

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

Piqray 50 mg filmuhúðaðar töflur  
Piqray 150 mg filmuhúðaðar töflur  
Piqray 200 mg filmuhúðaðar töflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

### Piqray 50 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 50 mg alpelisib.

### Piqray 150 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg alpelisib.

### Piqray 200 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 200 mg alpelisib.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

### Piqray 50 mg filmuhúðaðar töflur

Ljósbleik, kringlótt, ávöl, filmuhúðuð tafla með sniðbrúnum, með „L7“ greypt í aðra hliðina og „NVR“ í hina hliðina. Þvermál u.þ.b. 7,2 mm.

### Piqray 150 mg filmuhúðaðar töflur

Ljósrauð, sporöskjulaga, ávöl, filmuhúðuð tafla með sniðbrúnum, með „UL7“ greypt í aðra hliðina og „NVR“ í hina hliðina. Stærð u.þ.b. 14,2 mm (lengd) og 5,7 mm (breidd).

### Piqray 200 mg filmuhúðaðar töflur

Ljósrauð, sporöskjulaga, ávöl, filmuhúðuð tafla með sniðbrúnum, með „YL7“ greypt í aðra hliðina og „NVR“ í hina hliðina. Stærð u.þ.b. 16,2 mm (lengd) og 6,5 mm (breidd).

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Piqray er ætlað ásamt fulvestranti til meðferðar hjá konum eftir tíðahvörf og körlum, með hormónaviðtaka (HR)-jákvætt, manna húðþekjuvaxtarþáttaviðtaka 2 (HER2)-neikvætt, staðbundið langt gengið brjóstakrabbamein eða með meinvörpum, með PIK3CA stökkbreytingu, þegar sjúkdómurinn hefur versnað eftir einlyfjameðferð sem byggist á verkun á innkirtla (sjá kafla 5.1).

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af notkun krabbameinslyfja á að hefja meðferð með Piqray.

Val á sjúklingum með hormónaviðtaka-jákvætt, HER2-neikvætt langt gengið brjóstakrabbamein fyrir meðferð með Piqray á að byggjast á PIK3CA stökkbreytingu í æxli eða plasmasynum með notkun gildaðs prófs. Ef stökkbreyting greinist ekki í plasmasyni á að taka vefjasýni úr æxli ef hægt er.

#### Skammtar

Ráðlagður skammtur er 300 mg alpelisib (2x 150 mg filmuhúðaðar töflur) tekið einu sinni á dag samfellt. Piqray á að taka strax eftir mat u.þ.b. á sama tíma dag hvern (sjá kafla 5.2). Ráðlagður hámarksskammtur af Piqray á dag er 300 mg.

Ef skammtur af Piqray gleymist má taka hann strax eftir mat og innan 9 klst. frá þeim tíma sem hann er venjulega tekinn. Eftir meira en 9 klst. á að sleppa skammtinum þann dag. Næsta dag á að taka Piqray á venjulegum tíma. Ef sjúklingurinn kastar upp eftir að hafa tekið Piqray á ekki að taka annan skammt þann dag og halda venjulegri skammtaáætlun áfram næsta dag á venjulegum tíma.

Piqray á að gefa ásamt fulvestranti. Ráðlagður skammtur af fulvestranti er 500 mg gefið í vöðva dag 1, 15 og 29 og síðan einu sinni í mánuði. Sjá lyfjaupplýsingar fyrir fulvestrant.

Meðferð á að halda áfram eins lengi og klínískur ávinningur er af henni eða óásættanlegar eiturverkanir koma fram. Nauðsynlegt getur verið að breyta skömmtum til að lyfið þolist betur.

#### Breytingar á skömmtum

Til þess að ráða bót á verulegum eða óbærilegum aukaverkunum getur þurft að gera tímabundið hlé á meðferð, minnka skammta og/eða hætta meðferð með Piqray. Ef nauðsynlegt er að minnka skammta eru leiðbeiningar um skammtaminnkun vegna aukaverkana í töflu 1. Að hámarki er mælt með 2 skammtaminnkunum, eftir það á sjúklingur að hætta meðferð með Piqray fyrir fullt og allt. Skammtaminnkun á að byggjast á verstu undangengnu eiturverkun.

**Tafla 1 Leiðbeiningar um ráðlagða skammtaminnkun vegna aukaverkana Piqray<sup>1</sup>**

Piqray skammtar	Skammtar og áætlun	Fjöldi taflna og styrkleiki
Upphafsskammtur	300 mg/dag samfellt	2x 150 mg töflur
Fyrsta skammtaminnkun	250 mg/dag samfellt	1x 200 mg tafla og 1x 50 mg tafla
Önnur skammtaminnkun	200 mg/dag samfellt	1x 200 mg tafla

<sup>1</sup> Aðeins má minnka skammtinn einu sinni vegna brisbólgu.

Í töflum 2-5 er samantekt á leiðbeiningum um skammtahlé, skammtaminnkun eða stöðvun meðferðar með Piqray til þess að ná stjórn á tilteknum aukaverkunum. Klínískt mat meðferðarlæknis þ.m.t. staðfesting á rannsóknagildum, ef það er talið nauðsynlegt, á að vera leiðbeinandi fyrir meðferðaráætlun hvers sjúklings samkvæmt einstaklingsbundnu mati á ávinningi og áhættu við meðferð með Piqray.

Tafla 2 Breyting á skömmtum og aðgerðir vegna blóðsykurshækkunar<sup>1</sup>

Gildi fastandi glúkósa <sup>1</sup>	Ráðleggingar
<b>Skammtaminnkun á aðeins að byggjast á gildum fastandi glúkósa (FG) í plasma/blóði.</b>	
	Í öllum tilvikum á að íhuga samráð við heilbrigðisstarfsmann með reynslu af meðferð blóðsykurshækkunar og er ráðlagt hjá þeim sem eru með forstigseinkenni sykursýki eða fastandi glúkósa (FG) >250 mg/dl eða 13,9 mmól/l, líkamsþyngdarstuðull (BMI) ≥30 eða aldur ≥75 ár. Í öllum tilvikum á að hafa samráð við sérfræðing í sykursýki eða heilbrigðisstarfsmann með reynslu af meðferð blóðsykurshækkunar hjá sjúklingum með sykursýki. Gefa á öllum sjúklingum fyrirmæli um lífstílsbreytingar sem geta dregið úr blóðsykurshækkun (t.d. takmarkanir í mataræði og hreyfing).
>ULN (efri mörk eðlilegra gilda)-160 mg/dl eða >ULN-8,9 mmól/l	Ekki þarf að aðlaga skammta Piqray. Hefja eða efla meðferð með sykursýkilyfjum til inntöku <sup>2</sup> .
>160-250 mg/dl eða >8,9-13,9 mmól/l	Ekki þarf að aðlaga skammta Piqray. Hefja eða efla enn frekar meðferð með sykursýkilyfjum til inntöku <sup>2</sup> . Ef FG lækkar ekki í ≤160 mg/dl eða 8,9 mmól/l innan 21 dags með viðeigandi meðferð með sykursýkilyfjum til inntöku <sup>2,3</sup> á að minnka skammt Piqray um 1 skammtabil og fylgja sérstökum ráðleggingum vegna FG gildis.
>250-500 mg/dl eða >13,9-27,8 mmól/l	Gera hlé á meðferð með Piqray. Hefja eða efla meðferð með sykursýkilyfjum til inntöku <sup>2</sup> og íhuga viðbótar sykursýkilyf (eins og insúlín <sup>3</sup> ) í 1-2 daga þar til blóðsykurshækkun gengur til baka. Gefa vökva í æð og íhuga viðeigandi meðferð (t.d. inngríp vegna blóðsalta / ketónblóðsýringar / flæðispennutrufana). Ef FG lækkar í ≤160 mg/dl eða 8,9 mmól/l innan 3 til 5 daga með viðeigandi sykursýkimeðferð á að hefja meðferð með Piqray á ný með næsta skammti fyrir neðan. Ef FG lækkar ekki í ≤160 mg/dl eða 8,9 mmól/l innan 3 til 5 daga með viðeigandi sykursýkimeðferð er ráðlagt að leita ráða hjá heilbrigðisstarfsmanni með sérfræðipækkingu í meðferð blóðsykurshækkunar. Ef FG lækkar ekki í ≤160 mg/dl eða 8,9 mmól/l innan 21 dags eftir viðeigandi sykursýkimeðferð <sup>2,3</sup> , á að hætta meðferð með Piqray fyrir fullt og allt.

<p>&gt;500 mg/dl eða ≥27,8 mmól/l</p>	<p>Gera hlé á meðferð með Piqray. Hefja eða efla viðeigandi sykursýkimeðferð<sup>2,3</sup> (gefa vökva í æð og íhuga viðeigandi meðferð [t.d. inngríp vegna blóðsalta / ketónblóðsýringar / flæðispennutruflana), athuga aftur innan 24 klst. og eftir því sem við á klínískt. Ef FG lækkar í ≤500 mg/dl eða ≤27,8 mmól/l á að fylgja sérstökum ráðleggingum um FG sem er &lt;500 mg/dl. Ef staðfestur FG er &gt;500 mg/dl eða ≥27,8 mmól/l eftir 24 klst. á að hætta meðferð með Piqray fyrir fullt og allt.</p>
<p><sup>1</sup></p>	<p>Gildi fastandi glúkósa (FG) endurspeglar stig blóðsykurshækkunar samkvæmt CTCAE útgáfu 4.03 CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events.</p>
<p><sup>2</sup></p>	<p>Hefja á notkun viðeigandi sykursýkilyfja og athuga ráðleggingar um skömmtun og breytingar á skömmtum í lyfjaupplýsingum viðkomandi lyfs m.a. staðbundnar leiðbeiningar um sykursýkimeðferð. Í III. stigs klínísku rannsókninni var notkun metformins ráðlögð samkvæmt eftirfarandi leiðbeiningum: Hefja á notkun metformins með 500 mg einu sinni á dag. Það fer eftir þoli hvort auka megi skammt metformins í 500 mg tvisvar á dag, síðan 500 mg með morgunmat og 1.000 mg með kvöldmat fylgt eftir ef nauðsyn krefur með frekari aukningu í 1.000 mg tvisvar á dag (sjá kafla 4.4).</p>
<p><sup>3</sup></p>	<p>Eins og ráðlagt var í III. stigs klínísku rannsókninni má nota insúlín í 1-2 daga þar til blóðsykurshækkun gengur til baka. Yfirleitt er þetta þó ekki nauðsynlegt þegar blóðsykurshækkun er vegna alpelisibs vegna þess hve helmingunartími alpelisibs er stuttur og gert er ráð fyrir að glúkósagildi verði aftur eðlilegt þegar hlé er gert á meðferð með Piqray.</p>

Sykursýki eða forstíggiseinkenni sykursýki við upphaf meðferðar, líkamspýngdarstuðull við upphaf ≥30 og aldur við upphaf ≥75 ár eru áhættuþættir blóðsykurshækkunar hjá sjúklingum sem fá meðferð með alpelisibi. Þessir áhættuþættir voru til staðar hjá 74,7% sjúklinga með blóðsykurshækkun af hvaða stigi sem er og hjá 86,2% sjúklinga með 3. eða 4. stigs blóðsykurshækkun (sjá kafla 4.4).

### Útbrot

Íhuga má fyrirbyggjandi gjöf andhistamína þegar meðferð meðferð með Piqray er hafin. Auk þess er mælt með andhistamínum til að ráða bót á útbrotum.

Við fyrstu merki um útbrot á að hefja notkun útvortis stera og íhuga á stera til inntöku við miðlungs og verulegum útbrotum. Það fer eftir alvarleika útbrotanna hvort nauðsynlegt sé að gera hlé á meðferð með Piqray, minnka skammta eða hætta meðferðinni eins og lýst er í töflu 3 (sjá kafla 4.8).

**Tafla 3 Breytingar á skömmtum og aðgerðir vegna útbrot<sup>1</sup>**

Stig	Ráðleggingar
Öll stig	Í öllum tilvikum á að íhuga samráð við húðsjúkdómalækni.
1. stig (<10% líkamsyfirborðs með virkum eiturverkunum á húð)	Ekki þarf að aðlaga Piqray skammt. Hefja útvortis sterameðferð. Íhuga á viðbótarmeðferð með andhistamínum til inntöku til að ráða bót á einkennum.
2. stig (10-30% líkamsyfirborðs með virkum eiturverkunum á húð)	Ekki þarf að aðlaga Piqray skammt. Hefja eða efla meðferð með útvortis sterum og andhistamíni til inntöku. Íhuga á lágskammtameðferð með sterum til inntöku.
3. stig (t.d. veruleg útbrot sem svara ekki meðferð) (>30% líkamsyfirborðs með virkum eiturverkunum á húð)	Gera á hlé á meðferð með Piqray þar til útbrot eru ≤1. stigs. Hefja eða efla meðferð með sterum til útvortis notkunar/inntöku og með andhistamínum. Þegar bati hefur náð ≤1. stigi á að hefja meðferð með Piqray á ný með sama skammti þegar útbrot koma fram í fyrsta skipti en næsta skammti fyrir neðan ef þau eru að koma fram í annað sinn.
4. stig (t.d. veruleg húðviðbrögð með bólum, blöðrum eða húðflögnun) (hvaða % líkamsyfirborðs sem er í tengslum við umfangsmikla ofanískykingu þegar gjöf sýklalyfja í bláæð er nauðsynleg; lífshættulegar afleiðingar)	Meðferð með Piqray á að hætta fyrir fullt og allt.

<sup>1</sup> Stig samkvæmt CTCAE útgáfu 5.0

### Niðurgangur

**Tafla 4 Breytingar á skömmtum og aðgerðir vegna niðurgangs**

Stig <sup>1</sup>	Ráðleggingar
1. stig	Ekki þarf að aðlaga Piqray skammt. Hefja skal viðeigandi meðferð og fylgjast með eftir því sem við á klínískt.
2. stig	Hefja eða efla viðeigandi meðferð og fylgjast með eftir því sem við á klínískt. Gera hlé á meðferð þar til bati nær ≤1. stigi hefja síðan meðferð með Piqray á ný með sama skammti.
3. eða 4. stig <sup>2</sup>	Hefja eða efla viðeigandi meðferð og fylgjast með eftir því sem við á klínískt. Gera hlé á meðferð með Piqray þar til bati nær ≤1. stigi, hefja síðan meðferð með Piqray á ný með næsta skammti fyrir neðan.

<sup>1</sup> Stig samkvæmt CTCAE útgáfu 5.0  
<sup>2</sup> Sjúklingar eiga að fá viðbótarmeðferð í samræmi við hefðbundna meðferð á hverjum stað þ.m.t. eftirlit með blóðsöltum, meðferð með uppsölustillandi lyfjum og lyfjum við niðurgangi og/eða vökvagjöf og bætiefni sem innihalda sölt, eftir því sem við á klínískt.

**Tafla 5 Breyting á skömmtum og aðgerðir vegna annarra eiturverkana (fyrir utan blóðsykurshækkun, útbrot og niðurgang)<sup>1</sup>**

Stig	Ráðleggingar
1. eða 2. stig	Ekki þarf að breyta skömmtum Piqray. Hefja á viðeigandi meðferð og fylgjast með eftir því sem við á klínískt <sup>2,3</sup> .
3. stig	Gera á hlé á meðferð með Piqray þar til útbrot eru $\leq 1$ . stig hefja síðan meðferð með Piqray á ný með næsta skammti fyrir neðan <sup>2</sup> .
4. stig	Meðferð með Piqray á að hætta fyrir fullt og allt <sup>3</sup> .
<sup>1</sup>	Stig samkvæmt CTCAE útgáfu 5.0
<sup>2</sup>	Við 2. og 3. stigs brisbólgu á að gera hlé á skömmtum Piqray þar til bati nær $\leq 1$ . stigi og hefja þá aftur meðferð með næsta skammt fyrir neðan. Aðeins má gera eina skammtaminnkun. Ef eiturverkanir koma aftur fram á að hætta meðferð með Piqray fyrir fullt og allt.
<sup>3</sup>	Við 2. stigs heildarhækkun á gallrauða á að gera hlé á skömmtum Piqray þar til bati nær $\leq 1$ . stigi og hefja þá aftur meðferð með sama skammti ef hækkunin gengur til baka á $\leq 14$ dögum eða hefja aftur meðferð með næsta skammt fyrir neðan ef hækkunin gengur til baka á $>14$ dögum.

### Sérstakir hópar

#### *Aldraðir*

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum 65 ára og eldri (sjá kafla 5.2). Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir hjá sjúklingum  $\geq 75$  ára og sérstaklega hjá þeim sem eru  $\geq 85$  ára.

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Samkvæmt greiningu á lyfjahvörfum þarf ekki að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt eða meðalskerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2). Gæta á varúðar hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi þar sem engin reynsla er af notkun Piqray hjá þeim hóp.

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Samkvæmt rannsókn á skertri lifrarstarfsemi hjá þátttakendum með skerta lifrarstarfsemi sem ekki voru með krabbamein þarf ekki að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt skerta, meðalskerta eða verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A, B eða C) (sjá kafla 5.2).

#### *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Piqray hjá börnum á aldrinum 0-18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

### Lyfjagjöf

Piqray er ætlað til inntöku. Töflurnar á að gleypa heilar. Þær má ekki tyggja, mylja eða kljúfa áður en þær eru gleypar. Töflur sem hafa brotnað, sprungið eða eru ekki heilar á ekki að taka inn.

## **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

#### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

##### Fulvestrant

Vegna takmarkaðra upplýsinga hjá sjúklingum sem hafa áður notað fulvestrant (n=39, rannsókn CBYL719X2101) er ekki talið að sýnt hafi verið fram á verkun hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.1).

##### Ofnæmi (þ.m.t. bráðaofnæmisviðbrögð)

Greint var frá alvarlegum ofnæmisviðbrögðum (þ.m.t. bráðaofnæmisviðbrögð og bráðaofnæmislost) hjá sjúklingum sem fengu Piqray í klínískum rannsóknum, sem lýsa sér m.a. með, en takmarkast þó ekki við, andnauð, húðroða, útbrotum, hita eða hraðslætti (sjá kafla 4.8). Meðferð með Piqray á að hætta fyrir fullt og allt og ekki að hefja á ný hjá sjúklingum með alvarleg ofnæmisviðbrögð. Hefja á viðeigandi meðferð tafarlaust.

##### Veruleg húðviðbrögð

Greint hefur verið frá verulegum húðviðbrögðum við notkun alpelisibs. Í III. stigs klínísku rannsókninni var greint frá Stevens-Johnson heilkenni hjá 1 (0,4%) sjúklingi og regnbogaroða hjá 3 (1,1%) sjúklingum. Tilkynnt hefur verið um lyfjaviðbrögð með fjölgun eósínfíkla og altækum einkennum (DRESS) eftir markaðssetningu (sjá kafla 4.8).

Ekki á að hefja meðferð með Piqray hjá sjúklingum með sögu um veruleg húðviðbrögð.

Upplýsa á sjúklinga um teikn og einkenni verulegra húðviðbragða (t.d. undanfaræinkenni hita, flensulík einkenni, sár í slímhúð eða versnandi húðútbrot). Við teikn eða einkenni verulegra húðviðbragða á að gera hlé á meðferð með Piqray þar til orsakir viðbragðanna eru orðnar ljósar. Mælt er með því að hafa samráð við húðsjúkdómalækni.

Ef veruleg húðviðbrögð eru staðfest á að hætta meðferð með Piqray fyrir fullt og allt. Meðferð með Piqray á ekki að hefja á ný hjá sjúklingum sem hafa áður fengið veruleg húðviðbrögð. Ef veruleg húðviðbrögð eru ekki staðfest getur þurft að gera hlé á meðferð með Piqray, minnka skammta eða hætta meðferð eins og lýst er í töflu 3 (sjá kafla 4.2).

##### Blóðsykurshækkun

Greint hefur verið frá verulegri blóðsykurshækkun þ.m.t. ketónblóðsýringu hjá sjúklingum sem fengu Piqray.

Í III. stigs klínísku rannsókninni kom blóðsykurshækkun oftast fram hjá sjúklingum með sykursýki (0 af 12 sjúklingum [0%] fengu 1.-2. stigs og 10 af 12 sjúklingum [83,3%] fengu 3.-4. stigs), forstigseinkenni sykursýki (42 af 159 sjúklingum [26,4%] fengu 1.-2. stigs og 77 af 159 sjúklingum [48,4%] fengu 3.-4. stigs), með líkamsþyngdarstuðul  $\geq 30$  við skimun (13 af 74 sjúklingum [17,6%] fengu 1.-2. stigs og 38 af 74 sjúklingum [51,4%] fengu 3.-4. stigs) eða  $\geq 75$  ára (6 af 34 sjúklingum [17,6%] fengu 1.-2. stigs og 19 af 34 sjúklingum [55,9%] fengu 3.-4. stigs).

Þar sem blóðsykurshækkun getur komið snögglega fram eftir að meðferð er hafin er ráðlagt að sjúklingur fylgist reglulega með blóðsykri fyrstu 4 vikurnar og sérstaklega fyrstu 2 vikur meðferðar eftir því sem við á klínískt. Sérstök áætlun um eftirlit með fastandi glúkósa er ráðlögð í töflu 6.

Í III. stigs klínísku rannsókninni jókst notkun sykursýkilyfja hjá sjúklingum með sögu um sykursýki meðan á meðferð með Piqray stóð.

Gefa á öllum sjúklingum fyrirmæli um lífsstílsbreytingar til að draga úr blóðsykurshækkun (t.d. takmarkanir í mataræði).



**Tafla 6** Áætlun um eftirlit með fastandi glúkósa

	Ráðlögð áætlun um eftirlit með gildum fastandi glúkósa og HbA1c hjá öllum sjúklingum sem fá meðferð með Piqray	Ráðlögð áætlun um eftirlit með gildum fastandi glúkósa og HbA1c hjá sjúklingum með sykursýki, forstígeinkenni sykursýki, líkamsþyngdarstuðul $\geq 30$ eða sem eru $\geq 75$ ára og fá meðferð með Piqray
<b>Við skimun áður en meðferð með Piqray er hafin</b>	Mæla fastandi plasmaglúkósa (FPG), HbA1c og leiðréttu blóðsykursgildi sjúklings (sjá töflu 2).	
<b>Eftir að meðferð með Piqray er hafin</b>	Fylgjast með FPG í viku 1, 2, 4, 6 og 8 eftir að meðferð hefst og mánaðarlega eftir það. Fylgjast með/sjálfsæftirlit með fastandi glúkósa reglulega, oftast fyrstu 4 vikurnar og einkum fyrstu 2 vikur meðferðar, í samræmi við leiðbeiningar heilbrigðisstarfsmanns*.	Fylgjast með/sjálfsæftirlit með fastandi glúkósa daglega fyrstu 2 vikur meðferðar. Fylgjast síðan áfram með fastandi glúkósa eins oft og þörf er á til að hafa stjórn á blóðsykurshækkun, í samræmi við leiðbeiningar heilbrigðisstarfsmanns*.
	Fylgjast á með HbA1c eftir 4 vikna meðferð og á 3 mánaða fresti eftir það.	
<b>Ef blóðsykurshækkun kemur fram eftir að meðferð með Piqray er hafin</b>	Fylgjast með fastandi glúkósa reglulega, samkvæmt hefðbundinni meðferð á hverjum stað og a.m.k. þar til gildi fastandi glúkósa lækka og verða aftur eðlileg.	
	Meðan á meðferð með sykursýkilyfi stendur á að fylgjast áfram með fastandi glúkósa a.m.k. einu sinni í viku í 8 vikur og síðan einu sinni á 2 vikna fresti og fylgjast með fastandi glúkósa samkvæmt leiðbeiningum heilbrigðisstarfsmanns með sérfræðipækkingu í meðferð blóðsykurshækkunar.	
* Allt eftirlit með glúkósa skal gert samkvæmt ákvörðun læknisins eftir því sem við á klínískt.		

Upplýsa á sjúklinga um teikn og einkenni blóðsykurshækkunar (t.d. óhemjumikill þorsti, tíðari þvaglát eða meira þvagmagn en venjulega, aukin matarlyst ásamt þyngdartapi).

Hjá 190 sjúklingum með blóðsykurshækkun náðist stjórn hjá 87,4% (166/190) með sykursýkilyfjum og 75,8% (144/190) tilkynntu notkun metformins eingöngu eða ásamt öðrum sykursýkilyfjum (t.d. insúlín, dipeptidyl peptíðasa-4 (DPP-4) hemlar, SGLT2 hemlar og súlfónýlúrealyf).

Eitt hundrað fimmtíu og fjórir sjúklingar notuðu sykursýkilyf til inntöku. Af þessum 154 sjúklingum hættu 17 (11,0%) meðferð með rannsóknarlyfi vegna blóðsykurshækkunar. Samhliðagjöf insúlíns var notuð sjá 54 sjúklingum; af þeim hættu 13 (24,1%) meðferð með rannsóknarlyfi vegna blóðsykurshækkunar.

Af 162 sjúklingum með  $\geq 2$ . stigs blóðsykurshækkun náðu 155 bata sem nemur minnst 1 stigi, miðgildi tíma frá fyrsta tilviki fram að bata var 8 dagar (95% CI: 8 til 10 dagar).

Hjá sjúklingum með hækkað FPG sem héldu áfram meðferð með fulvestranti eftir að meðferð með Piqray hafði verið hætt (n=58), urðu FPG gildi aftur eins og upphafsgildi hjá 98,3% (n=57).

Öryggi við notkun Piqray hjá sjúklingum með sykursýki tegund 1 og sykursýki tegund 2 sem ekki hafði náðst stjórn á hefur ekki verið staðfest þar sem þessir sjúklingar voru útilokaðir frá III. stigs klínísku rannsókninni. Sjúklingar með sögu um sykursýki tegund 2 voru teknir með. Sjúklingar með sögu um sykursýki geta þurft öflugri sykursýkimeðferð og fylgjast á náið með þeim.

Byggt á alvarleika blóðsykurshækkunar getur verið nauðsynlegt að gera hlé á skömmtum Piqray, minnka skammta eða hætta meðferðinni eins og lýst er í töflu 2 (sjá kafla 4.2).

### Millivefslungnabólga

Greint hefur verið frá millivefslungnabólgu þ.m.t. alvarlegum tilvikum millivefslungnabólgu/bráðs millivefs lungnasjúkdóms hjá sjúklingum sem fengu Piqray í klínískum rannsóknum. Upplýsa á sjúklinga um að greina strax frá öllum nýtilkomnum eða versnandi einkennum frá öndunarferum. Hjá sjúklingum með ný eða versnandi einkenni frá öndunarferum eða þegar grunur er um millivefslungnabólgu á tafarlaust að gera hlé á meðferð með Piqray og meta sjúklinginn með tilliti til millivefslungnabólgu. Íhuga á greiningu millivefslungnabólgu án sýkingar hjá sjúklingum sem eru ekki með sértæk teikn eða einkenni frá öndunarferum eins og súrefnisskort, hósta, andnauð eða millivefsiferð við myndgreiningu og þegar sýkingar, æxli og aðrar orsakir hafa verið útilokaðar með viðeigandi rannsóknum. Meðferð með Piqray á að hætta fyrir fullt og allt hjá sjúklingum með staðfesta millivefslungnabólgu.

### Niðurgangur

Greint hefur verið frá verulegum niðurgangi með klínískum afleiðingum eins og vökvaskorti og bráðum nýrnaskaða meðan á meðferð með Piqray stóð, sem gekk til baka með viðeigandi inngrípi. 59,5% sjúklinga (n=169) fengu niðurgang meðan á meðferð með Piqray stóð. 3. stigs niðurgangur kom fram hjá 7% (n=20) sjúklinga en ekki var greint frá 4. stigs niðurgangi. Hjá sjúklingum með 2. eða 3. stigs niðurgang (n=76) var miðgildi tíma þar til hann koma fram 50 dagar (á bilinu: 1 til 954 dagar).

Nauðsynlegt var að minnka skammta Piqray hjá 5,6% sjúklinga og 2,8% sjúklinga hættu meðferð með Piqray vegna niðurgangs. Hjá þeim 169 sjúklingum sem fengu niðurgang var nauðsynlegt að nota stemmandi lyf við niðurgangi (t.d. loperamid) til þess að ná stjórn á einkennum hjá 64,5% (109/169).

Það fer eftir alvarleika niðurgangsins hvort nauðsynlegt sé að gera hlé á meðferð, minnka skammtinn eða hætta meðferð með Piqray eins og lýst er í töflu 4 (sjá kafla 4.2).

Leiðbeina á sjúklingum að hefja meðferð með stemmandi lyfjum við niðurgangi, auka vökvainntöku og láta lækinn vita ef niðurgangur kemur fram meðan á töku Piqray stendur.

### Beindrep í kjálka

Gæta skal varúðar þegar Piqray og bisfosfonat eða denosumab eru notuð annaðhvort samhliða eða hvort á eftir öðru. Ekki skal hefja Piqray meðferð hjá sjúklingum sem eru með beindrep í kjálka vegna fyrri eða yfirstandandi meðferðar með bisfosfonati eða denosumabi. Ráðleggja á sjúklingum að tilkynna tafarlaust um ný eða versnandi einkenni í munni (t.d. lausar tennur, verk eða þrota, sár í munni sem gróa ekki eða útfærð) meðan á meðferð með Piqray stendur.

Hefja á hefðbundna lækni meðferð hjá sjúklingum sem fá beindrep í kjálka.

### Sjúkdómur í innyflum með einkennum

Verkun og öryggi lyfsins hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með sjúkdóm í innyflum með einkennum.

### Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri filmuhúðaðri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

### Lyf sem geta aukið plasmabéttni alpelisibs

#### BCRP hemlar

Alpelisib er hvarfefni BCRP *in vitro*. BCRP á þátt í lifrar-gall flutningi og seytingu alpelisibs í þörmum, því getur hömlun BCRP í lifur og þörmum við útskilnað aukið altæka útsetningu fyrir alpelisibi. Því er ráðlagt að gæta varúðar og hafa eftirlit með eiturverkunum meðan á samhliðameðferð með BCRP hemlum (t.d. eltrombopagi, lapatinibi, pantoprazoli) stendur.

### Lyf sem geta dregið úr plasmabéttni alpelisibs

#### Sýruminnkandi lyf

Gjöf H2 viðtakablokkans ranitidins samhliða inntöku staks 300 mg skammts af alpelisibi dró lítillega úr aðgengi alpelisibs og minnkaði heildarútsetningu fyrir alpelisibi. Við fitu- og orkusnauða máltíð minnkaði  $AUC_{inf}$  að meðaltali um 21% og  $C_{max}$  um 36% með ranitidini. Án fæðu voru áhrifin greinilegri þar sem  $AUC_{inf}$  minnkaði um 30% og  $C_{max}$  um 51% þegar ranitidin var gefið í samanburði við gjöf í fastandi ástandi og án samhliðagjafar ranitidins. Við greiningu á lyfjahvörfum komu engin marktæk áhrif fram á lyfjahvörf alpelisibs við samhliðagjöf sýruminnkandi lyfja þ.m.t. prótónpumpuhemla, H2 viðtakablokka og sýrubindandi lyfja. Þess vegna má gefa alpelisib samhliða sýruminnkandi lyfjum að því gefnu að alpelisib sé tekið strax eftir mat (sjá kafla 4.2).

### Lyf þar sem plasmabéttni getur breyst fyrir tilstilli alpelisibs

Samkvæmt niðurstöðum *in vitro* rannsókna á virkjun og hömlun umbrota getur alpelisib virkjað umbrotsúthreinsun lyfja sem gefin eru samhliða og umbrotna fyrir tilstilli CYP2B6, CYP2C9 og CYP3A og getur hamlað umbrotsúthreinsun lyfja sem gefin eru samhliða og umbrotna fyrir tilstilli CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 (tímaháð hömlun) ef nægjanleg þéttni næst *in vivo*.

#### CYP3A4 hvarfefni

Ekki þarf að breyta skömmtum þegar Piqray er gefið samhliða CYP3A4 hvarfefnum (t.d. everolimus, midazolam).

Í rannsókn á lyfjamilliverkunum þar sem alpelisib var gefið samhliða everolimusi sem er næmt CYP3A4 hvarfefni var staðfest að engar klínískt marktækar lyfjahvarfamilliverkanir (AUC jókst um 11,2%) eru milli alpelisibs og CYP3A4 hvarfefna. Engin breyting á útsetningu fyrir everolimusi kom fram við skammta alpelisibs á bilinu 250 til 300 mg.

Ráðlagt er að gæta varúðar þegar Piqray er notað ásamt CYP3A4 hvarfefnum sem búa einnig yfir viðbótar tímaháðri hömlun og hugsanlegri virkjun á CYP3A4 sem hefur áhrif á eigin umbrot (t.d. rifampicin, ribociclib, encorafenib).

#### CYP2C9 hvarfefni með þröngt lækningalegt hlutfall

Þar sem klínískar upplýsingar um CYP2C9 liggja ekki fyrir er ráðlagt að gæta varúðar. *In vitro* mat bendir til að lyfjafræðileg áhrif CYP2C9 hvarfefna með þröngt lækningalegt hlutfall eins og warfarins geti minnkað vegna virkjunaráhrifa alpelisibs á CYP2C9.

#### CYP2B6 næm hvarfefni með þröngt lækningalegt hlutfall

Næm CYP2B6 hvarfefni (t.d. bupropion) eða CYP2B6 hvarfefni með þröngt meðferðarbil á að nota með varúð ásamt Piqray þar sem alpelisib getur dregið úr klínískum áhrifum þessara lyfja.

#### Efni sem eru hvarfefni flutningspróteina

*In vitro* mat bendir til að alpelisib (og/eða umbrotsefni þess BZG791) geti hugsanlega hamlað virkni OAT3 lyfjaflutningspróteina og BCRP og P-gp í þörmum. Nota á Piqray með varúð samhliða næmum hvarfefnum þessara flutningspróteina sem eru með þröngt lækningalegt hlutfall þar sem Piqray getur aukið altæka útsetningu fyrir þessum hvarfefnum.

## Hormónagetnaðarvarnir

Klínískar rannsóknir hafa ekki verið gerðar til þess að meta hugsanlegar lyfjamilliverkanir alpelisibs og hormónagetnaðarvarna.

### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagiöf**

Piqray er ætlað körlum og konum eftir tíðahvörf. Það á ekki að nota hjá konum sem eru eða gætu verið þungaðar eða með barn á brjósti (sjá kafla 4.1).

#### Konur sem geta orðið þungaðar/Getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Upplýsa á konur sem geta orðið þungaðar um að dýrarannsóknir og verkunarháttur hefur sýnt að alpelisib getur verið skaðlegt fósturþroska. Rannsóknir á fósturvísis-/fósturþroska hjá rottum og kanínum hafa sýnt fram á að gjöf alpelisibs til inntöku meðan á líffæramyndun stendur hefur í för með sér eiturverkun á fósturvísi og fóstur og vansköpun (sjá kafla 5.3).

Ef konur sem geta orðið þungaðar taka Piqray eiga þær að nota örugga getnaðarvörn (t.d. tvöfalda sæðishindrandi vörn) meðan á töku Piqray stendur og í a.m.k. 1 viku eftir að meðferð með Piqray hefur verið hætt.

Karlkynssjúklingar sem eru með konum sem eru, gætu verið eða gætu orðið þungaðar eiga að nota smokka við samfarir meðan á töku Piqray stendur og í a.m.k. 1 viku eftir að meðferð með Piqray hefur verið hætt.

Sjá kafla 4.6 í lyfjaupplýsingum fyrir fulvestrant.

#### Meðganga

Piqray er ekki ætlað til notkunar og á ekki að nota hjá konum sem eru eða geta orðið þungaðar (sjá kafla 4.1).

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun alpelisibs á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Piqray er ekki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir.

Staðfesta á að konur sem geta orðið þungaðar séu ekki þungaðar áður en meðferð með Piqray er hafin.

#### Brjóstagiöf

EKKI er þekkt hvort alpelisib skilst út í mjólk hjá mönnum og dýrum.

Vegna hugsanlega alvarlegra aukaverkana á barn sem er á brjósti er konum ráðið frá brjóstagiöf meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 1 viku eftir síðasta skammt af Piqray.

#### Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif alpelisibs á frjósemi. Samkvæmt rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá dýrum getur alpelisib dregið úr frjósemi hjá körlum og konum (sjá kafla 5.3).

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Piqray hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Upplýsa á sjúklinga um að gæta þurfi varúðar við akstur og notkun véla ef þreyta eða þokusýn kemur fram meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.8).

## 4.8 Aukaverkanir

### Samantekt á öryggisupplýsingum

Öryggisupplýsingar byggjast á gögnum frá 284 sjúklingum í hópnum sem fékk Piqray ásamt fulvestranti í tvíblindu III. stigs samanburðarrannsókninni með lyfleysu.

Algengustu aukaverkanirnar (greint frá með >20% tíðni hjá sameinuðu rannsóknarþýði með og án stökkbreytinga) voru aukinn plasmaglúkósi (79,2%), aukið kreatínín (67,6%), niðurgangur (59,5%), aukinn gamma-glútamýltransferasi (53,2%), útbrot (51,8%), fækkun eítílfrumna (55,3%), ógleði (46,8%), aukinn alanín aminótransferasi (44,0%), blóðleysi (44,0%), þreyta (43,3%), aukinn lípasi (42,6%), minnkuð matarlyst (35,9%), munnbólga (30,3%), uppköst (28,5%), þyngdartap (27,8%), blóðkalsíumlækkun (27,8%), lækkun plasmaglúkósa (26,8%), lengdur virkjaður trombóplastíntími (aPTT) (22,2%) og hárlós (20,4%).

Algengustu 3. eða 4. stigs aukaverkanirnar (greint frá með  $\geq 2\%$  tíðni) voru aukinn plasmaglúkósi (39,1%), útbrot (19,4%), aukinn gamma-glútamýltransferasi (12,0%), fækkun eítílfrumna (9,2%), niðurgangur (7,0%), aukinn lípasi (7,0%), blóðkalíumlækkun (6,3%), þreyta (5,6%), þyngdartap (5,3%), blóðleysi (4,9%), háþrýstingur (4,6%), aukinn alanín aminótransferasi (4,2%), ógleði (2,8%), aukið kreatínín (2,8%), munnbólga (2,5%), blóðkalsíumlækkun (2,1%) og slímubólga (2,1%).

Algengustu aukaverkanirnar sem urðu til þess að hætta þurfti meðferð voru blóðsykurshækkun (6,3%), útbrot (4,2%), niðurgangur (2,8%) og þreyta (2,5%).

### Tafla með aukaverkunum

Aukaverkanir úr III. stigs klínísku rannsókninni og eftir markaðssetningu (tafla 7) eru taldar upp samkvæmt MedDRA líffærakerfi. Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanirnar flokkaðar eftir tíðni þar sem algengustu aukaverkanirnar eru taldar upp fyrst. Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Auk þess er tíðniflokkun hverrar aukaverkunar samkvæmt eftirfarandi: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

**Tafla 7 Aukaverkanir sem komu fram í III. stigs klínískri rannsókn og eftir markaðssetningu**

Aukaverkun	Öll stig (%)		3. eða 4. stig (%)
<b>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</b>			
Þvagfærasýking <sup>1</sup>	Mjög algengar	29 (10,2)	2 (0,7)*
<b>Blóð og eitlar</b>			
Blóðleysi	Mjög algengar	125 (44,0)	14 (4,9)*
Fækkun eítílfrumna	Mjög algengar	157 (55,3)	26 (9,2)
Fækkun blóðflagna	Mjög algengar	43 (15,1)	4 (1,4)*
<b>Ónæmiskerfi</b>			
Ofnæmi <sup>2</sup>	Algengar	11 (3,9)	2 (0,7)*
<b>Efnaskipti og næring</b>			
Aukinn glúkósi í plasma	Mjög algengar	225 (79,2)	111 (39,1)
Minnkaður glúkósi í plasma	Mjög algengar	76 (26,8)	1 (0,4)
Minnkuð matarlyst	Mjög algengar	102 (35,9)	2 (0,7)*
Blóðkalíumlækkun	Mjög algengar	42 (14,8)	18 (6,3)
Blóðkalsíumlækkun	Mjög algengar	79 (27,8)	6 (2,1)
Minnkað magnesíum	Mjög algengar	34 (12,0)	1 (0,4)
Vökvaskortur	Algengar	10 (3,5)	1 (0,4)*
Ketónblóðsýring <sup>3</sup>	Sjaldgæfar	2 (0,7)	2 (0,7)

<b>Geðræn vandamál</b>			
Svefnleysi	Algengar	22 (7,7)	
<b>Taugakerfi</b>			
Höfuðverkur	Mjög algengar	55 (19,4)	2 (0,7)*
Truflað bragðskyn <sup>4</sup>	Mjög algengar	44 (15,5)	1 (0,4)*
<b>Augu</b>			
Þokusýn	Algengar	15 (5,3)	1 (0,4)*
Augþurrkur	Algengar	10 (3,5)	
<b>Æðar</b>			
Háprýstingur	Algengar	27 (9,5)	13 (4,6)
Vessabjúgur	Algengar	16 (5,6)	
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>			
Milliveflungnabólga <sup>5</sup>	Algengar	5 (1,8)	1 (0,4)*
<b>Meltingarfæri</b>			
Niðurgangur	Mjög algengar	169 (59,5)	20 (7,0)*
Ógleði	Mjög algengar	133 (46,8)	8 (2,8)*
Munnbólga <sup>6</sup>	Mjög algengar	86 (30,3)	7 (2,5)*
Uppköst	Mjög algengar	81 (28,5)	2 (0,7)*
Kviðverkur	Mjög algengar	50 (17,6)	4 (1,4)*
Meltingartruflanir	Mjög algengar	33 (11,6)	
Tannpína	Algengar	13 (4,6)	1 (0,4)*
Tannholdsbólga	Algengar	11 (3,9)	1 (0,4)*
Verkur í tannholdi	Algengar	9 (3,2)	
Varabólga	Algengar	8 (2,8)	
Brisbólga	Sjaldgæfar	1 (0,4)	1 (0,4)
<b>Húð og undirhúð</b>			
Útbrot <sup>7</sup>	Mjög algengar	147 (51,8)	55 (19,4)*
Hárlos	Mjög algengar	58 (20,4)	
Kláði	Mjög algengar	53 (18,7)	2 (0,7)*
Þurr húð <sup>8</sup>	Mjög algengar	53 (18,7)	1 (0,4)*
Roði <sup>9</sup>	Algengar	18 (6,3)	2 (0,7)*
Húðbólga <sup>10</sup>	Algengar	10 (3,5)	2 (0,7)*
Handa-fóta heilkenni	Algengar	5 (1,8)	
Regnbogaroði	Algengar	3 (1,1)	2 (0,7)*
Stevens-Johnson heilkenni	Sjaldgæfar	1 (0,4)	1 (0,4)*
Lyfjaviðbrögð með fjölgun eósínfíkla og altækum einkennum (DRESS) <sup>#</sup>	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt
<b>Stoðkerfi og bandvefur</b>			
Vöðvakrampi	Algengar	22 (7,7)	
Vöðvaverkir	Algengar	19 (6,7)	1 (0,4)*
Beindrep í kjálka	Algengar	16 (5,6)	5 (1,8)*
<b>Nýru og þvagfæri</b>			
Bráður nýrnaskaði	Algengar	16 (5,6)	5 (1,8)
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>			
Þreyta <sup>11</sup>	Mjög algengar	123 (43,3)	16 (5,6)*
Slímubólga	Mjög algengar	56 (19,7)	6 (2,1)*
Bjúgur í útlimum	Mjög algengar	47 (16,5)	
Hiti	Mjög algengar	45 (15,8)	2 (0,7)
Þurrkur í slímhúð <sup>12</sup>	Mjög algengar	36 (12,7)	1 (0,4)
Bjúgur <sup>13</sup>	Algengar	18 (6,3)	

<b>Rannsóknaniðurstöður</b>			
Þyngdartap	Mjög algengar	79 (27,8)	15 (5,3)*
Aukið kreatínín í blóði	Mjög algengar	192 (67,6)	8 (2,8)*
Aukinn gamma-glútamýltransferasi	Mjög algengar	151 (53,2)	34 (12,0)
Aukinn alanín amínótransferasi	Mjög algengar	125 (44,0)	12 (4,2)*
Aukinn lípasi	Mjög algengar	121 (42,6)	20 (7,0)
Lengdur virkjaður tromboplastíntími (aPTT)	Mjög algengar	63 (22,2)	2 (0,7)
Minnkað albúmín	Mjög algengar	41 (14,4)	1 (0,4)
Aukið glýkosýlerað hemóglóbín	Algengar	8 (2,8)	0
* #	Engar 4. stigs aukaverkanir komu fram Aukaverkanir sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu lyfsins. Þessar upplýsingar fengust með aukaverkanatilkynningum og þá er ekki alltaf mögulegt að áætla tíðni aukaverkananna eða orsakasamhengi við notkun lyfsins á áreiðanlegan hátt.		
1	Þvagfærasýking: felur einnig í sér stakt tilvik þvagfærasýkingar		
2	Ofnæmi: felur einnig í sér ofnæmishúðbólgu		
3	Ketónblóðsýring: felur einnig í sér ketónblóðsýringu af völdum sykursýki		
4	Truflað bragðskyn: felur einnig í sér bragðleysi, vanbragð		
5	Millivefslungnabólga: felur einnig í sér millivefslungnasjúkdóm		
6	Munnbólga: felur einnig í sér munnangur og sár í munni		
7	Útbrot: felur einnig í sér dröfnuörðuútbrot, dflaútbrot, útbreidd útbrot, örðuútbrot, kláðaútbrot		
8	Þurr húð: felur einnig í sér sprungur í húð, vefjapurrk, húðþurrk		
9	Húðroði: felur einnig í sér útbreiddan roða		
10	Húðbólga: felur einnig í sér þrymlabólulíka húðbólgu		
11	Þreyta: felur einnig í sér slen		
12	Þurrkur í slímhúð: felur einnig í sér munnþurrk, leggangapurrk		
13	Bjúgur: felur einnig í sér andlitsþota, andlitsbjúg, bjúg á augnlokum		

#### Lýsing á völdum aukaverkunum

##### Blóðsykurshækkun

Greint var frá blóðsykurshækkun (FPG >160 mg/dl) hjá 190 (66,9%) sjúklingum, 2. stigs (FPG 160-250 mg/dl) hjá 16,2%, 3. stigs (FPG >250-500 mg/dl) hjá 33,8% og 4. stigs (FPG >500 mg/dl) hjá 4,6% sjúklinga.

Byggt á upphafsgildum FPG og HbA1c var talið að 56% sjúklinga væru með forstigeinkenni sykursýki (FPG >100-126 mg/dl [5,6 til 6,9 mmól/l] og/eða HbA1c 5,7-6,4%) og talið var að 4,2% sjúklinga væru með sykursýki (FPG ≥126 mg/dl [≥7,0 mmól/l] og/eða HbA1c ≥6,5%).

Blóðsykurshækkun (öll stig) kom fram hjá 74,8% sjúklinga sem voru með forstigeinkenni sykursýki við upphaf meðferðar með alpelisíbi. Hjá öllum sjúklingum með ≥2. stigs blóðsykurshækkun (FPG ≥160 mg/dl) var miðgildi tíma þar til blóðsykurshækkun kom fyrst fram 15 dagar (á bilinu: 5 til 900 dagar) (samkvæmt rannsóknaniðurstöðum). Miðgildi þess hversu lengi ≥2. stigs blóðsykurshækkun varði var 10 dagar (95% CI: 8 til 13 dagar). Hjá sjúklingum með ≥2. stigs blóðsykurshækkun var miðgildistími fram að breytingu til batnaðar (a.m.k. 1 stigi frá fyrsta tilviki) 8 dagar (95% CI: 8 til 10 dagar). Hjá öllum sjúklingum sem héldu meðferð með fulvestranti áfram eftir að hafa hætt notkun Piqray varð gildi FPG aftur eins og upphafsgildi (eðlilegt).

Blóðsykurshækkun var meðhöndluð með sykursýkilyfjum, sjá kafla 4.4.

##### Útbrot

Greint var frá útbrotum (þ.m.t. dröfnuörðuútbrot, dflaútbrot, útbreidd útbrot, örðu- og kláðaútbrot, húðbólga og þrymlabólulík húðbólga) hjá 153 (53,9%) sjúklingum. Útbrot voru yfirleitt væg eða miðlungs mikil (1. eða 2. stig) og svöruðu meðferð, og í sumum tilfellum fylgdu útbrotunum kláði og húðþurrkur. Tilkynnt var um 2. stigs útbrot hjá 13,7% og 3. stigs útbrot hjá 20,1% sjúklinga og miðgildi tíma þangað til þau komu fyrst fram var 12 dagar (á bilinu: 2 til 220 dagar).

Hjá sjúklingum sem fengu fyrirbyggjandi meðferð við útbrotum m.a. með andhistamínum var sjaldnar greint frá útbrotum en hjá heildarþýði; 26,1% samanborið við 53,9% fyrir öll stig, 11,4% samanborið við 20,1% fyrir 3. stigs útbrot og 3,4% samanborið við 4,2% fyrir útbrot sem urðu til þess að hætta þurfti meðferð með Piqray fyrir fullt og allt. Þess vegna má gefa andhistamín fyrirbyggjandi um leið og meðferð með Piqray er hafin.

#### Eiturverkun á meltingarfæri (ógleði, niðurgangur, uppköst)

Greint var frá niðurgangi hjá 59,5%, ógleði hjá 46,8% og uppköstum hjá 28,5% sjúklinga (sjá töflu 7).

Greint var frá 2. stigs niðurgangi hjá 19,7% og 3. stigs niðurgangi hjá 7,0% sjúklinga og var miðgildi tíma þar til  $\geq 2$ . stigs niðurgangur kom fram 50 dagar (á bilinu: 1 til 954 dagar).

Greint var frá verulegum niðurgangi með klínískum afleiðingum eins og vökvaskorti og bráðum nýrnaskaða meðan á meðferð með Piqray stóð sem gekk til baka með viðeigandi inngripi (sjá töflu 4). Ógleðistillandi lyf (t.d. ondansetron) voru notuð hjá 28/153 (17,6%) sjúklingum og stemmandi lyf við niðurgangi (t.d. loperamid) voru notuð hjá 109/169 (64,5%) sjúklingum til þess að ráða bót á einkennum.

#### Beindrep í kjálka

Greint var frá beindrepi í kjálka hjá 5,6% sjúklinga (16/284) í hópnum sem fékk Piqray ásamt fulvestranti. Fimmtán sjúklingar sem fengu beindrep í kjálka höfðu samhliða fengið bisfosfonat (t.d. zoledronsýru). Þess vegna er ekki hægt að útiloka aukna hættu á beindrepi í kjálka hjá sjúklingum sem fá Piqray og bisfosfonat.

#### Aldraðir

Hjá sjúklingum  $\geq 65$  ára sem fengu alpelisib ásamt fulvestranti var aukin tíðni 3.-4. stigs blóðsykurshækkunar (45,3%) samanborið við sjúklinga  $< 65$  ára (33,5%), en hjá sjúklingum  $< 75$  ára kom 3.-4. stigs blóðsykurhækkun fram hjá 36% samanborið við hjá 55,9% sjúklinga  $\geq 75$  ára.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## **4.9 Ofskömmun**

#### Einkenni

Aukaverkanir í tengslum við ofskömmtum hafa verið í samræmi við upplýsingar um öryggi Piqray og fela m.a. í sér blóðsykurshækkun, ógleði, slen og útbrot.

#### Meðferð

Í öllum tilvikum ofskömmunar á að hefja á almenna einkennameðferð og stuðningsaðgerðir ef nauðsyn krefur. Ekkert þekkt mótefni er fyrir Piqray.



## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf (antineoplastic agents), önnur æxlishefjandi lyf,  
ATC-flokkur: L01XX65

#### Verkunarháttur

Alpelisib er  $\alpha$ -sértækur PI3K $\alpha$  (phosphatidylinositol3kinase) hemill af flokki I. Virkninámsbreytingar (gain-of-function mutations) í geninu sem umtáknar hvetjandi  $\alpha$ -undireiningu PI3K (PIK3CA) leiða til virkjunar PI3K $\alpha$  og AKT-boða, frumuumbreytinga og æxlismyndunar í *in vitro* og *in vivo* líkönum.

Í brjóstakrabbameinsfrumulínum hamlar alpelisib fosfórun á PI3K í markhópum neðar í boðferlinu, þ.m.t. AKT, og sýndi virkni í frumulínum sem eru með PIK3CA stökkbreytinguna.

*In vivo* hamlar alpelisib boðleið PI3K/AKT og dregur úr æxlisvexti í líkönum með ósamgena ágræðslu þ.m.t. líkönum fyrir brjóstakrabbamein.

Sýnt hefur verið fram á að PI3K hömlun fyrir tilstilli meðferðar með alpelisibi framkalli aukna umritun estrógenviðtaka (ER) í brjóstakrabbameinsfrumum. Samsetningin alpelisib og fulvestrant sýndi fram á aukna andæxlisvirkni samanborið við meðferð með hvoru lyfi fyrir sig í líkani með ósamgena ágræðslu frá ER-jákvæðum, PIK3CA stökkbreyttum brjóstakrabbameinsfrumulínum.

Glúkósajafnvægi er fyrir tilstilli PI3K/AKT boðleiðar og blóðsykurshækkun er aukaverkun sem gert er ráð fyrir vegna PI3K hömlunar.

#### Verkun og öryggi

Piqray var metið í III. stigs slembaðri, tvíblindri lykilsamanburðarrannsókn með lyfleysu á alpelisibi ásamt fulvestranti hjá konum eftir tíðahvörf og körlum, með HR+, HER2- langt gengið (endurkomið á sama svæði eða með meinvörpum) brjóstakrabbamein þegar sjúkdómurinn hafði versnað eða komið aftur fram meðan á meðferð sem byggist á aromatasahemli stóð eða eftir að henni lauk (með eða án CDK4/6).

Alls var 572 sjúklingum skipt í tvo hópa, annar hópurinn var með PIK3CA stökkbreytingu og hinn án PIK3CA stökkbreytts brjóstakrabbameins. Sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 1:1 og fengu alpelisib 300 mg ásamt fulvestranti eða lyfleysu ásamt fulvestranti. Slembiröðun var lagskipt með tilliti til meinvarpa í lungum og/eða lifur og fyrri meðferðar með CDK4/6 hemli (hemlum).

Í hópnum sem var með PIK3CA stökkbreytingu var 169 sjúklingum með eina eða fleiri PIK3CA stökkbreytingar (C420R, E542K, E545A, E545D [aðeins 1635G>T], E545G, E545K, Q546E, Q546R, H1047L, H1047R eða H1047Y) slembiraðað og fengu alpelisib ásamt fulvestranti og 172 sjúklingum var slembiraðað og fengu lyfleysu ásamt fulvestranti. Í hópnum voru 170 (49,9%) sjúklingar með meinvörp í lifur/lungum og 20 (5,9%) sjúklingar höfðu áður fengið meðferð með CDK4/6 hemli.

Hjá sjúklingum var miðgildi aldurs 63 ár (á bilinu: 25 til 92 ár). 44,9% sjúklinga voru 65 ára eða eldri og ≤85 ára. Sjúklingarnir voru hvítir (66,3%), asískir (21,7%) og svartir eða afrísk-amerískir (1,2%). Í rannsókninni var einn karl, hann var í hópnum með PIK3CA stökkbreytingu og fékk meðferð með alpelisibi og fulvestranti. ECOG frammistöðugildi var 0 hjá 66% þátttakenda og 1 hjá 33,4% þátttakenda.

97,7% sjúklinga höfðu áður fengið innkirtlameðferð. Hjá 67,7% sjúklinga var seinasta meðferð fyrir skráningu í rannsóknina innkirtlameðferð. Yfirleitt voru letrozol og anastrozol notuð í innkirtlameðferð. Seinasta meðferð með verkun á innkirtla fyrir skráningu í rannsóknina var læknaði meðferð hjá 47,8% og stuðningsmeðferð hjá 51,9%. Alls var talið að 85,6% sjúklinga væri með sjúkdóm sem er ónæmur fyrir innkirtlameðferð; frumkomið innkirtlaviðnám (*de novo* viðnám) kom fram hjá 13,2% og síðkomið innkirtlaviðnám (bakslag/versnun eftir svörun í upphafi) hjá 72,4% sjúklinga.

Jafnvægi var milli rannsóknarhópanna með tilliti til lýðfræðilegra upplýsinga, upphafseinkenna sjúkdóms, ECOG frammistöðugildi, æxlisbyrði og fyrri æxlishefjandi meðferðar.

Meðan á slembaða meðferðarfasanum stóð var alpelisib 300 mg eða lyfleysa gefið til inntöku einu sinni á dag samfellt. Fulvestrant 500 mg var gefið í vöðva í lotu 1 daga 1 og 15 og síðan dag 1 í 28 daga lotu meðan á meðferðarfasanum stóð (lyfjagjöf  $\pm 3$  dagar).

Sjúklingar fengu ekki að skipta úr lyfleysu í alpelisib meðan á rannsókninni stóð eða eftir að sjúkdómurinn versnaði.

Aðalendapunktur rannsóknarinnar var lifun án versunar sjúkdóms samkvæmt RECIST v1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) byggt á mati rannsakanda hjá sjúklingum með langt gengið brjóstakrabbamein með PIK3CA stökkbreytingu. Lykilaukaendapunktur var heildarlifun (OS) hjá sjúklingum með PIK3CA stökkbreytingu.

Aðrir aukaendapunktur fólu í sér lifun án versunar sjúkdóms hjá sjúklingum án PIK3CA stökkbreytingar, heildarlifun hjá sjúklingum án PIK3CA stökkbreytingar.

Miðgildi eftirfylgni (frá slembiröðun til lokadagsetningar sem var 12. júní 2018) hjá hópnum með PIK3CA stökkbreytingu var 20 mánuðir.

Verkunarniðurstöður hjá hópnum með PIK3CA stökkbreytingu sýndu fram á tölfræðilega marktækar framfarir með tilliti til lifunar án versunar sjúkdóms hjá sjúklingum sem fengu alpelisib ásamt fulvestranti samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu ásamt fulvestranti með áætlaðri 35% áhættuminnkun með tilliti til sjúkdómsfrangangs eða dauðfalls.

**Tafla 8 Rannsókn C2301 – Samantekt á verkunarniðurstöðum (hópur með PIK3CA stökkbreytingu)**

	<b>Piqray + fulvestrant (n=169)</b>	<b>Lyfleysa + fulvestrant (n=172)</b>
<i>Upplýsingar þar sem gengið er út frá lokadagsetningu frumgreiningar, sem var 12. júní 2018</i>		
<b>Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms (mánuðir, 95% CI)</b>		
Mat rannsakanda samkvæmt myndgreiningu <sup>#</sup>		
Hópur með PIK3CA stökkbreytingu (N=341)	11,0 (7,5-14,5)	5,7 (3,7-7,4)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,65 (0,50-0,85)	
p-gildi <sup>a</sup>	0,00065	
Mat samkvæmt BIRC (blinded independent review committee) <sup>*#</sup>		
Hópur með PIK3CA stökkbreytingu (N=173)	11,1 (7,3-16,8)	3,7 (2,1-5,6)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,48 (0,32-0,71)	
p-gildi	n.a.	
<i>Upplýsingar þar sem gengið er út frá lokadagsetningu annarrar bráðabirgðagreiningar á heildarlifun, sem var 30. september 2019</i>		
<b>Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms (mánuðir, 95% CI)</b>		
Mat rannsakanda samkvæmt myndgreiningu <sup>#</sup>		
Hópur með PIK3CA stökkbreytingu (N=341)	11,0 (7,5-14,5)	5,7 (3,7-7,4)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,64 (0,50-0,81)	
p-gildi	n.a.	
<b>Heildarlifun (mánuðir, 95% CI)</b>		
Hópur með PIK3CA stökkbreytingu (N=341)	40,6 (32,2-NE)	31,2 (26,8-NE)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,77 (0,56-1,06)	
p-gildi <sup>a</sup>	0,06	
CI = öryggisbil; N = fjöldi sjúklinga; n.a. = á ekki við; NE = ekki hægt að meta		
<sup>a</sup> p-gildi fengið úr einhliða lagskiptu log-rank prófi.		
<sup>#</sup> Samkvæmt RECIST 1.1		
<sup>*</sup> Samkvæmt 50% úttektarmiðaðri nálgun		

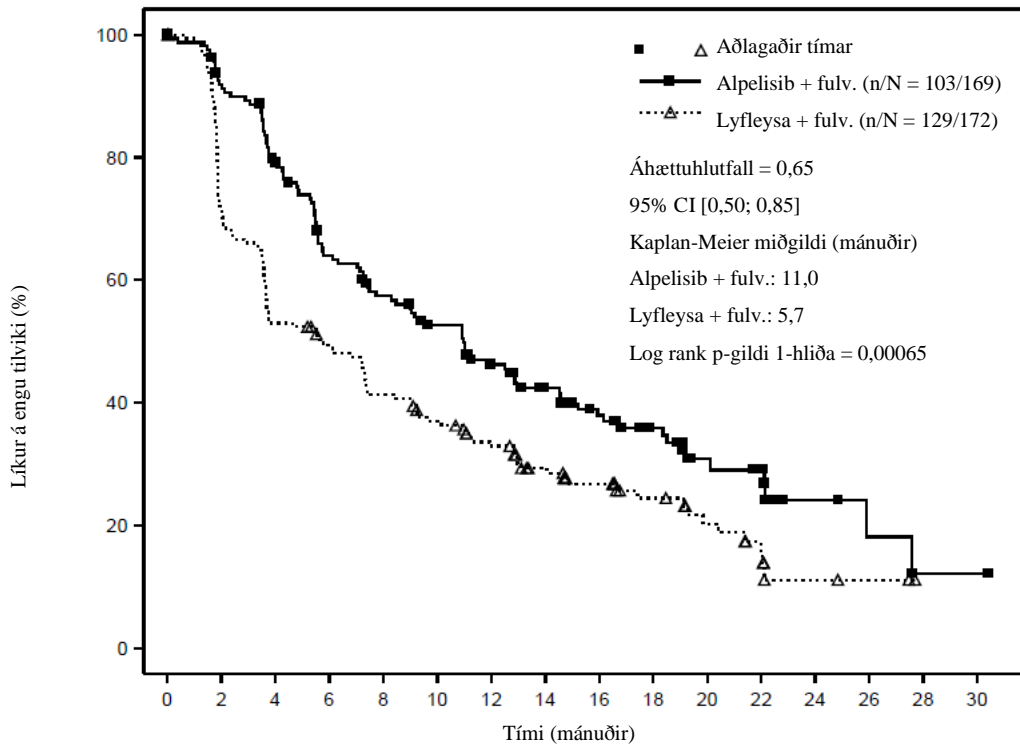
Í hópnum sem var með PIK3CA stökkbreytingu, komu greiningar samkvæmt mati rannsakanda á undirhópnum með lifun án versnunar sjúkdóms (PFS-subgroup) með slembuðum þáttum lagskiptingar yfirleitt heim og saman við meðferðaráhrif, alpelisib hópnum í hag, án tillits til meinvarpa í lungum/lifur.

Hjá 20 sjúklingum sem höfðu áður fengið CDK4/6 hemla var áhættuhlutfallið (HR) 0,48 (95% CI: 0,17; 1,36), miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms var 1,8 mánuðir (95% CI: 1,7; 3,6) hjá hópnum sem fékk lyfleysu ásamt fulvestranti og 5,5 mánuðir (95% CI: 1,6; 16,8) hjá hópnum sem fékk alpelisib ásamt fulvestranti.

Með því að ganga út frá lokadagsetningunni 12. júní 2018 voru niðurstöður með tilliti til lifunar án versnunar sjúkdóms hjá undirhóp sjúklinga sem eru ónæmir fyrir innkirtlameðferð (HR=0,64; 95% CI: 0,49; 0,85, n=292) og sjúklinga sem eru næmir fyrir innkirtlameðferð (HR=0,87; 95% CI: 0,35; 2,17, n=39) hagstæðar hópnum sem fékk alpelisib ásamt fulvestranti. Fjöldi sjúklinga sem eru næmir fyrir innkirtlameðferð og eru með PIK3CA stökkbreytingu var takmarkaður (n=39) og niðurstöðurnar verður að túlka með varúð.

Með því að ganga út frá lokadagsetningunni 12. júní 2018 var heildarsvörunarhlutfall hjá sjúklingum með mælanlegan sjúkdóm við upphaf 35,7% (95% CI: 27,4; 44,7) hjá hópnum sem fékk alpelisib ásamt fulvestranti og 16,2% (95% CI: 10,4; 23,5) hjá hópnum sem fékk lyfleysu ásamt fulvestranti.

**Mynd 1 Kaplan-Meier graf fyrir lifun án versunar sjúkdóms hjá hóp með PIK3CA stökkbreytingu samkvæmt mati rannsakanda**



Tími (mánuðir)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
Fjöldi þátttakenda enn í hættu	169	158	145	141	123	118	97	95	85	82	75	71	62	54	50	43	39	32	30	27	17	16	14	5	5	4	3	3	1	1	1	0
Alpelisib + fulv.	169	158	145	141	123	118	97	95	85	82	75	71	62	54	50	43	39	32	30	27	17	16	14	5	5	4	3	3	1	1	1	0
Lyfleysa + fulv.	172	167	120	111	89	88	80	77	67	66	58	54	48	41	37	29	29	21	20	19	14	13	9	3	3	2	2	2	0	0	0	0

Hópur án PIK3CA stökkbreytingar

Enginn ávinningur með tilliti til lifunar án versunar sjúkdóms var hjá sjúklingum með æxli án PIK3CA stökkbreytingar.

Fyrri notkun fulvestrants í rannsókn CBYL719X2102

Sjúklingar sem höfðu notað fulvestrant áður voru ekki teknir með í lykilrannsóknina. Í I. stigs rannsókninni CBYL719X2101 greindu 39 þátttakendur frá því að hafa notað fulvestrant áður. Besta heildarsvörun við meðferð með alpelisibi ásamt fulvestranti hjá þeim 21 sjúklingi með PIK3CA stökkbreytingar og mælanlegan sjúkdóm við upphaf var hlutasvörun hjá 7 sjúklingum, stöðugur sjúkdómur hjá 11 sjúklingum og ágengur sjúkdómur hjá 2 sjúklingum. Þess vegna hefur árangur af meðferðinni hjá sjúklingum sem hafa áður fengið meðferð með fulvestranti ekki verið staðfestur vegna takmarkaðra upplýsinga sem stendur (sjá kafla 4.4).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Piqray hjá öllum undirhópum barna fyrir brjóstakrabbamein (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

**5.2 Lyfjahlvörf**

Lyfjahlvörf alpelisibs voru rannsökuð hjá sjúklingum við meðferðaráætlun með inntöku á bilinu 30 til 450 mg daglega. Heilbrigðir þátttakendur fengu stakan skammt til inntöku á bilinu 300 til 400 mg. Lyfjahlvörf voru sambærileg hjá sjúklingum með krabbamein og heilbrigðum þátttakendum.

## Frásog

Eftir inntöku alpelisibs var miðgildi tíma fram að hámarksplasmabéttni ( $T_{max}$ ) á bilinu 2,0 til 4,0 klst. óháð skammti, tíma eða meðferðaráætlun. Samkvæmt frásogslíkani var aðgengi talið mjög mikið (>99%) eftir máltíð en lægra við fastandi ástand (~68,7% við 300 mg skammt). Hjá flestum sjúklingum má gera ráð fyrir að jafnvægi alpelisibs í plasma eftir daglega skammta sé náð á 3. meðferðardegi.

## Áhrif fæðu

Frásog alpelisibs er háð fæðu. Samanburður við fastandi ástand leiddi í ljós að eftir inntöku staks 300 mg skammts alpelisibs hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum jókst  $AUC_{inf}$  um 73% og  $C_{max}$  um 84% við neyslu fitu- og orkuríkrar máltíðar (985 hitaeyningar og 58,1 g fita) og við neyslu fitu- og orkusnaðrar máltíðar (334 hitaeyningar og 8,7 g fita) jókst  $AUC_{inf}$  um 77% og  $C_{max}$  um 145%. Ekki var marktækur munur á  $AUC_{inf}$  hjá þeim sem fengu fitu- og orkusnaða máltíð og þeim sem fengu fitu- og orkuríka máltíð, með hlutfall margfeldismeðaltala 0,978 (CI: 0,876; 1,09) sem sýnir að hvorki fituinnihald né heildarhitaeiningar hafa áhrif á frásog sem skipta máli. Aukinn leysanleika í meltingarvegi vegna seytingar galls vegna fæðuinntöku er hugsanleg ástæða áhrifa fæðu. Þess vegna á að taka Piqray strax eftir mat u.þ.b. á sama tíma dag hvern.

## Dreifing

Alpelisib er í meðallagi próteinbundið þar sem u.þ.b. 10,8% er óbundið, óháð þéttni. Dreifing alpelisibs var jöfn milli rauðra blóðfrumna og plasma þar sem meðalgildi blóð-plasma hlutfalls *in vivo* var 1,03. Þar sem alpelisib er hvarfefni útflæðisflutningspróteina hjá mönnum er ekki gert ráð fyrir gegnflæði yfir blóð-heila þröskuld hjá mönnum. Dreifingarrúmmál alpelisibs við jafnvægi ( $V_{ss}/F$ ) er talið 114 lítrar (CV% á milli einstaklinga er 46%).

## Umbrot

*In vitro* rannsóknir sýndu að myndun vatnsrofsumbrotsefnisins BZG791 sem myndast með efnafræðilegu amíðvatnsrofi fyrir tilstilli ensíma er aðalumbrotsleiðin, sem fylgt er eftir með minniháttar hlutdeild CYP3A4. Vatnsrof alpelisibs verður kerfisbundið með efnafræðilegri sundrun og vatnsrofi fyrir tilstilli útbreiddra ensíma með mikla afkastagetu (esterasar, amíðasar, kólínesterasar) og takmarkast ekki við lifur. CYP3A4 miðluð umbrotsefni og glúkúroníð standa fyrir ~15% af skammtinum; BZG791 stendur fyrir ~40-45% af skammtinum. Afgangur frásogaðs skammts var skilinn út sem alpelisib.

## Brotthvarf

Úthreinsun alpelisibs er lítil, 9,2 l/klst. (CV% 21%) samkvæmt greiningu á lyfjahvörfum eftir máltíð. Helmingunartíminn samkvæmt þýði, óháð skammti og tíma var 8 til 9 klst. við jafnvægi eftir 300 mg einu sinni á dag.

Í massajafnvægisrannsóknum hjá mönnum eftir inntöku var alpelisibi og umbrotsefnum þess skilið út með hægðum (81,0%), aðallega um lifur með galli og/eða seytingu alpelisibs í þörmum eða umbrotið í BZG791. Útskilnaður með þvagi er lítill (13,5%), með óbreyttu alpelisibi (2%). Eftir inntöku staks skammt af [14C]-alpelisibi greindist 94,5% af öllum geislavirka skammtinum innan 8 daga.

## Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahvörf voru línuleg með tilliti til skammts og tíma eftir máltíðir við skammta á bilinu 30 til 450 mg. Eftir endurtekna skammta var útsetning fyrir alpelisibi (AUC) við jafnvægi aðeins lítið eitt meiri en eftir stakan skammt með meðalupsöfnun 1,3 til 1,5 við daglega skammtaáætlun.

## Milliverkanir tengdar umbrotum

### CYP3A4 hvarfefni

Í rannsókn á lyfjamilliverkunum á CYP3A4 næma hvarfefninu everolimus jókst AUC um 11,2%. Ekki er búist við klínískt mikilvægri breytingu vegna lyfjamilliverkunar við CYP3A4 hvarfefni.

### CYP3A4 virkjar og hemlar

Áhrif CYP3A4 virkja eða hemla hafa ekki verið metin í klínískum rannsóknum. Ekki er búist við klínískt mikilvægum breytingum á heildarútsetningu vegna lágs hlutfalls (<15%) sem umbrotnar fyrir tilstilli CYP3A4.

## Milliverkanir í tengslum við flutningsprótein

Samkvæmt *in vitro* upplýsingum er ekki hægt að útiloka hömlun flutningspróteina fyrir neikvætt hlaðnar lífrænar jónir (OAT3) í nýrum fyrir tilstilli alpelisibs (og/eða umbrotsefnis þess BZG791) við meðferðarskammta hjá sjúklingum.

Alpelisib sýndi aðeins fram á væga *in vitro* hömlun með tilliti til útbreiddra útlæðisflutningspróteina (P-gp, BCRP, MRP2, BSEP), himnuflutningspróteina við lifur (OATP1B1, OATP1B3, OCT1) og himnuflutningspróteina í nýrum (OAT1, OCT2, MATE1, MATE2K). Þar sem altæk þéttni óbundins lyfs við jafnvægi (eða þéttni við lifur) við bæði meðferðarskammt og hámarksskammt sem þolist er marktækt lægri en hömlunarfasti IC<sub>50</sub> fyrir óbundið lyf sem ákvarðaður er í tilraunum, skýrir hömlunin ekki klínískt mikilvægi. Vegna mikillar þéttni alpelisibs í þarmaholi, er ekki hægt að útiloka áhrif á P-gp og BCRP í þörmum.

## Sérstakir hópar

### Áhrif aldurs, þyngdar og kyns

Greining á lyfjahvörfum sýndi fram á að aldur, líkamsþyngd og kyn hefur engin klínísk áhrif sem skipta máli á altæka útsetningu fyrir alpelisibi sem myndi þýða skammtaaðlögun Piqray.

### Börn (yngri en 18 ára)

Lyfjahvörf Piqray hjá börnum 0-18 ára hafa ekki verið metin. Engar upplýsingar liggja fyrir.

### Aldraðir (65 og eldri)

Af 284 sjúklingum sem fengu Piqray í III. stigs rannsókninni (hópnum sem fékk alpelisib ásamt fulvestranti) voru 117 sjúklingar  $\geq 65$  ára og 34 sjúklingar voru á aldrinum 75 til 87 ára. Enginn heildarmunur var á útsetningu fyrir Piqray hjá þessum sjúklingum og yngri sjúklingum (sjá kafla 4.2).

### Kynþáttur/Uppruni

Þýðisgreining á lyfjahvörfum og greining á lyfjahvörfum úr I. stigs rannsókn hjá japönskum krabbameinssjúklingum sýndi ekki fram á klínísk áhrif á útsetningu fyrir Piqray sem skipta máli með tilliti til uppruna.

Lyfjahvarfabreytur óháðar hólfum eftir staka skammta og endurtekna dagskammta Piqray hjá japönskum sjúklingum voru mjög svipaðar þeim sem komu fram hjá einstaklingum af hvítum kynstofni.

### Skert nýrnastarfsemi

Samkvæmt greiningu á lyfjahvörfum með 117 sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (eGFR  $\geq 90$  ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) / (kreatínínúthreinsun  $\geq 90$  ml/mín.), 108 sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (eGFR 60 til <90 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) / (kreatínínúthreinsun 60 til <90 ml/mín.) og 45 sjúklingum með meðalskerta nýrnastarfsemi (eGFR 30 til <60 ml/mín./1,73 m<sup>2</sup>) hafði vægt og meðalskert nýrnastarfsemi engin áhrif á útsetningu fyrir alpelisibi (sjá kafla 4.2).

### Skert lifrarstarfsemi

Samkvæmt rannsókn á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi hafði meðalskert og verulega skert lifrarstarfsemi hverfandi áhrif á útsetningu fyrir alpelisibi (sjá kafla 4.2). Meðalútsetning fyrir alpelisibi jókst 1,26 falt hjá sjúklingum með verulega (GMR: 1,00 fyrir  $C_{max}$ ; 1,26 fyrir  $AUC_{last}/AUC_{inf}$ ) skerta lifrarstarfsemi.

Greining á lyfjahvörfum hjá 230 sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi, 41 sjúklingi með vægt skerta lifrarstarfsemi, enginn var með meðalskerta lifrarstarfsemi, stöður enn frekar niðurstöður úr sérstakri rannsókn á skertri lifrarstarfsemi, að vægt og meðalskert lifrarstarfsemi hafði engin áhrif á útsetningu fyrir alpelisibi (sjá kafla 4.2).

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

### Lyfjafræðilegt öryggi og eiturverkanir eftir endurtekna skammta

Meirihluti áhrifa alpelisibs tengjast lyfjafræðilegri verkun alpelisibs sem p110 $\alpha$ -sértæks hemils á PI3K ferlið, eins og áhrif á glúkósajafnvægi sem valda blóðsykurshækkun og hættu á auknum blóðþrýstingi. Beinmergur og eitulvefur, bris og einhver æxlunarfæri hjá báðum kynjum voru aðalmarkliffæri fyrir aukaverkanir. Áhrif á beinmergur og eitilvef gengu yfirleitt til baka þegar meðferð var hætt. Áhrif á bris og æxlunarfæri gengu ekki að fullu til baka en sýndu tilhneigingu til afturhvarfs.

### Lyfjafræðilegt öryggi með tilliti til hjarta og æða

Sýnt var fram á *in vitro* hömlun hERG ganga ( $IC_{50}$  gildi 9,4  $\mu M$ ) við þéttni sem var ~13 falt hærri en útsetning hjá mönnum við ráðlagðan skammt 300 mg/dag. Engin raflífeðlisfræðileg áhrif sem skipta máli sáust hjá hundum.

### Krabbameinsvaldandi- og stökkbreytandi áhrif

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hafa ekki verið gerðar.

Niðurstöður hefðbundinna rannsókna á eiturverkunum á erfðaeefni með alpelisib voru neikvæðar. Í rannsókn á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá rottum, þar sem smákjarnagreining var samþætt, var magn útsetningar fyrir alpelisibi 1,4-sinnnum meira hjá karlkyns rottum og 2-sinnnum meira hjá kvenkyns rottum en meðferðarútsetning hjá fullorðnum mönnum sem fá meðferð með ráðlögðum skömmtum. Því er ekki hægt að útiloka hugsanlega eiturverkun alpelisibs á erfðaeefni hjá mönnum.

### Eiturverkun á æxlun

Rannsóknir á fósturvísis-fósturþroska hjá rottum og kaninum hafa sýnt fram á að gjöf alpelisibs með inntöku meðan á líffæramyndun stóð hafði eiturverkanir á fósturvísi og fóstur og olli vansköpun. Hjá rottum og kaninum sem voru útsettar fyrir alpelisibi á meðgöngu var aukin tíðni fangmissis fyrir og eftir bólfestu, minnkuð fósturþyngd og aukin tíðni afbrigðileika fósturs (stækkun heilahólfs, minnkuð beinmyndun og afmyndun á beinagrind) sem kom fram við útsetningu sem var minni en útsetning hjá mönnum við ráðlagðan 300 mg hámarksskammt, sem bendir til mögulegrar klínískrar þýðingar.

Rannsókn á frjósemi hjá rottum hefur ekki verið gerð. Í rannsóknum á eiturverkunum við endurtekna skammta komu þó fram aukaverkanir á æxlunarfæri t.d. rýrnun í leggöngum eða legi og breytingar á gangferli hjá rottum, minnkuð þyngd blöðruhálskirtils og eistna hjá rottum og hundum og rýrnun blöðruhálskirtils hjá hundum við klínískt viðeigandi skammta byggt á AUC.

### Ljóseituhrif

Í *in vitro* prófi á ljóseituhrifum í Balb/c 3T3 bandvefsfrumulínum hjá músum greindust engin ljóseituhrif með alpelisibi sem skipta máli.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

#### Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi  
Mannitól  
Natríumsterkjuglýkólat  
Hýprómellósi  
Magnesíumsterat

#### Filmuhúð

Hýprómellósi  
Járnoxíð, svart (E172)  
Járnoxíð, rautt (E172)  
Títantvíoxíð (E 171)  
Makrógol  
Talkúm

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

### 6.3 Geymsluþol

3 ár.

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

### 6.5 Gerð íláts og innihald

PVC/PCTFE/ál (polyvínýlklóríð/polyklórtrífluoroethýlen/ál) þynna lokuð í þynnuspjaldi með 14 filmuhúðuðum töflum.

#### Piqray 50 mg og 200 mg filmuhúðaðar töflur

Pakkningar með 28 filmuhúðuðum töflum (14 töflur sem innihalda 50 mg og 14 töflur sem innihalda 200 mg) eða 56 filmuhúðuðum töflum (28 töflur sem innihalda 50 mg og 28 töflur sem innihalda 200 mg).

Fjölpakkningar með 168 filmuhúðuðum töflum (3x 56, hver með 28 töflum sem innihalda 50 mg og 28 töflum sem innihalda 200 mg).

#### Piqray 150 mg filmuhúðaðar töflur

Pakkningar með 28 eða 56 filmuhúðuðum töflum.  
Fjölpakkningar með 168 (3x 56) filmuhúðuðum töflum.

#### Piqray 200 mg filmuhúðaðar töflur

Pakkningar með 14 eða 28 filmuhúðuðum töflum.  
Fjölpakkningar með 84 (3x 28) filmuhúðuðum töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.



## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/20/1455/001-009

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

27. júlí 2020

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR  
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG  
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI  
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

### Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Þýskaland

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

### **• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

### **• Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Áður en til markaðssetningar Piqray kemur eiga markaðsleyfishafi og Lyfjastofnun að koma sér saman um innihald og framsetningu fræðsluáætlunarinnar þ.m.t. samskiptamiðla, dreifingarfyrrkomulag og aðra þætti varðandi áætlunina.

Fræðsluáætlunin miðar að því að auka skilning og veita upplýsingar um teikn og einkenni verulegrar blóðsykurshækkunar, þ.m.t. ketónblóðsýringar og hvernig á að meðhöndla slíkt.

Markaðsleyfishafi skal tryggja í öllum aðildarríkjum þar sem Piqray er markaðssett að þeir lækna sem gert er ráð fyrir að ávísi Piqray hafi aðgang að eða verði séð fyrir fræðslufni fyrir lækna.

**Fræðslufni fyrir lækna á að innihalda:**

- Samantekt á eiginleikum lyfsins
- Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn

**Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn** eiga að innihalda eftirfarandi lykilupplýsingar:

- **Áður en meðferð er hafin**

- Piqray tengist aukinni hættu á blóðsykurshækkun.
- Hjá sjúklingum í aukinni hættu (sykursýki, forstígeinkenni sykursýki, FPG >250 mg/dl, líkamsþyngdarstuðull  $\geq 30$ , eða  $\geq 75$  ára) er nauðsynlegt að hafa samráð við heilbrigðisstarfsmann með reynslu af meðferð blóðsykurshækkunar.
- Yfirstandandi sykursýkimeðferð sjúklings gæti orðið fyrir áhrifum af meðferð með alpelisibi vegna milliverkunar við sýkisýkilyf til inntöku sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2C9 og CYP2C8 (m.a. en takmarkast þó ekki við repaglinid, rosiglitazon, glipizid og tolbutamid).
- Mæla á FPG og HbA1c og leiðrétt blóðsykursgildi sjúklings áður en meðferð með alpelisibi hefst.
- Sjúklingum á að veita ráðgjöf um hættu á blóðsykurshækkun, þörf á lífsstílsbreytingum, teikn og einkenni blóðsykurshækkunar (t.d. óhemjumikill þorsti, tíðari þvaglát eða meira þvagmagn en venjulega, aukin matarlyst ásamt þyngdartapi, öndunarerfiðleikar, höfuðverkur, ógleði, uppköst) og mikilvægi þess að hafa tafarlaust samband við heilbrigðisstarfsmann ef einkenni koma fram.

- **Meðan á meðferð stendur**

- Fylgið áætluninni um eftirlit með fastandi glúkósa í samræmi við lyfjaupplýsingar Piqray. Athugið að áætlunin er mismunandi eftir því hvort sjúklingar eru með áhættuþætti eða ekki.
- Við blóðsykurshækkun á að fara eftir töflunni um breytingu á skömmtum og aðgerðir vegna blóðsykurshækkunar í lyfjaupplýsingum Piqray.
- Þegar meðferð við sykursýki er hafin á að hafa hugsanlegar lyfjamilliverkanir í huga.

- **Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Verkunarrannsókn eftir veitingu markaðsleyfis (PAES): Í þeim tilgangi að rannsaka frekar verkun og langtímaöryggi alpelisibs ásamt fulvestranti hjá konum eftir tíðahvörf og körlum, með langt gengið hormónviðtaka (HR)-jákvætt, manna húðþekjuvaxtarþáttaviðtaka 2 (HER2)-neikvætt brjóstakrabbamein með PIK3CA stökkbreytingu þegar sjúkdómurinn hefur versnað eftir einlyfjameðferð sem byggist á verkun á innkirtla, skal markaðsleyfishafi skila inn lokaskýrslu III. stigs slembiröðuðu samanburðarrannsóknarinnar með lyfleysu CBYL719C2301 (SOLAR-1).	31. ágúst 2022

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI ASKJA FYRIR PAKKNINGU SEM INNIHELDUR 150 MG TÖFLUR**

**1. HEITI LYFS**

Piqray 150 mg filmuhúðaðar töflur  
alpelisib

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg alpelisib.

**3. HJÁLPAREFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðuð tafla

28 töflur

14 daga skammtur fyrir **300 mg dagsskammt.**

56 töflur

28 daga skammtur fyrir **300 mg dagsskammt.**

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/20/1455/001	28 filmuhúðaðar töflur sem innihalda 150 mg
EU/1/20/1455/002	56 filmuhúðaðar töflur sem innihalda 150 mg

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGU**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Piqray 150 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN



**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI ASKJA FJÖLPAKKNINGAR SEM INNIHELDUR 150 MG TÖFLUR (MEÐ BLUE BOX)**

**1. HEITI LYFS**

Piqray 150 mg filmuhúðaðar töflur  
alpelisib

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg alpelisib.

**3. HJÁLPAREFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðuð tafla

Fjölþakning: 168 (3x56) töflur  
3x 28 daga skammtur fyrir **300 mg dagsskammt**.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐIR**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/20/1455/003

168 (3x56) filmuhúðaðar töflur sem innihalda 150 mg

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGU**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Piqray 150 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGAR SEM INNIHELDUR 150 MG TÖFLUR (ÁN BLUE BOX)**

**1. HEITI LYFS**

Piqray 150 mg filmuhúðaðar töflur  
alpelisib

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg alpelisib.

**3. HJÁLPAEFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðuð tafla

56 töflur  
28 daga skammtur fyrir **300 mg dagsskammt**.  
Hluti af fjölpakkingu. Ekki má selja staka pakkingu.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/120/1455/003

168 (3x56) filmhúðaðar töflur sem innihalda 150 mg

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGU**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Piqray 150 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNUSPJALD Í PAKKNINGU SEM INNIHELDUR 150 MG TÖFLUR**

**1. HEITI LYFS**

Piqray 150 mg töflur  
alpelisib

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Novartis Europharm Limited

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

Má  
Þri  
Mi  
Fi  
Fö  
Lau  
Su

Takið báðar töflurnar í lituðu röðinni strax eftir mat viðkomandi dag.

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**  
**ASKJA FYRIR PAKKNINGU SEM INNIHELDUR 200 MG TÖFLUR**

**1. HEITI LYFS**

Piqray 200 mg filmuhúðaðar töflur  
alpelisib

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 200 mg alpelisib.

**3. HJÁLPAREFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðuð tafla

14 töflur  
14 daga skammtur fyrir **200 mg dagsskammt.**  
28 töflur  
28 daga skammtur fyrir **200 mg dagsskammt.**

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/20/1455/007

14 filmhúðaðar töflur sem innihalda 200 mg

EU/1/20/1455/008

28 filmhúðaðar töflur sem innihalda 200 mg

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGU**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Piqray 200 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI ASKJA FJÖLPAKKNINGAR SEM INNIHELDUR 200 MG TÖFLUR (MEÐ BLUE BOX)**

**1. HEITI LYFS**

Piqray 200 mg filmuhúðaðar töflur  
alpelisib

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 200 mg alpelisib.

**3. HJÁLPAEFNI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðuð tafla

Fjölpaðkning: 84 (3x28) töflur  
3x 28 daga skammtur fyrir **200 mg dagsskammt**.

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐIR**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**



**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/20/1455/009

84 (3x28) filmhúðaðar töflur sem innihalda 200 mg

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGU**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Piqray 200 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGAR SEM INNIHELDUR 200 MG TÖFLUR (ÁN BLUE BOX)

#### 1. HEITI LYFS

Piqray 200 mg filmuhúðaðar töflur  
alpelisib

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 200 mg alpelisib.

#### 3. HJÁLPAREFNI

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

28 töflur  
28 daga skammtur fyrir **200 mg dagsskammt**.  
Hluti af fjölpakkningu. Ekki má selja staka pakkningu.

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

#### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/20/1455/009

84 (3x28) filmhúðaðar töflur sem innihalda 200 mg

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGU**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Piqray 200 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNUSPJALD Í PAKKNINGU SEM INNIHELDUR 200 MG TÖFLUR**

**1. HEITI LYFS**

Piqray 200 mg töflur  
alpelisib

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Novartis Europharm Limited

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAÐ**

Má  
Þri  
Mi  
Fi  
Fö  
Lau  
Su

Takið eina töflu strax eftir mat viðkomandi dag.

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI ASKJA PAKKNINGAR SEM INNIHELDUR 50 MG OG 200 MG TÖFLUR**

**1. HEITI LYFS**

Piqray 50 mg filmuhúðaðar töflur  
Piqray 200 mg filmuhúðaðar töflur  
alpelisib

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 50 mg eða 200 mg alpelisib.

**3. HJÁLPAFENI**

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

**Filmuhúðuð tafla**

14 töflur sem innihalda 50 mg  
14 töflur sem innihalda 200 mg  
14 daga skammtur fyrir **250 mg dagsskammt.**  
28 töflur sem innihalda 50 mg  
28 töflur sem innihalda 200 mg  
28 daga skammtur fyrir **250 mg dagsskammt.**

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

EU/1/20/1455/004	14 filmhúðaðar töflur sem innihalda 50 mg + 14 filmhúðaðar töflur sem innihalda 200 mg
EU/1/20/1455/005	28 filmhúðaðar töflur sem innihalda 50 mg + 28 filmhúðaðar töflur sem innihalda 200 mg

**13. LOTUNÚMÉR**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGU**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Piqray 50 mg + 200 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI ASKJA FJÖLPAKKNINGAR SEM INNIHELDUR 50 MG OG 200 MG TÖFLUR (MEÐ BLUE BOX)

#### 1. HEITI LYFS

Piqray 50 mg filmuhúðaðar töflur  
Piqray 200 mg filmuhúðaðar töflur  
alpelisib

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 50 mg eða 200 mg alpelisib.

#### 3. HJÁLPAREFNI

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

##### Filmuhúðuð tafla

Fjölpaðkning:

84 (3x28) töflur sem innihalda 50 mg  
84 (3x28) töflur sem innihalda 200 mg  
3x 28 daga skammtur fyrir **250 mg dagsskammt**.

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

#### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/20/1455/006

84 (3x28) filmhúðaðar töflur sem innihalda 50 mg +  
84 (3x28) filmhúðaðar töflur sem innihalda 200 mg

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGU**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Piqray 50 mg + 200 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN



## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGAR SEM INNIHELDUR 50 MG OG 200 MG TÖFLUR (ÁN BLUE BOX)

#### 1. HEITI LYFS

Piqray 50 mg filmuhúðaðar töflur  
Piqray 200 mg filmuhúðaðar töflur  
alpelisib

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 50 mg eða 200 mg alpelisib.

#### 3. HJÁLPAREFNI

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

##### Filmuhúðuð tafla

28 töflur sem innihalda 50 mg  
28 töflur sem innihalda 200 mg  
28 daga skammtur fyrir **250 mg dagsskammt**.  
Hluti af fjölpakkingu. Ekki má selja staka pakkingu.

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

#### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/20/1455/006

84 filmhúðaðar töflur sem innihalda 50 mg +  
84 filmhúðaðar töflur sem innihalda 200 mg (3x28 + 28)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGU**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Piqray 50 mg + 200 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNUSPJALD Í PAKKNINGU SEM INNIHELDUR 50 MG OG 200 MG TÖFLUR)**

**1. HEITI LYFS**

Piqray 50 mg töflur  
Piqray 200 mg töflur  
alpelisib

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Novartis Europharm Limited

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAÐ**

Má  
Þri  
Mi  
Fi  
Fö  
Lau  
Su

Takið báðar töflurnar í lituðu röðinni strax eftir mat viðkomandi dag.

## **B. FYLGISEÐILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

**Piqray 50 mg filmuhúðaðar töflur**  
**Piqray 150 mg filmuhúðaðar töflur**  
**Piqray 200 mg filmuhúðaðar töflur**  
alpelisib

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

### **Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

### **Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar**

1. Upplýsingar um Piqray og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Piqray
3. Hvernig nota á Piqray
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Piqray
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

#### **1. Upplýsingar um Piqray og við hverju það er notað**

##### **Upplýsingar um Piqray**

Piqray inniheldur virka efnið alpelisib sem tilheyrir flokki lyfja sem kölluð eru PI3K (phosphatidylinositol-3-kinase) hemlar.

##### **Við hverju Piqray er notað**

Piqray er notað til meðferðar hjá konum eftir tíðahvörf og körlum, með tegund brjóstakrabbameins sem kallað er langt gengið hormónviðtaka (HR)-jákvætt, manna húðþekjuvaxtarþáttaviðtaka 2 (HER2)-neikvætt brjóstakrabbamein. Piqray er notað ásamt fulvestranti, sem er hormóna krabbameinslyfjameðferð, hjá sjúklingum með krabbamein sem hefur ekki svarað öðrum hormónameðferðum og tilteknar breytingar (stökkbreytingar) eru í geni sem kallast PIK3CA.

Læknirinn tekur blóðsýni og/eða sýni úr æxlisvef sem verður rannsakað með tilliti til þessara PIK3CA stökkbreytinga. Ef niðurstöðurnar eru jákvæðar er líklegt að krabbameinið svari meðferð með Piqray.

##### **Hvernig Piqray verkar**

Piqray blokkar áhrif ensíma sem kallast PI3K (phosphatidylinositol-3-kinases). Þessi ensím hjálpa krabbameinsfrumum að vaxa og fjölga sér. Með því að blokkja verkun þeirra getur Piqray dregið úr vexti og útbreiðslu krabbameinsins og hjálpað til við að eyðileggja krabbameinsfrumur.

Ef spurningar vakna um verkun Piqray eða ástæður þess að lyfinu hefur verið ávísað skaltu leita til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings.

## 2. Áður en byrjað er að nota Piqray

Farðu nákvæmlega eftir leiðbeiningum læknisins. Þær geta verið frábrugðnar almennu upplýsingunum í fylgiseðlinum. Ráðfærðu þig við lækinn ef eitthvað er óljóst.

### Ekki má nota Piqray:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir alpelisibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6). Ef þú heldur að þú sért með ofnæmi skaltu leita ráða hjá læknum.

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Piqray er notað.

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita ef eitthvað af eftirfarandi á við áður en þú tekur Piqray:

- ef þú ert með eða hefur verið með há blóðsykursgildi eða sykursýki (eða einkenni aukins blóðsykurs eins og óhemjumikill þorsti og munnþurrkur, þörf fyrir að þissa oft en venjulega, þvagmagn er meira en venjulega, þreyta, ógleði, aukin matarlyst ásamt þyngdartapi).
- ef þú hefur einhvern tímann fengið Stevens-Johnson heilkenni, regnbogaróða, lyfjaviðbrögð með fjölgun eosínfíkla og altækum einkennum (DRESS) eða húðþekjudrepslos (hugsanleg einkenni fela í sér rauða húð, blöðrur á vörum, augum eða í munni, húðflögnun með eða án hita, útbrot).
- ef þú ert með alvarlegan beinasjúkdóm sem hefur áhrif á kjálkann (beindrep í kjálka).

Láttu lækinn eða lyfjafræðing tafarlaust vita ef eitthvað af eftirfarandi kemur fram meðan á meðferð með Piqray stendur:

- Útbrot, kláði, ofsakláði, andþyngsli, öndunarerfiðleikar, mäsandi öndun, hósti, vægur svimi, sundl, breyting á meðvitund, lágur blóðþrýstingur, húðroði, þroti í andliti eða hálsi, bláleitar varir, tunga eða húð (hugsanlega vísbendingar um veruleg ofnæmisviðbrögð).
- Nýtilkomin eða breyting á öndunarvandamálum eins og erfiðleikar eða sársauki við öndun, hósti, hröð öndun, bláleitar varir, tunga eða húð, hiksti (hugsanlega vísbendingar um millivefslungnabólgu án sýkingar eða lungnabólgu).
- Aukinn þorsti og munnþurrkur, tíðari þvaglát en venjulega, þreyta, ógleði, aukin matarlyst ásamt þyngdartapi (hugsanlega vísbendingar um aukinn blóðsykur).
- Útbrot, húðroði, blöðrur á vörum, augum eða í munni, húðflögnun, stundum með hita, (hugsanlega vísbendingar um eitt af eftirfarandi viðbrögðum í húð: Stevens-Johnson heilkenni, regnbogaróða, lyfjaviðbrögð með fjölgun eosínfíkla og altækum einkennum (DRESS) eða húðþekjudrepslos).
- Ný eða versnandi einkenni í munni (t.d. lausar tennur, verkur eða bólga, sár í munni sem gróa ekki eða útferð).
- Piqray getur valdið verulegum niðurgangi.

Læknirinn getur þurft að meðhöndla þessi einkenni, gera tímabundið hlé á meðferð, minnka skammtinn eða hætta meðferð með Piqray fyrir fullt og allt.

### Blóðpróf fyrir meðferð með Piqray og meðan á henni stendur

Læknirinn tekur blóðpróf fyrir meðferð með Piqray og reglulega meðan á henni stendur til þess að fylgjast með blóðsykri. Læknirinn grípur til viðeigandi ráðstafana eftir því hverjar niðurstöðurnar eru, t.d. ávísar lyfi til að draga úr blóðsykri. Ef nauðsyn krefur getur læknirinn ákveðið að gera tímabundið hlé á meðferð eða minnka skammt Piqray til þess að draga úr blóðsykri. Læknirinn getur einnig ákveðið að stöðva meðferð með Piqray fyrir fullt og allt.

## **Mæla skal blóðsykurinn reglulega fyrir meðferðina, meðan á henni stendur og eftir að meðferð með Piqray er lokið.**

- Læknirinn segir þér nákvæmlega hvenær og hvar blóðprófin eru tekin. Meðferð með Piqray má eingöngu hefja ef prófin sýna eðlileg blóðsykursgildi. Þetta er vegna þess að Piqray getur aukið blóðsykur sem getur verið alvarlegt og þarfnast meðferðar. Eingöngu regluleg fastandi blóðpróf geta upplýst lækninn um hvort um blóðsykurshækkun sé að ræða.
- Læknirinn segir þér nákvæmlega hvenær og hvar þú átt að láta athuga blóðsykurinn. Þetta þarf að gera oftast fyrstu 4 vikur meðferðarinnar og einkum fyrstu 2 vikur Piqray meðferðar. Síðan þarf að taka blóðpróf a.m.k. einu sinni í mánuði háð blóðsykursgildum.

## **Börn og unglingar**

Piqray á ekki að nota hjá börnum og unglimum yngri en 18 ára.

## **Notkun annarra lyfja samhliða Piqray**

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á sérstaklega við um:

- eltrombopag, lyf til meðferðar við blóðflagnafækkun
- lyf við brjóstakrabbameini, t.d. lapatinib, everolimus eða ribociclib
- pantoprazol, lyf við brjóstsviða og til að draga úr sýruframleiðslu í maga
- midazolam, róandi lyf eða við svefntruflunum
- rifampicin, lyf við berklum og öðrum alvarlegum sýkingum
- encorafenib, lyf notað við ákveðinni tegund húðkrabbameins
- warfarin, lyf sem dregur úr storknunarhæfni blóðs

Ef þú ert ekki viss skaltu spyrja lækninn eða lyfjafræðing hvort eitthvert þinna lyfja sé í upptalningunni hér fyrir ofan.

## **Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi**

Konur sem eru þungaðar eða gætu verið þungaðar eða eru með barn á brjósti mega ekki nota Piqray. Piqray getur skaðað fóstur. Ef grunur er um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Konur eiga ekki að vera með barn á brjósti meðan á meðferðinni stendur og í a.m.k. eina viku eftir síðasta skammt af Piqray. Læknirinn ræðir við þig um hugsanlega áhættu þegar Piqray er notað á meðgöngu og meðan á brjóstagjöf stendur.

Ef þú ert kona sem getur orðið þunguð þá gengur læknirinn úr skugga um að þú sért ekki þunguð áður en meðferð með Piqray er hafin, t.d. með þungunarprófi.

Konur sem geta orðið þungaðar eiga að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 1 viku eftir að notkun Piqray er hætt. Spyrðu lækninn um hentugar aðferðir. Ef þú heldur að þú sért þunguð meðan á meðferð með Piqray stendur skaltu tafarlaust láta lækninn vita.

Meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 1 viku eftir að henni hefur verið hætt eiga karlkyns sjúklingar að nota smokka við samfarir við konu sem gæti orðið þunguð. Ef konu karlkynssjúklings grunar að hún hafi orðið þunguð á þessu tímabili á hún tafarlaust að láta lækni vita.

## **Akstur og notkun véla**

Meðferð með Piqray getur valdið þreytu. Þú skalt því gæta varúðar við akstur og notkun véla meðan á meðferð með Piqray stendur.

## **Piqray inniheldur natríum**

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri filmuhúðaðri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### 3. Hvernig nota á Piqray

Notið lyfið alltaf eins og lækurinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum.

#### Hversu mikið af Piqray á að taka

Venjulegur upphafsskammtur Piqray er 300 mg einu sinni á dag. Lækurinn ákveður réttan skammt handa þér.

Fjöldi taflna sem á að taka fer eftir ávísuðum skammti og er eftirfarandi:

- 300 mg skammtur: tvær 150 mg töflur
- 250 mg skammtur: ein 200 mg tafla og ein 50 mg tafla
- 200 mg skammtur: ein 200 mg tafla

Ef þú kastar upp eftir að hafa tekið Piqray töflu (töflur) þá skaltu ekki taka fleiri töflur fyrr en kemur að næsta áætlaða skammti.

Lækurinn ákveður hvaða skammt af fulvestranti þú átt að fá og hvenær þú átt að fá hann.

Lækurinn gæti viljað breyta Piqray skammtinum eftir því hvernig líkaminn svarar meðferð með Piqray. Það er mjög mikilvægt að fylgja leiðbeiningum læknisins. Ef þú færð ákveðnar aukaverkanir getur verið að lækurinn vilji minnka skammtinn, gera tímabundið hlé eða hætta meðferðinni.

#### Hvenær á að taka Piqray

Piqray töflur eru í pakkningum með þynnuspjöldum. Á hverju þynnuspjaldi kemur fram hvaða töflu (töflur) á að taka á hverjum degi vikunnar. Fylgið leiðbeiningum á þynnuspjaldinu.

Piqray á að taka einu sinni á dag strax eftir mat. Ef Piqray er tekið á sama tíma dag hvern hjálpar það þér að muna eftir því að taka lyfið.

#### Hvernig taka á Piqray

Piqray töflur á að gleypa heilar, þær má ekki tyggja, mylja eða kljúfa áður en þeim er kyngt. Þú átt ekki að taka töflur sem eru brotnar, sprungnar eða hafa skaddast á einhvern hátt þar sem ekki er víst að þú sért að taka allan skammtinn.

#### Hve lengi á að taka Piqray

Piqray er tekið eins lengi og lækurinn segir til um.

Þetta er langtímameðferð sem varir hugsanlega í mánuði eða ár. Lækurinn fylgist reglulega með þér og athugar hvort meðferðin hafi tilætluð áhrif.

Ef þú ert með spurningar um hve lengi á að taka Piqray skaltu ræða við lækinn eða lyfjafræðing.

#### Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Þeir sem hafa tekið of margar Piqray töflur hafa fengið aukaverkanir sem eru þekktar fyrir Piqray, þ.m.t. há gildi blóðsykurs, ógleði, þreytu og útbrot. Ef þú tekur of margar töflur í ógáti eða ef einhver annar tekur lyfið í ógáti skaltu hafa samband við lækni eða sjúkrahús fyrir tafarlausa ráðgjöf. Læknismeðferð getur verið nauðsynleg.

#### Ef gleymist að taka Piqray

Ef skammtur af Piqray gleymist þá geturðu enn tekið hann strax eftir mat í allt að 9 klst. frá þeim tíma sem þú áttir að taka hann. Ef þú manst eftir því þegar meira en 9 klst. eru liðnar frá því þú áttir að taka hann skaltu sleppa skammtinum þann dag. Næsta dag er skammturinn tekinn á venjulegum tíma. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.



### **Ef hætt er að nota Piqray**

Ef þú hættir meðferð með Piqray getur það orðið til þess að sjúkdómurinn versnar. Þú skalt ekki hætta að taka Piqray nema læknirinn segi þér að gera það.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun Piqray.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

### **Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar**

Ef þú færð alvarlegar aukaverkanir **skaltu hætta að taka lyfið og láta lækninn tafarlaust vita.**

#### **Mjög algengar:** *geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum*

- MJög mikill þorsti, pissar oftast en venjulega eða meira magni en venjulega, aukin matarlyst ásamt þyngdartapi (hugsanleg einkenni blóðsykurshækkunar)
- Hiti, hósti, nefrennsli, eitlastækkun, liðverkir, útbrot, nætursviti, þyngdartap (hugsanleg einkenni fárra eitilfrumna, sem er tegund hvítra blóðkorna)

#### **Algengar:** *geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum*

- Útbrot, kláði, ofsakláði, andþyngsli, öndunarerfiðleikar, hvæsandi öndun, hósti, vægur svimi, sundl, breytingar á meðvitund, lágur blóðþrýstingur, húðroði, þroti í andliti og/eða hálsi, bláleitar varir, tunga eða húð (hugsanleg einkenni verulegra ofnæmisviðbragða)
- Vandamál í tengslum við öndun þ.m.t. öndunarerfiðleikar eða sársauki við öndun, hósti, hröð öndun, bláleitar varir, tunga eða húð, hiksti (hugsanleg einkenni millivefslungnabólgu)
- Pissar sjaldnar en venjulega eða minna magni en venjulega, þroti á fótleggjum, ökklum og í kringum augu, þreyta, ringlun, ógleði, krampar, brjóstverkur (hugsanleg einkenni bráðrar nýrnabilunar)
- Verkur, bólga eða dofi í kjálka, þyngslatilfinning í kjálka eða tannlos (hugsanleg einkenni beindreps í kjálka)
- Útbrot, húðroði, blöðrur á vörum, augum eða í munni, húðflögnun (hugsanleg einkenni regnbogaroða)

#### **Sjaldgæfar:** *geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum*

- Öndunarerfiðleikar, höfuðverkur, ógleði, uppköst (hugsanleg einkenni ketónblóðsýringar sem felur í sér aukið sýrumagn í blóði)
- Verulegur verkur ofarlega í kvið (hugsanleg einkenni brisbólgu)
- Útbrot, rauð húð, blöðrur á vörum, augum eða í munni, húðflögnun, hiti (hugsanleg einkenni Stevens-Johnson heilkennis)

#### **Tíðni ekki þekkt:** *ekki er hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum*

- Útbrot, hiti (hugsanleg einkenni lyfjaútbrotá með fjölgun eósínífkla og altækum einkennum (DRESS))

## Aðrar hugsanlegar aukaverkanir

Aðrar aukaverkanir eru m.a. þær sem taldar eru upp hér á eftir. Ef þessar aukaverkanir verða verulegar skaltu láta lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita.

### Mjög algengar:

- Sársaukafull og tíð þvaglát (hugsanleg einkenni þvagfærasýkingar)
- Þreyta, föl húð (hugsanleg einkenni blóðleysis sem felur í sér fáar rauðar blóðfrumur)
- Tilefnislaus blæðing eða mar (vísbendingar um fáar blóðflögur)
- Lystarleysi
- Höfuðverkur
- Einkennilegt bragð í munni (bragðskynstruflanir)
- Niðurgangur
- Ógleði
- Uppköst
- Sár í munni eða sár ásamt bólgu í tannholdi (munnbólga)
- Kviðverkur
- Magaólga, meltingartruflanir
- Útbrot
- Hárlos eða hárþynning
- Kláði
- Þurr húð
- Þreyta
- Verkur, roði og þroti í öndunarvegi eða vélinda eða slímhúð kynfæra (slímubólga)
- Þroti á höndum, ökklum eða fótum (bjúgur á útlimum)
- Hiti
- Þurr slímhúð
- Þyngdartap
- Minnkað kalsíum í blóði sem getur leitt til krampa (blóðkalsíumlækkun)
- Minnkað kalíum í blóði ásamt vöðvaslappleika, vöðvakrampa og/eða óeðlilegum hjartslætti (blóðkalíumlækkun)

### Algengar:

- Vökvaskortur
- Vandamál við að sofna (svefnleysi)
- Augnþurrkur
- Þokusýn
- Höfuðverkur, sundl (hugsanleg einkenni of háa blóðþrýstings)
- Þroti í hluta af eða öllum handleggjum (einnig fingrum) eða fótleggjum (einnig tám), þyngslatilfinning, takmörkuð hreyfigeta, óþægindi, þykkun húðar og endurkoma sýkinga (hugsanleg einkenni eitlabjúgs)
- Tannpína
- Blæðing, viðkvæmt eða stækkað tannhold (bendir til bólgu í tannholdi)
- Sprungnar, þurrar varir (varabólga)
- Verkur í tannholdi
- Roði
- Bólga í húð með útbrotum (húðbólga)
- Roði og/eða bólga og hugsanlega flögnun í lófum og iljum mögulega ásamt náladofa og sviðaverk (einkenni handa-fótaheilkennis)
- Vöðvakrampi
- Vöðvaverkur
- Útbreiddur þroti (bjúgur)

Meðan á meðferð með Piqray stendur geta niðurstöður nokkurra blóðprófa verið óeðlilegar samkvæmt eftirfarandi:

#### **Mjög algengar:**

- Há gildi eftirfarandi ensíma í blóði: gamma glútamýl transferasi, alanín amínótransferasi, lípasi
- Hátt blóðsykursgildi
- Hátt gildi kreatíníns og/eða kalsíums í blóði
- Lág gildi eitilfrumna, blóðflagna, sykurs, hemóglóbíns og/eða albúmíns í blóði
- Aukinn blóðstorkutími (thromboplastin tími) (mæling á storkuhæfni blóðs)

#### **Algengar:**

- Hátt gildi glýkosýleraðs hemóglóbíns (vísbending um blóðsykursgildi síðastliðinna 8 til 12 vikna)

#### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## **5. Hvernig geyma á Piqray**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnuspjaldinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki skal nota lyfið ef greinilegt er að þakkingin hefur orðið fyrir skemmdum eða ef átt hefur verið við hana.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## **6. Þakkingar og aðrar upplýsingar**

#### **Piqray inniheldur**

- Virka innihaldsefnið í Piqray er alpelisib.
- Hver 50 mg Piqray filmuhúðuð tafla inniheldur 50 mg alpelisib.
- Hver 150 mg Piqray filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg alpelisib.
- Hver 200 mg Piqray filmuhúðuð tafla inniheldur 200 mg alpelisib.
- Önnur innihaldsefni eru:
  - Töflukjarni: Örkristallaður sellulósi, mannítól, natríumsterkjuglýkólat, hýprómellósi, magnesíumsterat.
  - Töfluhúð: Hýprómellósi, rautt og svart járnnoxíð (E172), títantvíoxíð (E171), makrógol, talkúm.

#### **Lýsing á útliti Piqray og þakkingastærðir**

Piqray 50 mg filmuhúðaðar töflur eru ljósbleikar, kringlóttar töflur með „L7“ greypt í aðra hliðina og „NVR“ í hina hliðina. Þvermál u.þ.b. 7,2 mm.

Piqray 150 mg filmuhúðaðar töflur eru ljósrauðar, sporöskjulaga töflur með „UL7“ greypt í aðra hliðina og „NVR“ í hina hliðina. Stærð u.þ.b. 14,2 mm (lengd) og 5,7 mm (breidd).

Piqray 200 mg filmuhúðaðar töflur eru ljósrauðar, sporöskjulaga töflur með „YL7“ greypt í aðra hliðina og „NVR“ í hina hliðina. Stærð u.þ.b. 16,2 mm (lengd) og 6,5 mm (breidd).

Piqray eru filmuhúðaðar töflur í þynnum. Pakkningastærðir Piqray eru eftirfarandi:

- Pakkningar með 50 mg og 200 mg filmuhúðuðum töflum (fyrir sjúklinga á 250 mg dagskammti):
  - Pakkningar með 14 daga skammti: 28 filmuhúðaðar töflur (14 töflur sem innihalda 50 mg og 14 töflur sem innihalda 200 mg).
  - Pakkningar með 28 daga skammti: 56 filmuhúðaðar töflur (28 töflur sem innihalda 50 mg og 28 töflur sem innihalda 200 mg).
  - Fjölpakkningar með 168 filmuhúðuðum töflum (3x 56, hver pakkning samanstendur af 28 töflum sem innihalda 50 mg og 28 töflum sem innihalda 200 mg).
- Pakkningar með 150 mg filmuhúðuðum töflum (fyrir sjúklinga á 300 mg dagskammti)
  - Pakkningar með 14 daga skammti: 28 filmuhúðaðar töflur.
  - Pakkningar með 28 daga skammti: 56 filmuhúðaðar töflur.
  - Fjölpakkningar með 168 (3x 56) filmuhúðuðum töflum.
- Pakkningar með 200 mg filmuhúðuðum töflum (fyrir sjúklinga á 200 mg dagskammti)
  - Pakkningar með 14 daga skammti: 14 filmuhúðaðar töflur.
  - Pakkningar með 28 daga skammti: 28 filmuhúðaðar töflur.
  - Fjölpakkningar með 84 (3x 28) filmuhúðuðum töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

#### **Markaðsleyfishafi**

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

#### **Framleiðandi**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Þýskaland

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

#### **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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 88 04 52 555

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**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

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.