobbelte af den anbefalede humane dosis på 300 mg. I hanrotter var fertiliteten og reproduktionsniveauet, inklusive antal sædceller og motilitetsparametre, upåvirkede ved eksponeringsniveauer (AUC) hos mennesker omkring det dobbelte af den anbefalede dosis på 300 mg. Ved eksponeringsniveauer (AUC) på eller under den anbefalede humane dosis på 300 mg, var kirtelvægten (sædblærer, prostata) dog reduceret og korrelerede mikroskopisk med atrofi og/eller reduceret udskillelse i henholdsvis prostata og sædblærer.

Fototoksicitet

I en *in vitro*-fototoksicitetstest på Balb/c 3T3-fibroblastcellelinjen i mus blev der ikke identificeret noget relevant fototoksicitetspotentiale for alpelisib.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Tabletterne

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Mannitol
Natriumstivelsesglycolat
Hypromellose
Magnesiumstearat

Filmovertræk

Hypromellose
Jernoxid, sort (E 172)
Jernoxid, rød (E 172)
Titandioxid (E 171)
Macrogol
Talcum

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

4 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Blisterkort med forseglede blisterlommer af PVC/PCTFE/alu (polyvinylchlorid/polychlortrifluorethylen/aluminium), der indeholder 14 filmovertrukne tabletter.

Piqray 50 mg og 200 mg filmovertrukne tabletter

Pakninger indeholdende 28 filmovertrukne tabletter (14 tabletter med 50 mg og 14 tabletter med 200 mg) eller 56 filmovertrukne tabletter (28 tabletter med 50 mg og 28 tabletter med 200 mg). Multipakninger indeholdende 168 filmovertrukne tabletter (3 x 56; hver pakning indeholder 28 tabletter med 50 mg og 28 tabletter med 200 mg).

Piqray 150 mg filmovertrukne tabletter

Pakninger indeholdende 28 eller 56 filmovertrukne tabletter. Multipakninger indeholdende 168 (3 x 56) filmovertrukne tabletter.

Piqray 200 mg filmovertrukne tabletter

Pakninger indeholdende 14 eller 28 filmovertrukne tabletter. Multipakninger indeholdende 84 (3 x 28) filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1455/001-009

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 27. juli 2020

Dato for seneste fornyelse: 7. februar 2025

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Tyskland

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenien

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Forud for markedsføring af Piqray i hver medlemsstat skal indehaveren af markedsføringstilladelsen blive enig med den relevante nationale myndighed om indholdet og udformningen af uddannelsesmateriale, inklusive kommunikationsmedier, distributionsmetoder og andre aspekter af programmet.

Uddannelsesprogrammet er beregnet til at øge kendskabet og give oplysninger om tegn og symptomer på svær hyperglykæmi, inklusive ketoacidose, og hvordan de skal behandles.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal i hver medlemsstat, hvor Piqray markedsføres sørge for, at sundhedspersoner, som forventes at ville ordinere Piqray, har adgang til/forsynses med det følgende undervisningsmateriale til læger.

Undervisningsmateriale til lægen skal indeholde:

- Produktresumé
- Vejledning til sundhedspersoner

Vejledningen til sundhedspersoner skal indeholde følgende nøgleelementer:

Der er observeret svær hyperglykæmi, i nogle tilfælde associeret med hyperosmolær hyperglykæmisk non-ketotisk syndrom (HHNKS) eller ketoacidose, hos patienter i behandling med Piqray. Efter markedsføring er der rapporteret nogle tilfælde af ketoacidose med dødelig udgang.

- **Før initiering af behandling**

- Piqray er associeret med en øget risiko for hyperglykæmi.
- Patienter med højere risiko (diabetiske, præ-diabetiske, FPG > 13,9 mmol/l [> 250 mg/dl], BMI ≥ 30 eller alder ≥ 75 år), har brug for konsultation hos en sundhedsperson med erfaring i behandling af hyperglykæmi.
- Test for FPG og HbA1c og optimér patientens blodsukkerniveau inden behandlingsstart med alpelisib.
- Rådgiv patienter med henblik på risikoen for hyperglykæmi, behov for livsstilsændringer, tegn og symptomer på hyperglykæmi (fx overdreven tørst, oftere vandladning eller større mængde urin end sædvanligt, øget appetit med vægttab, åndedrætsbesvær, hovedpine, kvalme, opkastning) og vigtigheden af straks at kontakte en sundhedsperson, hvis der opstår symptomer.

- **Under behandlingen**

- Følg skemaet for overvågning af fastende glukoseniveau i henhold til produktinformationen for Piqray. Bemærk, at der er forskellige skemaer for patienter med og uden risikofaktorer.
- I tilfælde af hyperglykæmi skal den hyperglykæmi-relaterede dosisændrings- og håndteringstabel i henhold til Piqrays produktinformation følges.
- Når antidiabetisk behandling påbegynder, skal der tages hensyn til mulige lægemiddelinteraktioner.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON TIL PAKNINGER, DER INDEHOLDER 150 MG TABLETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Piqray 150 mg filmovertrukne tabletter
alpelisib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmoverttrukket tablet indeholder 150 mg alpelisib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmoverttrukket tablet

28 tabletter
14 dages brug til en **daglig dosis på 300 mg.**
56 tabletter
28 dages brug til en **daglig dosis på 300 mg.**

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1455/001	28 filmovertukne tabletter med 150 mg
EU/1/20/1455/002	56 filmovertukne tabletter med 150 mg

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Piqray 150 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON TIL MULTIPAKNING, DER INDEHOLDER 150 MG TABLETTER (MED BLUE BOX)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Piqray 150 mg filmoverttrukne tabletter
alpelisib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmoverttrukket tablet indeholder 150 mg alpelisib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmoverttrukket tablet

Multipakning: 168 (3x56) tabletter
3x28 dages brug til en **daglig dosis på 300 mg**.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1455/003

168 (3x56) filmovertrukne tabletter med 150 mg

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Piqray 150 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

**KARTON TIL DELPAKNING AF MULTIPAKNING, DER INDEHOLDER 150 MG
TABLETTER (UDEN BLUE BOX)**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Piqray 150 mg filmovertrukne tabletter
alpelisib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmoverttrukket tablet indeholder 150 mg apelisib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmoverttrukket tablet

56 tabletter
28 dages brug til en **daglig dosis på 300 mg**.
Del af multipakning. Må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1455/003

168 (3x56) filmovertrukne tabletter med 150 mg

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Piqray 150 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTERKORT I PAKNINGER, DER INDEHOLDER 150 MG TABLETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Piqray 150 mg tabletter
alpelisib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Ma.
Ti.
On.
To.
Fr.
Lø.
Sø.

Tag begge tabletter i den farvede række straks efter mad på den anviste dag.

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON TIL PAKNINGER, DER INDEHOLDER 200 MG TABLETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Piqray 200 mg filmoovertrukne tabletter
alpelisib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmoovertrukket tablet indeholder 200 mg alpelisib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmoovertrukket tablet

14 tabletter
14 dages brug til en **daglig dosis på 200 mg.**
28 tabletter
28 dages brug til en **daglig dosis på 200 mg.**

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1455/007

14 filmovertrukne tabletter med 200 mg

EU/1/20/1455/008

28 filmovertrukne tabletter med 200 mg

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Piqray 200 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON TIL MULTIPAKNING, DER INDEHOLDER 200 MG TABLETTER (MED BLUE BOX)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Piqray 200 mg filmovertrukne tabletter
alpelisib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmoverttrukket tablet indeholder 200 mg alpelisib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmoverttrukket tablet

Multipakning: 84 (3x28) tabletter
3x28 dages brug til en **daglig dosis på 200 mg**.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1455/009

84 (3x28) filmovertrukne tabletter med 200 mg

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Piqray 200 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

DELPÅKNING AF MULTIPÅKNING, DER INDEHOLDER 200 MG TABLETTER (UDEN BLUE BOX)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Piqray 200 mg filmovertrukne tabletter
alpelisib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 200 mg apelisib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PÅKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

28 tabletter
28 dages brug til en **daglig dosis på 200 mg**.
Del af multipakning. Må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1455/009

84 (3x28) filmovertrukne tabletter med 200 mg

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Piqray 200 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTERKORT I PAKNINGER, DER INDEHOLDER 200 MG TABLETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Piqray 200 mg tabletter
alpelisib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Ma.
Ti.
On.
To.
Fr.
Lø.
Sø.

Tag én tablet straks efter mad på den anviste dag.

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON TIL PAKNINGER, DER INDEHOLDER 50 MG OG 200 MG TABLETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Piqray 50 mg filmovertrukne tabletter
Piqray 200 mg filmovertrukne tabletter
alpelisib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmoverttrukket tablet indeholder 50 mg eller 200 mg alpelisib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmoverttrukket tablet

14 tabletter med 50 mg
14 tabletter med 200 mg
14 dages brug til en **daglig dosis på 250 mg.**
28 tabletter med 50 mg
28 tabletter med 200 mg
28 dages brug til en **daglig dosis på 250 mg.**

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1455/004

14 filmovertrukne tabletter med 50 mg + 14 filmovertrukne tabletter med 200 mg

EU/1/20/1455/005

28 filmovertrukne tabletter med 50 mg + 28 filmovertrukne tabletter med 200 mg

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Piqray 50 mg + 200 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

**YDRE KARTON TIL MULTIPAKNING, DER INDEHOLDER 50 MG OG 200 MG
TABLETTER (MED BLUE BOX)**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Piqray 50 mg filmovertrukne tabletter
Piqray 200 mg filmovertrukne tabletter
alpelisib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmoverttrukket tablet indeholder 50 mg eller 200 mg alpelisib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmoverttrukket tablet

Multipakning:

84 (3x28) tabletter med 50 mg

84 (3x28) tabletter med 200 mg

3x28 dages brug til en **daglig dosis på 250 mg.**

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1455/006

84 (3x28) filmovertrukne tabletter med 50 mg +
84 (3x28) filmovertrukne tabletter med 200 mg

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Piqray 50 mg + 200 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

**DELPÅKNING AF MULTIPÅKNING, DER INDEHOLDER 50 MG OG 200 MG
TABLETTER (UDEN BLUE BOX)**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Piqray 50 mg filmovertukne tabletter
Piqray 200 mg filmovertukne tabletter
alpelisib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertukket tablet indeholder 50 mg eller 200 mg alpelisib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PÅKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertukket tablet

28 tabletter med 50 mg
28 tabletter med 200 mg
28 dages brug til en **daglig dosis på 250 mg**.
Del af multipakning. Må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1455/006

84 filmovertrukne tabletter med 50 mg + 84 filmovertrukne tabletter med 200 mg (3x28 + 28)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Piqray 50 mg + 200 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTERKORT I PAKNINGER, DER INDEHOLDER 50 MG OG 200 MG TABLETTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Piqray 50 mg tabletter
Piqray 200 mg tabletter
alpelisib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Ma.
Ti.
On.
To.
Fr.
Lø.
Sø.

Tag begge tabletter i den farvede række straks efter mad på den anviste dag.

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Piqray 50 mg filmoovertrukne tabletter
Piqray 150 mg filmoovertrukne tabletter
Piqray 200 mg filmoovertrukne tabletter
alpelisib

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Piqray
3. Sådan skal du tage Piqray
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad Piqray er

Piqray indeholder det aktive stof alpelisib, der tilhører en gruppe af lægemidler, som kaldes fosfatidylinositol-3-kinase (PI3K)-hæmmere.

Anvendelse

Piqray anvendes til behandling af postmenopausale kvinder, og mænd, med en type brystkræft, der kaldes for fremskreden, hormonreceptor (HR)-positiv, human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (HER2)-negativ brystkræft. Piqray anvendes i kombination med fulvestrant, en hormonel behandling mod kræft, til patienter med kræft som ikke har reageret på andre hormonbehandling, og som har bestemte ændringer (mutationer) i et gen kaldet PIK3CA.

Lægen vil tage en blodprøve og/eller tumurvævsprøve, som vil blive testet for disse PIK3CA mutationer. Hvis resultatet er positivt, vil behandling med Piqray sandsynligvis have virkning på din kræftsygdom.

Virkning

Piqray virker ved at blokere virkningen af enzymer, der kaldes for fosfatidylinositol-3-kinaser (PI3K). Disse enzymer får kræftceller til at vokse og dele sig. Ved at blokere deres virkning kan Piqray reducere vækst og spredning af kræft og hjælpe med at ødelægge kræftceller.

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du har spørgsmål til, hvordan Piqray virker, eller hvorfor du har fået ordineret dette lægemiddel.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Piqray

Følg nøje alle de anvisninger, du får af lægen, da de kan afvige fra de generelle oplysninger i denne indlægsseddel. Spørg din læge, hvis du er i tvivl.

Tag ikke Piqray

- hvis du er allergisk over for alpelisib eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i afsnit 6). Spørg lægen til råds, hvis du tror, at du kan være allergisk.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Piqray.

Hvis noget af det følgende gælder for dig, før du tager Piqray, skal du fortælle det til din læge eller apotekspersonalet:

- Hvis du har eller nogensinde har haft et højt indhold af sukker i blodet eller diabetes (eller tegn på højt blodsukker, såsom udpræget tørst og mundtørhed, hyppigere vandladning, producerer større mængder urin end normalt, træthed, kvalme, øget appetit ledsaget af vægttab).
- Hvis du nogensinde har haft Stevens-Johnsons syndrom (SJS, en meget alvorlig reaktion med influenzalignende symptomer og smertefuldt udslæt, som påvirker huden, munden, øjnene og kønsdelene), erythema multiforme (EM, en hudreaktion som forårsager røde pletter eller mærker på huden, som kan ligne en skydeskive med en mørkerød midte omringet af lysere, røde ringe), lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS, en hudreaktion kombineret med feber, hævelse af ansigt, forstørrede lymfeknuder og nyre- eller leverskade) eller toksisk epidermal nekrolyse (TEN, en alvorlig hudreaktion med rød hud, blisterdannelse på læberne, omkring øjnene eller i munden, hudafskalning med eller uden feber, udslæt).
- Hvis du har en alvorlig knoglesygdom, som påvirker kæben (osteonekrose af kæben, ONJ).

Hvis noget af det følgende gælder for dig under din behandling med Piqray, skal du omgående fortælle det til din læge eller apotekspersonalet:

- Udslæt, kløe, nældefeber, stakåndethed, vejtrækningsbesvær, pibende vejtrækning, hoste, omtumlethed, svimmelhed, ændret bevidsthedsniveau, lavt blodtryk, hudrødme, hævelse af ansigt eller svælg, blå misfarvning af læberne, tungen eller huden (kan være tegn på alvorlige allergiske reaktioner).
- Nye eller forandrede vejtrækningsproblemer, såsom besværet eller smertefuld vejtrækning, hoste, hurtigt åndedræt, blå misfarvning af læberne, tungen eller huden, hikke (kan være tegn på lungebetændelse, som ikke skyldes en infektion (pneumonitis), eller lungebetændelse, som skyldes en infektion (pneumoni)).
- Øget tørst og mundtørhed, hyppigere vandladning, træthed, øget appetit ledsaget af vægttab, forvirring, kvalme, opkastning, frugtartig ånde, vejtrækningsbesvær og tør eller rød hud, som kan være tegn på forhøjet blodsukker (hyperglykæmi) og komplikationer heraf.
- Udslæt, hudrødme, blisterdannelse på læberne, omkring øjnene eller i munden, hudafskalning, undertiden ledsaget af feber (kan være tegn på en af de følgende hudsygdomme: Stevens-Johnsons syndrom (SJS), erythema multiforme (EM), lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) eller toksisk epidermal nekrolyse (TEN)).
- Nye eller forværrende symptomer, som påvirker munden (såsom løse tænder, smerte eller hævelse, manglende heling af mundsår eller udflåd).
- Alvorlig diarré eller svære mavesmerter eller afføring med slim eller blod, som kan være tegn på betændelse i tarmen (colitis).

Lægen kan måske blive nødt til at behandle disse symptomer, afbryde behandlingen midlertidigt, nedsætte din dosis eller stoppe behandlingen med Piqray permanent.

Blodprøver før og under behandling med Piqray

Lægen vil tage blodprøver før behandling og regelmæssigt under behandling med Piqray for at kontrollere indholdet af sukker i dit blod. Afhængigt af resultaterne vil lægen iværksætte nødvendige tiltag, såsom at ordinere et lægemiddel til at sænke blodsukkeret. Om nødvendigt kan lægen beslutte at afbryde behandling med Piqray midlertidigt eller nedsætte din dosis af Piqray for at få dit blodsukker til at falde. Lægen kan også beslutte at stoppe behandlingen med Piqray permanent.

Sørg for at kontrollere dit blodsukker regelmæssigt før, under og efter behandling med Piqray.

- Lægen vil fortælle dig, hvornår og hvor du skal have taget blodprøver. Behandling med Piqray må kun påbegyndes, hvis blodprøverne viser, at dit blodsukkerniveau er, som det skal være. Dette er, fordi Piqray kan forårsage forhøjet blodsukker (hyperglykæmi), som kan være en alvorlig tilstand og kræve behandling. Kun ved hjælp af regelmæssige, fastende blodprøver kan lægen vurdere, om du er ved at udvikle hyperglykæmi.
- Din læge vil fortælle dig præcis, hvornår og hvor du skal kontrollere dit blodsukker. Det skal kontrolleres oftere i de første 4 uger af behandlingen og især i de første 2 uger af behandlingen med Piqray. Herefter skal du have taget blodprøver mindst én gang om måneden, afhængigt af dine blodsukkerniveauer.

Børn og unge

Piqray må ikke anvendes til børn og unge under 18 år.

Brug af andre lægemidler sammen med Piqray

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Det gælder især:

- Eltrombopag, et lægemiddel, der anvendes til behandling af nedsat antal blodplader
- Lægemidler til behandling af brystkræft (som fx lapatinib, ribociclib)
- Everolimus, apalutamid, enzalutamid og mitotan, lægemidler, der anvendes til behandling af bestemte typer af kræft
- Pantoprazol, et lægemiddel, der anvendes til behandling af halsbrand og for meget mavesyre
- Midazolam, et lægemiddel, der anvendes som beroligende middel eller mod søvnforstyrrelser
- Rifampicin, et lægemiddel mod tuberkulose og nogle andre alvorlige infektioner
- Carbamazepin og fenytoin, lægemidler, der anvendes til behandling af anfald eller kramper
- Perikon, et naturlægemiddel, der anvendes til behandling af depression og andre tilstande
- Encorafenib, et lægemiddel, der anvendes til behandling af en bestemt type hudkræft
- Warfarin, et lægemiddel, der virker blodfortyndende

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis du er i tvivl, om du tager et af de ovennævnte lægemidler.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Piqray må ikke bruges af kvinder, som er gravide, har mistanke om at være gravide, eller ammer. Piqray kan skade dit ufødte barn. Hvis du har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel. Kvinder må ikke amme under behandlingen og i mindst en uge efter den sidste dosis af Piqray. Lægen vil informere dig om de mulige risici, der er ved at tage Piqray under graviditet eller amning.

Hvis du er en kvinde, der kan blive gravid, vil lægen ikke sætte gang i behandling med Piqray, før det er blevet udelukket, at du er gravid. Det betyder, at du eventuelt skal have taget en graviditetstest.

Kvinder, der kan blive gravide, skal anvende en sikker præventionsmetode under behandling og i mindst 1 uge efter afslutning af behandling med Piqray. Spørg lægen til råds om egnede præventionsmetoder. Kontakt straks lægen, hvis du tror, at du blevet gravid under behandlingen med Piqray.

Under behandling og i mindst 1 uge efter afslutning af behandling skal mandlige patienter bruge kondom, hvis de har samleje med en kvinde, der kan blive gravid. Hvis en mandlig patients partner har mistanke om, at hun er blevet gravid i denne periode, skal hun straks kontakte lægen.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Behandlingen med Piqray kan medføre træthed eller sløret syn. Du skal derfor være forsigtig, når du fører motorkøretøj eller betjener maskiner under behandling med Piqray.

Piqray indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. filmovetrukket tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Piqray

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Så meget Piqray skal du tage

Den sædvanlige startdosis af Piqray er 300 mg én gang dagligt. Lægen vil fastlægge den korrekte dosis til dig.

Antallet af tabletter, du skal tage, afhænger af den dosis, du får ordineret:

- Dosis på 300 mg: to tabletter med 150 mg
- Dosis på 250 mg: én tablet med 200 mg og én tablet med 50 mg
- Dosis på 200 mg: én tablet med 200 mg

Afhængigt af, hvordan din krop reagerer på behandling med Piqray, kan lægen beslutte at ændre din dosis af Piqray. Det er meget vigtigt, at du følger lægens anvisninger. Hvis du får nogle bestemte bivirkninger, kan lægen beslutte, at du skal have en lavere dosis, at behandlingen skal afbrydes i et stykke tid, eller at behandlingen helt skal stoppe.

Lægen vil fastsætte, hvilken dosis fulvestrant du skal have, og hvornår du skal have den.

Hvornår du skal tage Piqray

Piqray tabletterne udleveres i pakninger med bliskort. Bliskortene viser dig, hvilken tablet/hvilke tabletter, du skal tage på hver ugedag. Følg anvisningerne på bliskortet.

Piqray skal tages én gang om dagen straks efter et måltid. Når du tager Piqray på samme tidspunkt hver dag, vil det hjælpe dig med at huske at tage dit lægemiddel.

Sådan skal du tage Piqray

Piqray tabletterne skal synkes hele. De må ikke tygges, knuses eller deles, før de synkes. Tag ikke en tablet, hvis den er knækket, revnet eller på anden måde beskadiget, da du så måske ikke tager den fulde dosis.

Hvis du kaster op, efter at du har taget Piqray tablet(ter), må du ikke tage flere tabletter, før det er tid til næste planlagte dosis.

Så længe skal du tage Piqray

Bliv ved med at tage Piqray, så længe lægen siger, at du skal.

Dette er en langtidsbehandling, der muligvis kan vare i måneder eller år. Lægen vil regelmæssigt undersøge din tilstand for at kontrollere, at behandlingen har den ønskede virkning.

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du har spørgsmål til, hvor længe du skal tage Piqray.

Hvis du har taget for meget Piqray

Personer, der har taget for mange Piqray tabletter har oplevet bivirkninger, som er kendte bivirkninger ved Piqray, inklusive forhøjede blodsukkerniveauer, kvalme, træthed og udslæt. Kontakt omgående lægen eller hospitalet for at få rådgivning, hvis du ved et uheld har taget for mange tabletter, eller hvis en anden person er kommet til at tage dit lægemiddel. Lægehjælp kan være nødvendig.

Hvis du har glemt at tage Piqray

Hvis du har glemt at tage en dosis af Piqray, kan du stadig tage den straks efter et måltid, hvis det er mindre end 9 timer siden, at du skulle have taget den. Hvis du først kommer i tanker om den glemte dosis mere end 9 timer efter, at du skulle have taget den, skal du springe den over. Tag den næste dosis på dit sædvanlige tidspunkt næste dag. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Piqray

Hvis du stopper behandlingen med Piqray, kan din sygdom blive værre. Du må ikke stoppe med at tage Piqray, medmindre lægen har bedt dig om det.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogle bivirkninger kan være alvorlige

Hvis du får alvorlige bivirkninger, skal du **stoppe med at tage dette lægemiddel og straks kontakte lægen**.

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 behandlede):

- Udpræget tørst, hyppigere vandladning eller større mængder urin end sædvanligt, øget appetit ledsaget af vægttab (kan være symptomer på højt blodsukker, også kaldet hyperglykæmi)
- Feber, hoste, løbende næse, hævede lymfekirtler, ledsmerter, udslæt, nattesved, vægttab (kan være symptomer på nedsat antal lymfocytter, som er en type hvide blodlegemer)

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 behandlede):

- Udslæt, kløe, nældefeber, stakåndethed, vejrtrækningsbesvær, pibende vejrtrækning, hoste, omtumlethed, svimmelhed, ændret bevidsthedsniveau, lavt blodtryk, hudrødme, hævelse af ansigtet og/eller svælget, blå misfarvning af læberne, tungen eller huden (kan være tegn på alvorlige allergiske reaktioner)
- Vejrtrækningsbesvær, hovedpine, kvalme, opkastning (kan være tegn på en tilstand, der hedder ketoacidose, som omfatter et højt indhold af syre i blodet)
- Vejrtrækningsproblemer, herunder besværet eller smertefuld vejrtrækning, hoste, hurtigt åndedræt, blå misfarvning af læberne, tungen eller huden, hikke (kan være tegn på lungebetændelse)
- Mindre hyppig vandladning eller mindre mængder urin end normalt, hævelse i ben, ankler og omkring øjnene, træthed, forvirring, kvalme, krampeanfald, brystsmarter (kan være symptomer på akut nyresvigt)
- Smarter, hævelse eller følelsesløshed i kæben, tyngdefornemmelse i kæben eller løsning af en tand (kan være symptomer på "død kæbe" (osteonekrose))
- Udslæt, hudrødme, blisterdannelse på læberne, omkring øjnene eller i munden, hudafskalning (kan være symptomer på erythema multiforme)

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 behandlede):

- Kraftige smerter i den øvre del af maven (kan være symptomer på betændelse i bugspytkirtlen)
- Udslæt, hudrødme, blisterdannelse på læberne, omkring øjnene eller i munden, hudafskalning, feber (kan være symptomer på Stevens-Johnsons syndrom)

Ikke kendt (*hyppigheden kan ikke beregnes ud fra forhåndenværende data*):

- Diarré, hyppigere afføringer end normalt, blod i afføringen eller mørkere farvet afføring, smerter eller ømhed i maveregionen (kan være symptomer på colitis, betændelse i tarmene)
- Forvirring, mundtørhed, tør eller rød hud, kvalme, opkastning, træthed, hyppigere vandladning, tørst (kan være tegn på en alvorlig form for forhøjet blodsukker (hyperosmolær hyperglykæmisk non-ketotisk syndrom (HHNKS))
- Hævelse af ansigtet eller halsen og vejrtrækningsbesvær (kan være symptomer på angioødem, en type af alvorlig allergisk reaktion)
- Udslæt, feber (mulige symptomer på lægemiddeludslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS))
- Rødme i øjet, øjensmerter, lysfølsomhed, mørke flydende pletter i synsfeltet, sløret syn, nedsat syn, lille pupil (kan være symptomer på øjenbetændelse)

Øvrige bivirkninger

Øvrige bivirkninger er anført nedenfor. Hvis disse bivirkninger bliver alvorlige, skal du fortælle det til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

Meget almindelige bivirkninger (*kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 behandlede*):

- Smertefuld og hyppig vandladning (kan være tegn på urinvejsinfektion)
- Træthed, bleg hud (kan være tegn på blodmangel (anæmi), som er en tilstand med lavt antal røde blodlegemer)
- Spontan blødning eller tendens til blå mærker (tegn på lavt antal trombocytter, også kaldet blodplader, i blodet)
- Manglende appetit
- Hovedpine
- Mærkelig smag i munden (dysgeusi)
- Diarré
- Kvalme
- Opkastning
- Mundsår eller sår med tandkødsbetændelse (stomatitis)
- Mavesmerter
- Dårlig mave, fordøjelsesbesvær (dyspepsi)
- Udslæt
- Hårtab eller udtynding af håret (alopeci)
- Kløe (pruritus)
- Tør hud
- Træthed (fatigue)
- Smerte, rødme og hævelse i luftvejenes eller spiserørets, eller i kønsorganernes slimhinder (slimhindebetændelse)
- Hævede hænder, ankler eller fødder (perifert ødem)
- Feber (pyreksi)
- Tørre slimhinder
- Vægttab
- Nedsat indhold af calcium i blodet, hvilket nogle gange kan give kramper (hypokalcæmi)
- Nedsat indhold af kalium i blodet, hvilket er forbundet med muskelsvaghed, muskelkramper og/eller hjerterytmeforstyrrelser (hypokaliæmi)
- Hovedpine, svimmelhed (kan være symptomer på forhøjet blodtryk)

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 behandlede):

- Dehydrering
- Problemer med at falde i søvn (søvnløshed)
- Tørre øjne
- Sløret syn
- Hævelse af en del af eller hele armen (inkl. fingrene) eller benet (inkl. tæerne), tyngdefornemmelse, begrænset bevægelighed, ubehag, fortykkelse af huden og tilbagevendende infektioner (kan være symptomer på lymfødem)
- Tandpine
- Blødende, ømt eller hævet tandkød (tegn på tandkødsbetændelse)
- Revnede, sprukne læber (cheilitis)
- Smerter i tandkødet
- Hudrødme
- Hudbetændelse med udslæt (dermatitis)
- Rødme og/eller hævelse samt eventuel hudafskalning i håndflader eller fodsåler, hvilket kan være ledsaget af en prikkende fornemmelse og brændende smerte (tegn på hånd-fod-syndrom)
- Muskelkrampe
- Muskelsmerter (myalgi)
- Generaliseret hævelse (ødem)

Resultaterne af visse blodprøver kan være unormale under behandling med Piqray:

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 behandlede):

- Højt indhold af følgende enzymer i blodet: gamma-glutamyltransferase, alanin-aminotransferase, lipase
- Højt indhold af sukker i blodet
- Højt indhold af kreatinin og/eller calcium i blodet
- Lavt indhold af lymfocytter, blodplader, sukker, hæmoglobin og/eller albumin i blodet
- Forlænget aktiveret partiel tromboplastintid (en måling af blodets størkningsevne)

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 behandlede):

- Højt indhold af glykosyleret hæmoglobin (en markør for blodsukkerniveauet over de sidste 8 til 12 uger)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængelig for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og blisterkortet efter ”EXP”. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Tag ikke lægemidlet, hvis du bemærker pakningen er beskadiget, eller hvis der er tegn på, at den har været åbnet.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Piqray indeholder:

- Aktivt stof: alpelisib.
- Piqray 50 mg filmovertukne tabletter: Hver tablet indeholder 50 mg alpelisib.
- Piqray 150 mg filmovertukne tabletter: Hver tablet indeholder 150 mg alpelisib.
- Piqray 200 mg filmovertukne tabletter: Hver tablet indeholder 200 mg alpelisib.
- Øvrige indholdsstoffer:
 - Tabletterne: mikrokrySTALLinsk cellulose, mannitol, natriumstivelsesglycolat (se punkt 2 "Piqray indeholder natrium"), hypromellose, magnesiumstearat.
 - Filmovertrek: hypromellose, jernoxid rød og sort (E172), titandioxid (E171), macrogol, talcum.

Udseende og pakningsstørrelser

Piqray 50 mg filmovertukne tabletter er svagt lyserøde, runde tabletter, der er mærket "L7" på den ene side og "NVR" på den anden side. Omtrentlig diameter: 7,2 mm.

Piqray 150 mg filmovertukne tabletter er blegrøde, ovale tabletter, der er mærket "UL7" på den ene side og "NVR" på den anden side. Omtrentlig størrelse: 14,2 mm (længde); 5,7 mm (bredde).

Piqray 200 mg filmovertukne tabletter er svagt røde, ovale tabletter, der er mærket "YL7" på den ene side og "NVR" på den anden side. Omtrentlig størrelse: 16,2 mm (længde); 6,5 mm (bredde).

Piqray filmovertukne tabletter udleveres i blisterpakninger. Piqray fås i følgende pakningsstørrelser:

- Pakninger med 50 mg og 200 mg filmovertukne tabletter (til patienter, der får en daglig dosis på 250 mg):
 - Pakninger til 14 dages behandling: 28 filmovertukne tabletter (14 tabletter med 50 mg og 14 tabletter med 200 mg).
 - Pakninger til 28 dages behandling: 56 filmovertukne tabletter (28 tabletter med 50 mg og 28 tabletter med 200 mg).
 - Multipakninger med 168 filmovertukne tabletter (3 x 56; hver enkeltpakning indeholder 28 tabletter med 50 mg og 28 tabletter med 200 mg).
- Pakninger med 150 mg filmovertukne tabletter (til patienter, der får en daglig dosis på 300 mg):
 - Pakninger til 14 dages behandling: 28 filmovertukne tabletter.
 - Pakninger til 28 dages behandling: 56 filmovertukne tabletter.
 - Multipakninger med 168 (3 x 56) filmovertukne tabletter.
- Pakninger med 200 mg filmovertukne tabletter (til patienter, der får en daglig dosis på 200 mg):
 - Pakninger til 14 dages behandling: 14 filmovertukne tabletter.
 - Pakninger til 28 dages behandling: 28 filmovertukne tabletter.
 - Multipakninger med 84 (3 x 28) filmovertukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Tyskland

Lek Pharmaceuticals d.d.

Verovskova ulica 57
1526 Ljubljana
Slovenien

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC

Verovskova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>