

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Piqray 50 mg filmdragerade tabletter  
Piqray 150 mg filmdragerade tabletter  
Piqray 200 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

### Piqray 50 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 50 mg alpelisib.

### Piqray 150 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg alpelisib.

### Piqray 200 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 200 mg alpelisib.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

### Piqray 50 mg filmdragerade tabletter

Ljusrosa, rund, konvex filmdragerad tablett med avfasade kanter, stämplad med "L7" på ena sidan och "NVR" på andra sidan. Ungefärlig diameter: 7,2 mm.

### Piqray 150 mg filmdragerade tabletter

Blekröd, oval, konvex filmdragerad tablett med avfasade kanter, stämplad med "UL7" på ena sidan och "NVR" på andra sidan. Ungefärlig storlek: 14,2 mm (längd), 5,7 mm (bredd).

### Piqray 200 mg filmdragerade tabletter

Ljusröd, oval, konvex filmdragerad tablett med avfasade kanter, stämplad med "YL7" på ena sidan och "NVR" på andra sidan. Ungefärlig storlek: 16,2 mm (längd), 6,5 mm (bredd).

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Piqray är, i kombination med fulvestrant, indicerat för behandling av postmenopausala kvinnor, och män, med hormonreceptorpositiv (HR-positiv), human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2-negativ (HER2-negativ), lokalt avancerad eller metastaserande bröstcancer med en PIK3CA mutation efter sjukdomsprogress efter endokrin behandling i monoterapi (se avsnitt 5.1).

## 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Piqray ska sättas in av läkare med erfarenhet av användning av cancerläkemedel.

Patienter med HR-positiv, HER2-negativ avancerad bröstcancer ska väljas för behandling med Piqray baserat på förekomst av en PIK3CA-mutation i tumör- eller plasmaprover, fastställd med ett validerat test. Om ingen mutation upptäcks i ett plasmaprover ska tumörvävnad testas om sådan finns tillgänglig.

### Dosering

Rekommenderad dos är 300 mg alpelisib (2x 150 mg filmdragerade tabletter) som tas kontinuerligt en gång dagligen. Piqray ska tas omedelbart efter måltid, vid ungefär samma tid varje dag (se avsnitt 5.2). Den maximala rekommenderade dagliga dosen av Piqray är 300 mg.

Om patienten missar en dos kan Piqray tas omedelbart efter måltid om det gått mindre än 9 timmar sedan dosen normalt skulle tagits. Om det har gått mer än 9 timmar ska patienten hoppa över dosen den dagen. Nästa dag ska Piqray tas vid ordinarie tidpunkt. Om patienten kräks efter att ha tagit Piqray-dosen ska patienten inte ta någon mer dos den dagen utan börja igen med det vanliga doseringsschemat nästa dag vid ordinarie tidpunkt.

Piqray ska administreras tillsammans med fulvestrant. Den rekommenderade dosen av fulvestrant är 500 mg som administreras intramuskulärt på dag 1, 15 och 29 och därefter månatligen. Se den fullständiga förskrivningsinformationen för fulvestrant.

Behandlingen ska pågå så länge klinisk nytta kan observeras eller tills oacceptabel toxicitet utvecklas. Dosändringar kan krävas för att förbättra tolerabiliteten.

### Dosändringar

För att hantera allvarliga eller intolerera biverkningar kan tillfälligt behandlingsavbrott, dosminskning och/eller utsättning av Piqray bli nödvändigt. Vid behov av dosminskning, se rekommenderade riktlinjer för dosminskning vid biverkningar i tabell 1. Högst 2 dosminskningar rekommenderas, därefter bör behandlingen med Piqray sättas ut permanent. Dosminskning ska baseras på den kraftigaste föregående toxiciteten.

**Tabell 1 Rekommenderade riktlinjer för dosminskning av Piqray vid biverkningar<sup>1</sup>**

Dosnivå av Piqray	Dos och schema	Antal tabletter och styrka
Startdos	300 mg/dag kontinuerligt	2x 150 mg tabletter
Första dosminskningen	250 mg/dag kontinuerligt	1x 200 mg tablett och 1x 50 mg tablett
Andra dosminskningen	200 mg/dag kontinuerligt	1x 200 mg tablett

<sup>1</sup> Endast en dosminskning är tillåten för pankreatit.

I tabellerna 2-5 sammanfattas rekommendationerna för behandlingsavbrott, dosminskning och utsättning av Piqray för specifika läkemedelsbiverkningar. Behandlande läkares kliniska bedömning, inklusive bekräftelse av laboratorievärden när detta bedöms vara nödvändigt, ska vara vägledande för behandlingen av varje patient, baserat på den individuella nytta-riskbedömningen för behandling med Piqray.

### *Hyperglykemi*

Konsultation med vårdpersonal med erfarenhet av behandling av hyperglykemi ska alltid övervägas och rekommenderas för patienter med prediabetes eller för de med fastglukos (FG) >250 mg/dl eller 13,9 mmol/l, body mass index (BMI)  $\geq 30$  eller patienter  $\geq 75$  år.

Konsultation med endokrinolog eller vårdpersonal med erfarenhet av behandling av hyperglykemi ska alltid ske för patienter med diabetes.

**Tabell 2 Dosändring och hantering av hyperglykemi**

<b>Fasteglukosvärden (FG)<sup>1</sup></b>	<b>Rekommendation</b>
<b>Dosändring och hantering ska endast baseras på fasteglukos (plasma/blod) värden</b>	
>ULN (upper limit of normal, övre normalgräns)-160 mg/dl eller >ULN-8,9 mmol/l	Ingen dosjustering av Piqray krävs. Sätt in eller intensifiera oral antidiabetika <sup>2</sup> .
>160-250 mg/dl eller >8,9-13,9 mmol/l	Ingen dosjustering av Piqray krävs. Sätt in eller intensifiera oral antidiabetika <sup>2</sup> . Om FG inte minskar till ≤160 mg/dl eller 8,9 mmol/l inom 21 dagar med lämplig oral antidiabetika <sup>2,3</sup> ska Piqray-dosen sänkas med 1 dosnivå och specifika rekommendationer för FG-värdet ska följas.
>250-500 mg/dl eller >13,9-27,8 mmol/l	Avbryt behandlingen med Piqray. Sätt in eller intensifiera oral antidiabetika <sup>2</sup> och överväg ytterligare antidiabetika såsom insulin <sup>3</sup> i 1-2 dagar tills hyperglykemin går tillbaka, såsom kliniskt indicerat. Ge vätska intravenöst och överväg lämplig behandling (t.ex. intervention för elektrolyter/ketoacidosis/hyperosmolära störningar). Om FG sjunker till ≤160 mg/dl eller 8,9 mmol/l inom 3 till 5 dagar med lämplig antidiabetika kan behandlingen med Piqray återupptas med närmsta lägre dos. Om FG inte sjunker till ≤160 mg/dl eller 8,9 mmol/l inom 3 till 5 dagar med lämplig antidiabetika, rekommenderas konsultation med vårdpersonal med expertkunskaper om behandling av hyperglykemi. Om FG inte sjunker till ≤160 mg/dl eller 8,9 mmol/l inom 21 dagar efter lämplig antidiabetika <sup>2,3</sup> ska Piqray sättas ut permanent.
>500 mg/dl eller >27,8 mmol/l	Avbryt behandlingen med Piqray. Sätt in eller intensifiera behandling antidiabetika <sup>2,3</sup> (ge vätska intravenöst och överväg lämplig behandling [t.ex. intervention för elektrolyter/ketoacidosis/hyperosmolära störningar]), kontrollera igen inom 24 timmar och efter vad som är kliniskt indicerat. Om FG sjunker till ≤500 mg/dl eller ≤27,8 mmol/l, följ de specifika rekommendationerna för FG-värde <500 mg/dl. Om FG bekräftas vid >500 mg/dl eller >27,8 mmol/l efter 24 timmar ska Piqray sättas ut permanent.
<sup>1</sup>	Fasteglukos-värden återspeglar hyperglykemigraderingen enligt CTCAE version 4.03 CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events.
<sup>2</sup>	Tillämpliga antidiabetika, såsom metformin, SGLT2-hämmare eller insulinsensibiliserande medel (som tiazolidinedioner eller dipeptidylpeptidas-4-hämmare) ska sättas in och respektive forskrivningsinformation ska konsulteras för rekommendationer om dosering och dositering, inklusive lokala behandlingsriktlinjer för diabetes. Metformin rekommenderades i den kliniska fas III-studien med följande riktlinjer: Metformin ska sättas in i dosen 500 mg en gång dagligen. Baserat på tolerabilitet kan metformindosen höjas till 500 mg två gånger dagligen, följt av 500 mg med frukost och 1000 mg med kvällsmålet, följt av en ytterligare höjning till 1000 mg två gånger dagligen vid behov (se avsnitt 4.4).
<sup>3</sup>	Enligt rekommendationen i den kliniska fas III-studien kan insulin användas i 1-2 dagar tills hyperglykemin går tillbaka. Detta bör inte vara nödvändigt i de flesta fall av alpelisib-inducerad hyperglykemi, med tanke på den korta halveringstiden för alpelisib och att man kan förvänta sig att glukosnivåerna kommer att normaliseras när behandlingen med Piqray har avbrutits.

Diabetes och prediabetes status vid baseline, BMI>30 och ålder≥75 år vid baseline, har visats vara en riskfaktor för hyperglykemi hos patienter som behandlas med alpelisib. Dessa riskfaktorer fanns hos 74,7 % av patienterna med någon grad av hyperglykemi och hos 86,2 % av patienterna med hyperglykemi av grad 3 eller 4 (se avsnitt 4.4).

### Hudutslag

Administrering av oralt antihistamin kan övervägas som profylax när behandlingen med Piqray sätts in. Dessutom rekommenderas antihistaminer för att hantera symtomen på hudutslag.

Topikal behandling med kortikosteroider ska sättas in vid de första tecknen på hudutslag och systemiska kortikosteroider ska övervägas för måttliga till svåra hudutslag. Baserat på hudutslagets svårighetsgrad kan behandlingsavbrott, dosminskning eller utsättning av Piqray behövas enligt riktlinjerna i tabell 3 (se avsnitt 4.8).

**Tabell 3 Dosändring och hantering av hudutslag**

<b>Grad<sup>1</sup></b>	<b>Rekommendation</b>
Alla grader	Konsultation med hudläkare ska alltid övervägas.
Grad 1 (<10 % kroppsytta [BSA] med aktiv hudtoxicitet)	Ingen dosjustering av Piqray krävs. Sätt in topikal kortikosteroidbehandling. Överväg att lägga till oral antihistaminbehandling för symtomhantering. Om pågående hudutslag inte förbättras inom 28 dagar av lämplig behandling, lägg till en systemisk kortikosteroid i lågdos
Grad 2 (10-30 % BSA med aktiv hudtoxicitet)	Ingen dosjustering av Piqray krävs. Sätt in eller intensifiera topikal kortikosteroidbehandling och oral antihistaminbehandling. Överväg behandling med låg dos systemisk kortikosteroid. Om hudutslaget förbättras till grad $\leq 1$ inom 10 dagar kan den systemiska kortikosteroiden sättas ut.
Grad 3 (t.ex. svåra hudutslag som inte svarar på läkemedelsbehandling) (>30 % BSA med aktiv hudtoxicitet)	Avbryt behandlingen med Piqray tills hudutslaget förbättras till grad $\leq 1$ . Sätt in eller intensifiera topikal/systemisk kortikosteroid- och antihistaminbehandling. Vid förbättring till grad $\leq 1$ , återuppta Piqray igen med närmsta lägre dos.
Grad 4 (t.ex. svåra bullösa hudtillstånd med blåsbildning och exfoliering av huden) (alla % BSA förknippade med omfattande superinfektion, med indikation för intravenös antibiotika, livshotande konsekvenser)	Sätt ut Piqray permanent.
<sup>1</sup> Gradering enligt CTCAE version 5.0	

## Diarré eller kolit

**Tabell 4 Dosändring och hantering av diarré eller kolit**

Grad <sup>1</sup>	Rekommendation
Grad 1	Ingen dosjustering av Piqray krävs. Sätt in lämplig medicinsk behandling och övervaka såsom kliniskt indicerat.
Grad 2 <sup>2</sup>	Avbryt behandlingen med Piqray. Sätt in eller intensifiera lämplig medicinsk behandling och övervaka såsom kliniskt indicerat. Vid förbättring av diarré eller kolit till grad $\leq 1$ , återuppta behandlingen med samma dos av Piqray. Vid återkommande diarré eller kolit grad $\geq 2$ , avbryt behandlingen med Piqray tills förbättring till grad $\leq 1$ ; återuppta sedan behandlingen med närmsta lägre dos.
Grad 3 <sup>2,3</sup>	Avbryt behandlingen med Piqray. Sätt in eller intensifiera lämplig medicinsk behandling och övervaka såsom kliniskt indicerat. Vid förbättring av diarré eller kolit till grad $\leq 1$ , återuppta Piqray med närmsta lägre dos.
Grad 4 <sup>2,3</sup>	Sätt ut Piqray permanent.
<sup>1</sup>	Gradering enligt CTCAE Version 5.0.
<sup>2</sup>	För grad $\geq 2$ överväg ytterligare behandling såsom steroider
<sup>3</sup>	I tillägg ska patienter hanteras enligt lokal vårdstandard, inklusive elektrolytövervakning, administrering av antiemetika och läkemedel mot diarré och/eller vätskeersättning och elektrolyttillskott, såsom kliniskt indicerat.

## Övriga toxiciteter

**Tabell 5 Dosändring och hantering vid övriga toxiciteter (förutom hyperglykemi, hudutslag och diarré eller kolit)**

Grad <sup>1</sup>	Rekommendation
Grad 1 eller 2	Ingen dosjustering av Piqray krävs. Sätt in lämplig läkemedelsbehandling och övervaka såsom kliniskt indicerat <sup>2,3</sup> .
Grad 3	Gör behandlingsuppehåll till förbättring till grad $\leq 1$ , återuppta sedan Piqray med närmsta lägre dos <sup>2</sup>
Grad 4	Sätt ut Piqray permanent <sup>3</sup>
<sup>1</sup>	Gradering enligt CTCAE version 5.0
<sup>2</sup>	Vid pankreatit av grad 2 och 3, gör behandlingsuppehåll med Piqray tills förbättring skett till grad $\leq 1$ , återuppta sedan behandlingen med närmsta lägre dos. Endast en dosminskning är tillåten. Om toxiciteten återkommer, sätt ut Piqray permanent.
<sup>3</sup>	Vid grad 2 stegring av totalbilirubin, gör behandlingsuppehåll med Piqray tills återhämtning skett till grad $\leq 1$ återuppta sedan behandlingen med samma dos om återhämtning skett inom $\leq 14$ dagar eller med närmsta lägre dos om återhämtning $>14$ dagar.

## Särskilda populationer

### Äldre

Dosen behöver inte justeras för patienter som är 65 år eller äldre (se avsnitt 5.2). Det finns begränsade data för patienter  $\geq 75$  år och särskilt för patienter  $\geq 85$  år.

### Nedsatt njurfunktion

Baserat på populationsfarmakokinetisk analys behöver dosen inte justeras för patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2). Försiktighet ska iaktas för patienter med svår njurfunktionsnedsättning då erfarenhet av Piqray i denna population saknas.

### *Nedsatt leverfunktion*

Baserat på en studie av nedsatt leverfunktion där deltagare utan cancer med nedsatt leverfunktion deltog, behövs ingen dosjustering för patienter med lätt, måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A, B respektive C) (se avsnitt 5.2).

### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för Piqray hos barn i åldern 0 till 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

### Administreringsätt

Piqray ska tas peroralt. Tabletterna ska sväljas hela. De får inte tuggas, krossas eller delas innan de sväljs. Tabletter som är söndriga, spruckna eller på annat vis inte intakta ska inte tas.

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

### Fulvestrant

På grund av begränsade data hos patienter som använt fulvestrant tidigare (n=39, studie CBYL719X2101), anses effekten inte vara etablerad i denna population (se avsnitt 5.1).

### Överkänslighet (inklusive anafylaktisk reaktion)

Svåra överkänslighetsreaktioner (inklusive anafylaktisk reaktion, anafylaktisk chock och angioödem) som visar sig genom symtom som inkluderar, men inte är begränsade till, dyspné, rodnad, hudutslag, feber eller takykardi, rapporterades hos patienter som behandlades med Piqray (se avsnitt 4.8). Piqray ska sättas ut permanent och inte återinsättas hos patienter med svåra överkänslighetsreaktioner. Lämplig behandling ska sättas in utan dröjsmål.

### Svåra hudreaktioner

Svåra hudreaktioner har rapporterats med alpelisib. I den kliniska fas III studien rapporterades Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och erythema multiforme (EM) hos 1 (0,4 %) respektive 3 (1,1 %) patienter. Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) har rapporterats efter godkännande för försäljning (se avsnitt 4.8).

Piqray-behandling ska inte inledas hos patienter med en historik av svåra hudreaktioner.

Patienterna ska informeras om tecken och symtom på svåra hudreaktioner (t.ex. prodromalstadium med feber, influensaliknande symtom, slemhinnelesioner eller progressivt hudutslag). Om tecken eller symtom på svåra hudreaktioner föreligger ska behandlingsuppehåll göras med Piqray tills reaktionens etiologi har fastställts. Konsultation med en hudläkare rekommenderas.

Om en svår hudreaktion bekräftas ska Piqray sättas ut permanent. Piqray ska inte återinsättas hos patienter som tidigare har haft svåra hudreaktioner. Om en svår hudreaktion inte fastställs kan behandlingsuppehåll, dosminskning eller utsättning av Piqray krävas enligt riktlinjerna i tabell 3 (se avsnitt 4.2).

## Hyperglykemi

Svår hyperglykemi, i vissa fall associerat med hyperglykemiskt hyperosmolärt non-ketotiskt syndrom (HHNKS) eller ketoacidosis, har observerats hos patienter som behandlats med Piqray. Några fall av ketoacidosis med dödlig utgång har rapporterats efter godkännande för försäljning.

I den kliniska fas III-studien förekom hyperglykemi oftare hos patienter med diabetes (0 av 12 patienter [0 %] med grad 1-2 och 10 av 12 patienter [83,3 %] med grad 3-4), prediabetes (42 av 159 patienter [26,4 %] med grad 1-2 och 77 av 159 patienter [48,4 %] med grad 3-4), med ett BMI  $\geq 30$  vid screening (13 av 74 patienter [17,6 %] med grad 1-2 och 38 av 74 patienter [51,4 %] med grad 3-4) eller med ålder  $\geq 75$  år (6 av 34 patienter [17,6 %] med grad 1-2 och 19 av 34 patienter [55,9 %] med grad 3-4).

Eftersom hyperglykemi kan ha ett snabbt förlopp efter att behandlingen påbörjats rekommenderas täta egenkontroller under de första 4 veckorna och i synnerhet under de första 2 veckorna av behandlingen, såsom kliniskt indicerat. Ett särskilt schema för övervakning av fasteglukos rekommenderas i tabell 6.

I den kliniska fas III-studien intensifierades antidiabetika behandlingen hos patienter med en historik av diabetes mellitus under behandlingen med Piqray.

Alla patienter ska få råd om livsstilsförändringar som kan reducera hyperglykemin (t.ex. kostrestriktioner och fysisk aktivitet).

**Tabell 6 Schema för kontroll av och fasteglukos**

	<b>Rekommenderat schema för övervakning av fasteglukos och HbA1c-värden hos alla patienter som behandlas med Piqray</b>	<b>Rekommenderat schema för övervakning av fasteglukos och HbA1c-värden hos patienter med diabetes, prediabetes, BMI <math>\geq 30</math> eller ålder <math>\geq 75</math> år som behandlas med Piqray</b>
<b>Vid screening innan behandling med Piqray inleds</b>	Mät fasteplasmaglukos (FPG), HbA1c och optimera patientens blodglukosnivå (se tabell 2).	
<b>Efter inledning av behandling med Piqray</b>	Kontrollera fasteglukos vid vecka 1, 2, 4, 6 och 8 efter behandlingsstart och därefter varje månad.	
	Kontrollera/egenkontrollera fasteglukos (blod/plasma) regelbundet, oftare under de första 4 veckorna och i synnerhet under de första 2 veckorna av behandlingen enligt anvisningar från vårdpersonal*.	Kontrollera/egenkontrollera fasteglukos (blod/plasma) dagligen under de första två veckorna av behandlingen. Fortsätt sedan övervaka fasteglukos så ofta som det behövs för att hantera hyperglykemi enligt anvisningar från vårdpersonal*.
	HbA1c ska kontrolleras efter 4 veckors behandling och därefter var 3:e månad.	
<b>Om hyperglykemi utvecklas efter inledning av behandling med Piqray</b>	Regelbunden övervakning av fasteglukos enligt lokal vårdstandard och minst tills dess att fasteglukos sjunker till normala nivåer.	
	Under behandling med antidiabetika fortsätt kontrollera fasteglukos minst en gång i veckan i 8 veckor, följt av en gång varannan vecka och övervaka fasteglukos enligt anvisning från vårdpersonal med expertkunskaper om behandling av hyperglykemi.	
*All kontroll av glukos ska utföras enligt läkarens bedömning och såsom kliniskt indicerat.		

Patienterna ska informeras om tecken och symtom på hyperglykemi (t.ex. kraftig törst, behov av att kissa oftare än vanligt eller större volymer urin än vanligt, ökad aptit med vikttnedgång).



Hos de 190 patienterna med hyperglykemi hanterades 87,4 % (166/190) med antidiabetika och 75,8 % (144/190) rapporterade användning av metformin enbart eller i kombination med annan medicinering mot diabetes (t.ex. insulin, dipeptidylpeptidas-4 (DPP-4) hämmare, SGLT2 hämmare och sulfonylurea).

Oral antidiabetika användes hos 154 patienter. Av dessa 154 patienter avbröt 17 (11,0 %) studiebehandlingen på grund av hyperglykemi. Insulin användes samtidigt hos 54 patienter, av dessa avbröt 13 (24,1 %) studiebehandlingen på grund av hyperglykemi.

Av 162 patienter med hyperglykemi  $\geq$  grad 2, hade 155 minst 1 grad förbättring, tiden i median till förbättring från första händelsen var 8 dagar (95 %KI: 8 till 10 dagar).

Av patienterna med förhöjt FPG som fortsatte behandling med fulvestrant efter att ha avslutat Piqray behandlingen (n=58), hade 98 % (n=57) FPG-värden som återgick till baseline.

Säkerheten av Piqray hos patienter med typ 1- och okontrollerad typ 2-diabetes har inte fastställts eftersom dessa patienter uteslöts från den kliniska fas III-studien. Patienter med en medicinsk historik med typ 2-diabetes inkluderades. Patienter med en historik med diabetes mellitus kan behöva intensifierad behandling mot diabetes och ska övervakas noga.

Baserat på hyperglykemins svårighetsgrad kan det behövas behandlingsuppehåll, dosminskning eller utsättning av Piqray enligt riktlinjerna i tabell 2 (se avsnitt 4.2).

### Pneumonit

Pneumonit, inklusive svåra fall av pneumonit/akut interstitiell lungsjukdom, har rapporterats hos patienter som behandlats med Piqray i kliniska studier. Patienterna ska rådas att omedelbart rapportera eventuella nya eller förvärrade symtom i andningsvägarna. För patienter med symtom i andningsvägarna, nya eller förvärrade, eller patienter som misstänks ha utvecklat pneumonit ska behandlingen med Piqray omedelbart avbrytas. Dessa patienter ska utvärderas för pneumonit. Diagnosen icke-infektiös pneumonit ska övervägas hos patienter med ospecifika tecken och symtom i andningsvägarna, såsom hypoxi, hosta eller dyspné eller interstitiella infiltrat vid röntgenundersökning samt där infektiösa, neoplastiska och andra orsaker har uteslutits genom lämpliga undersökningar. Piqray ska sättas ut permanent hos patienter med bekräftad pneumonit.

### Diarré eller kolit

Patienter ska övervakas med avseende på diarré och andra symtom på kolit såsom buksmärta och slem eller blod i avföringen.

Svår diarré och kliniska konsekvenser som uttorkning och akut njurskada har rapporterats under behandling med Piqray. Situationerna kunde lösas med hjälp av lämpliga återgärder. 59 % av patienterna (n=169) upplevde diarré under behandling med Piqray. Diarré av grad 3 förekom hos 7 % (n=20) av patienterna, inga fall av grad 4 rapporterades. Bland patienter med diarré av grad 2 eller 3 (n=76) var mediantiden till händelsen 50 dagar (intervall: 1 till 954 dagar).

Dosminskningar av Piqray krävdes hos 5,6 % av patienterna och 2,8 % av patienterna avbröt behandling med Piqray på grund av diarré. Hos de 169 patienter som upplevde diarré krävdes behandling med läkemedel mot diarré (t.ex. loperamid) för att hantera symtomen hos 64,5 % (109/169).

Baserat på diarréns eller kolitens svårighetsgrad kan doseringsuppehåll, minskning av dosen eller utsättning av behandlingen krävas enligt beskrivning i tabell 4 (se avsnitt 4.2).

Patienter ska rådas att starta behandling mot diarré, öka vätskeintaget och meddela läkare om diarré eller andra symtom på kolit uppkommer under behandling med Piqray. Vid kolit kan ytterligare behandling, såsom steroider, anses vara kliniskt indicerad.

## Osteonekros i käken

Försiktighet ska iakttas när Piqray används samtidigt eller sekventiellt med bisfosfonater eller RANK-ligand-hämmare (t.ex. denosumab). Behandling med Piqray ska inte påbörjas hos patienter med pågående osteonekros i käken från tidigare eller samtidig behandling med bisfosfonater/denosumab. Patienter ska rådas att omedelbart rapportera nya eller försämrade orala symtom (såsom tandrörlighet, smärta eller svullnad, munsår som inte läker eller vätskar) under behandling med Piqray.

Hos patienter som utvecklar osteonekros i käken ska behandling enligt medicinsk praxis inledas.

## Symtomatisk visceral sjukdom

Effekten och säkerheten av detta läkemedel har inte studerats hos patienter med symtomatisk visceral sjukdom.

## Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per filmdragerad tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### Läkemedel som kan öka plasmakoncentrationen av alpelisib

#### BCRP-hämmare

Alpelisib är ett substrat för BCRP *in vitro*. BCRP deltar i den hepatobiliära exporten och den intestinala sekretionen av alpelisib, och följaktligen kan hämning av BCRP i levern och tarmen under eliminering leda till ökad systemisk exponering av alpelisib. Därför rekommenderas försiktighet och övervakning för toxicitet vid samtidig behandling med hämmare av BCRP (t.ex. eltrombopag, lapatinib, pantoprazol).

### Läkemedel som kan minska plasmakoncentrationen av alpelisib

#### Syrareducerande medel

Vid samtidig administrering av H<sub>2</sub>-receptorantagonisten ranitidin och en engångsdos på 300 mg alpelisib resulterade i en något minskad biotillgänglighet av alpelisib samt minskning av den totala exponeringen av alpelisib. I samband med en måltid med lågt innehåll av fett och energi (LFLC) minskade AUC<sub>inf</sub> med i genomsnitt 21 % och C<sub>max</sub> med 36 % vid samadministrering med ranitidin. I frånvaro av föda var effekten tydligare, med en minskning på 30 % av AUC<sub>inf</sub> och på 51 % av C<sub>max</sub> tillsammans med ranitidin jämfört med fastande utan samadministrering med ranitidin. Populationsfarmakokinetisk analys visade ingen signifikant effekt på alpelisibs farmakokinetik av samadministrering med syrareducerande läkemedel, inklusive protonpumpshämmare, H<sub>2</sub>-receptorantagonister och antacida. Därför kan alpelisib administreras tillsammans med syrareducerande medel, förutsatt att alpelisib tas omedelbart efter föda (se avsnitt 4.2).

#### CYP3A4-inducere

Administrering en gång dagligen av 600 mg rifampicin (en stark CYP3A4-inducerare) i 7 dagar följt av samtidig administrering med en oral engångsdos på 300 mg alpelisib på dag 8, minskade alpelisibs C<sub>max</sub> med 38 % och AUC med 57 % hos friska vuxna (N=25). Samtidig administrering av rifampicin 600 mg en gång dagligen i 15 dagar med alpelisib 300 mg en gång dagligen från dag 8 till dag 15 minskade alpelisibs C<sub>max</sub> vid steady-state med 59 % och AUC med 74 %.

Samtidig administrering med en stark CYP3A4-inducerare minskar alpelisibs AUC, vilket kan minska alpelisibs effekt. Samtidig administrering av alpelisib med starka CYP3A4-inducere (t.ex. apalutamid, karbamazepin, enzalutamid, mitotan, fenytoin, rifampicin, johannesört) bör undvikas och val av ett alternativt samtidigt givet läkemedel, med ingen eller minimal potential att inducera CYP3A4, bör övervägas.

### Läkemedel vars plasmakoncentration kan förändras av alpelisib

Baserat på resultaten från metaboliska induktions- och inhibitionsstudier *in vitro*, kan alpelisib inducera metabolisk clearance av samadministrerade läkemedel som metaboliseras av CYP2B6, CYP2C9 och CYP3A. Alpelisib kan hämma metabolisk clearance av samadministrerade läkemedel som metaboliseras av CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 och CYP3A4 (tidsberoende hämning) om tillräckligt höga koncentrationer uppnås *in vivo*.

#### CYP3A4-substrat

Ingen dosjustering krävs vid samadministrering av Piqray med CYP3A4-substrat (t.ex. everolimus, midazolam).

I en läkemedelsinteraktionsstudie där alpelisib samadministrerades med everolimus, ett känsligt CYP3A4-substrat, bekräftades att det inte föreligger några kliniskt signifikanta farmakokinetiska interaktioner (ökning av AUC med 11,2 %) mellan alpelisib och CYP3A4-substrat. Ingen förändring av exponering för everolimus observerades vid alpelisibdoser från 250 till 300 mg.

Försiktighet rekommenderas när Piqray används i kombination med CYP3A4-substrat som även har en ytterligare tidsberoende hämnings- och induktionspotential på CYP3A4 som påverkar deras egen metabolism (t.ex. rifampicin, ribociklib, enkorafenib).

#### CYP2C9-substrat med smalt terapeutiskt index

Försiktighet rekommenderas eftersom kliniska data saknas för CYP2C9. *In vitro*-utvärderingar tyder på att den farmakologiska aktiviteten av CYP2C9 substrat med smalt terapeutiskt index som warfarin kan reduceras av alpelisibs CYP2C9-inducerande effekt.

#### CYP2B6-känsliga substrat med smalt terapeutiskt index

Känsliga CYP2B6-substrat (t.ex. bupropion) eller CYP2B6-substrat med ett smalt terapeutiskt fönster ska användas med försiktighet i kombination med Piqray, eftersom alpelisib kan reducera den kliniska aktiviteten av sådana läkemedel.

#### Substanser som är substrat för transportörer

*In vitro*-utvärderingar indikerade att alpelisib (och/eller dess metabolit BZG791) har en potential att hämma aktiviteterna för OAT3-läkemedelstransportörer och intestinalt BCRP och P-gp. Piqray ska användas med försiktighet i kombination med känsliga substrat för dessa transportörer som uppvisar ett smalt terapeutiskt index eftersom Piqray kan öka den systemiska exponeringen för dessa substrat.

### Hormonella preventivmedel

Inga kliniska studier för att bedöma potentialen för läkemedelsinteraktioner mellan alpelisib och hormonella preventivmedel har genomförts.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Piqray är indicerat för män och postmenopausala kvinnor. Det ska inte användas hos kvinnor som är eller kan vara gravida eller kvinnor som ammar (se avsnitt 4.1).

### Fertila kvinnor/preventivmedel för män och kvinnor

Fertila kvinnor ska informeras om att djurstudier och alpelisibs verkningsmekanism har visat att alpelisib kan vara skadligt för det växande fostret. Studier av embryo-fetal utveckling hos råttor och kaniner har visat att oral administrering av alpelisib under organogenesen inducerade embryotoxicitet, fostertoxicitet och teratogenicitet (se avsnitt 5.3).

Om fertila kvinnor tar Piqray ska de använda effektiva preventivmedel (t.ex. dubbel barriärmetod) när de tar Piqray och i minst 1 vecka efter att de slutat med behandlingen med Piqray.

Manliga patienter med partner som är gravida, kan vara gravida eller som skulle kunna bli gravida ska använda kondom vid samlag medan de tar Piqray och i minst 1 vecka efter att de slutat med behandlingen med Piqray.

Se avsnitt 4.6 i förskrivningsinformationen för fulvestrant.

### Graviditet

Piqray är inte indicerat och ska inte användas av kvinnor som är eller skulle kunna vara gravida (se avsnitt 4.1).

Det finns inga data från användningen av alpelisib till gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Piqray rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Kvinnor som kan bli gravida ska graviditetstestas innan behandlingen med Piqray börjar.

### Amning

Det är okänt om alpelisib utsöndras i bröstmjölks.

Kvinnor ska inte amma under behandlingen och i minst 1 vecka efter den sista dosen av Piqray på grund av potentialen för allvarliga biverkningar hos barn som ammas.

### Fertilitet

Det finns inga kliniska data tillgängliga om alpelisibs effekt på fertiliteten. Baserat på studier av toxicitet och fertilitet vid upprepad dosering hos djur kan alpelisib försämra fertiliteten hos män och kvinnor i fertil ålder (se avsnitt 5.3).

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Piqray har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienterna ska informeras om att vara försiktiga när de framför fordon eller använder maskiner om de känner sig trötta eller ser suddigt under behandlingen (se avsnitt 4.8).

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsprofilen är baserad på data från 284 patienter i Piqray plus fulvestrant gruppen i den dubbelblinda, placebokontrollerade fas III studien.

De vanligaste biverkningarna (rapporterade med en frekvens >20 % i den kombinerade studiepopulationen med eller utan mutation) var förhöjt plasmaglukos (79,2 %), förhöjt kreatinin (67,6 %), diarré (59,5 %), förhöjt gamma-glutamyltransferas (53,2 %), hudutslag (51,8 %), minskat antal lymfocyter (55,3 %), illamående (46,8 %), förhöjt alaninaminotransferas (44,0 %), anemi (44,0 %), trötthet (43,3 %), förhöjt lipas (42,6 %), minskad aptit (35,9 %), stomatit (30,39 %), kräkning (28,5 %), viktnedgång (27,8 %), hypokalcemi (27,8 %), sänkt plasmaglukos (26,8 %), förlängd aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT) (22,2 %) och alopeci (20,4 %).

De vanligaste biverkningarna av grad 3 eller 4 (rapporterade med en frekvens  $\geq 2$  %) var förhöjt plasmaglukos (39,1 %), hudutslag (19,4 %), förhöjt gamma-glutamyltransferas (12,0 %), minskat antal lymfocyter (9,2 %), diarré (7,0 %), förhöjt lipas (7,0 %), hypokalemi (6,3 %), trötthet (5,6 %), viktnedgång (5,3 %), anemi (4,9 %), hypertoni (4,6 %), förhöjt alaninaminotransferas (4,2 %), illamående (2,8 %), förhöjt kreatinin (2,8 %), stomatit (2,5 %), hypokalcemi (2,1 %) och slemhinneinflammation (2,1 %).

De vanligaste biverkningarna som ledde till utsättning av behandlingen var hyperglykemi (6,3 %), hudutslag (4,2 %), diarré (2,8 %) och trötthet (2,5 %).

### Tabell över biverkningar

Biverkningarna från den kliniska fas III-studien och efter marknads godkännande (tabell 7) listas efter organklass i enlighet MedDRA-systemet. Inom varje organsystem rangordnas biverkningarna efter frekvens med den oftast förekommande biverkningen först. Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad. Motsvarande frekvenskategori för varje biverkning baseras dessutom på följande princip: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

**Tabell 7 Biverkningar observerade i den kliniska fas III-studien och efter marknadsgodkännande**

<b>Läkemedelsbiverkning</b>	<b>Oavsett grad (%)</b>		<b>Grad 3 eller 4 (%)</b>
<b>Infektioner och infestationer</b>			
Urinvägsinfektion <sup>1</sup>	Mycket vanliga	29 (10,2)	2 (0,7)*
<b>Blodet och lymfsystemet</b>			
Anemi	Mycket vanliga	125 (44,0)	14 (4,9)*
Minskat antal lymfocyter	Mycket vanliga	157 (55,3)	26 (9,2)
Minskat antal trombocyter	Mycket vanliga	43 (15,1)	4 (1,4)*
<b>Immunsystemet</b>			
Överkänslighet <sup>2</sup>	Vanliga	11 (3,9)	2 (0,7)*
<b>Metabolism och nutrition</b>			
Förhöjt plasmaglukos	Mycket vanliga	225 (79,2)	111 (39,1)
Sänkt plasmaglukos	Mycket vanliga	76 (26,8)	1 (0,4)
Nedsatt aptit	Mycket vanliga	102 (35,9)	2 (0,7)*
Hypokalemi	Mycket vanliga	42 (14,8)	18 (6,3)
Hypokalcemi	Mycket vanliga	79 (27,8)	6 (2,1)*
Sänkt magnesium	Mycket vanliga	34 (12,0)	1 (0,4)
Uttorkning	Vanliga	10 (3,5)	1 (0,4)*
Ketoacidosis <sup>3</sup>	Mindre vanliga	2 (0,7)	2 (0,7)
Hyperglykemiskt hyperosmolärt non-ketotiskt syndrom (HHNS) <sup>#</sup>	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
<b>Psykiska störningar</b>			
Insomni	Vanliga	22 (7,7)	
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>			
Huvudvärk	Mycket vanliga	55 (19,4)	2 (0,7)*
Dysgeusi <sup>4</sup>	Mycket vanliga	44 (15,5)	1 (0,4)*
<b>Ögon</b>			
Dimsyn	Vanliga	15 (5,3)	1 (0,4)*
Torra ögon	Vanliga	10 (3,5)	
<b>Blodkärl</b>			
Hypertoni	Vanliga	27 (9,5)	13 (4,6)
Lymfödem	Vanliga	16 (5,6)	
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>			
Pneumonit <sup>5</sup>	Vanliga	5 (1,8)	1 (0,4)*
<b>Magtarmkanalen</b>			
Diarré	Mycket vanliga	169 (59,5)	20 (7,0)*
Illamående	Mycket vanliga	133 (46,8)	8 (2,8)*
Stomatit <sup>6</sup>	Mycket vanliga	86 (30,3)	7 (2,5)*
Kräkning	Mycket vanliga	81 (28,5)	2 (0,7)*
Buksmärtor	Mycket vanliga	50 (17,6)	4 (1,4)*
Dyspepsi	Mycket vanliga	33 (11,6)	
Tandvärk	Vanliga	13 (4,6)	1 (0,4)*
Gingivit	Vanliga	11 (3,9)	1 (0,4)*
Gingival smärta	Vanliga	9 (3,2)	
Keilit	Vanliga	8 (2,8)	
Pankreatit	Mindre vanliga	1 (0,4)	1 (0,4)
Kolit <sup>#</sup>	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens

<b>Hud och subkutan vävnad</b>			
Hudutslag <sup>7</sup>	Mycket vanliga	147 (51,8)	55 (19,4)*
Alopeci	Mycket vanliga	58 (20,4)	
Pruritus	Mycket vanliga	53 (18,7)	2 (0,7)*
Torr hud <sup>8</sup>	Mycket vanliga	53 (18,7)	1 (0,4)*
Erytem <sup>9</sup>	Vanliga	18 (6,3)	2 (0,7)*
Dermatit <sup>10</sup>	Vanliga	10 (3,5)	2 (0,7)*
Palmar-plantar erytrodysestesi	Vanliga	5 (1,8)	
Erythema multiforme	Vanliga	3 (1,1)	2 (0,7)*
Stevens-Johnsons syndrom	Mindre vanliga	1 (0,4)	1 (0,4)*
Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) <sup>#</sup>	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
Angioödem <sup>#</sup>	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens	Ingen känd frekvens
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>			
Muskelspasmer	Vanliga	22 (7,7)	
Myalgi	Vanliga	19 (6,7)	1 (0,4)*
Osteonekros i käken	Vanliga	16 (5,6)	5 (1,8)*
<b>Njurar och urinvägar</b>			
Akut njurskada	Vanliga	16 (5,6)	5 (1,8)
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>			
Trötthet <sup>11</sup>	Mycket vanliga	123 (43,3)	16 (5,6)*
Slemhinneinflammation	Mycket vanliga	56 (19,7)	6 (2,1)*
Perifert ödem	Mycket vanliga	47 (16,5)	
Feber	Mycket vanliga	45 (15,8)	2 (0,7)
Torra slemhinnor <sup>12</sup>	Mycket vanliga	36 (12,7)	1 (0,4)
Ödem <sup>13</sup>	Vanliga	18 (6,3)	
<b>Undersökningar</b>			
Viktminskning	Mycket vanliga	79 (27,8)	15 (5,3)*
Förhöjt blodkreatinin	Mycket vanliga	192 (67,6)	8 (2,8)*
Förhöjt gamma-glutamyltransferas	Mycket vanliga	151 (53,2)	34 (12,0)
Förhöjt alaninaminotransferas	Mycket vanliga	125 (44,0)	12 (4,2)*
Förhöjt lipas	Mycket vanliga	121 (42,6)	20 (7,0)
Förlängd aktiverad partiell tromboplastintid (aPTT)	Mycket vanliga	63 (22,2)	2 (0,7)
Sänkt albumin	Mycket vanliga	41 (14,4)	1 (0,4)
Förhöjt glykosylerat hemoglobin	Vanliga	8 (2,8)	0
* Inga biverkningar av grad 4 observerades			
# Biverkningar som rapporterats efter godkännande för försäljning. Dessa härrör från spontana rapporter för vilka det inte alltid är möjligt att på ett tillförlitligt sätt fastställa frekvens eller orsakssamband till exponering för läkemedlet.			
1 Urinvägsinfektion: inkluderar även ett fall av urosepsis			
2 Överkänslighet: inkluderar även allergisk dermatit			
3 Ketoacidosis: inkluderar även diabetisk ketoacidosis (se avsnitt 4.4)			
4 Dysgeusi: inkluderar även ageusi, hypogeusi			
5 Pneumonit: inkluderar även interstitiell lungsjukdom			
6 Stomatit: inkluderar även aftöst sår och sårbildning i munnen			
7 Hudutslag: inkluderar även makulopapulöst utslag, makulärt utslag, generaliserat utslag, papulärt utslag, kliande utslag			
8 Torr hud: inkluderar även hudsprickor, xeros, xeroderma			
9 Erytem: inkluderar även generaliserat erytem			
10 Dermatitis: inkluderar även acneiform dermatit			
11 Trötthet: inkluderar även asteni			
12 Torra slemhinnor: inkluderar även muntorrhet och vulvovaginal torrhet			
13 Ödem: inkluderar även ansiktssvullnad, ansiktsodem, ögonlocksödem			

## Beskrivning av utvalda läkemedelsbiverkningar

### Hyperglykemi

Hyperglykemi (FPG >160 mg/dl) rapporterades hos 190 (66,9 %) patienter, grad 2 (FPG 160-250 mg/dl), grad 3 (FPG >250-500 mg/dl) och grad 4 (FPG >500 mg/dl) rapporterades hos 16,2 %, 33,8 % respektive 4,6 % av patienterna.

Baserat på värden för FPG och HbA1c vid baseline ansågs 56 % av patienterna ha prediabetes (FPG >100-126 mg/dl [5,6 till 6,9 mmol/l] och/eller HbA1c 5,7-6,4 %) och 4,2 % av patienterna diabetes (FPG ≥126 mg/dl [≥7,0 mmol/l] och/eller HbA1c ≥6,5 %). Av de patienter som hade prediabetes vid baseline upplevde 74,8 % hyperglykemi (av någon grad) vid behandling med alpelisib. Hos patienter med hyperglykemi av grad ≥2 (FPG ≥160 mg/dl) var mediantiden till första uppträdandet 15 dagar (intervall: 5 dagar till 900 dagar) (baserat på laboratedata). Durationen av hyperglykemi grad ≥2 var i median 10 dagar (95 % KI: 8 till 13 dagar). Hos patienter med grad ≥2 hyperglykemi var tiden till förbättring (minst en grad från första händelsen) 8 dagar i median (95 % KI: 8 till 10 dagar). Hos alla patienter som fortsatte behandling med fulvestrant efter att Piqray satts ut återgick FPG nivåerna till startvärdet (normal).

Hyperglykemi behandlades med antidiabetika, se avsnitt 4.4.

### Hudutslag

Hudutslag (inklusive makulopapulöst, makulärt, generaliserat, papulärt och kliande utslag samt dermatit och acneiform dermatit) rapporterades hos 153 (53,9 %) patienter. Hudutslagen var huvudsakligen lindriga eller måttliga (grad 1 eller 2) och svarade på behandling. I vissa av fallen hade patienterna även klåda och torr hud. Hudutslag av grad 2 och 3 rapporterades hos 13,7% respektive 20,1 % av patienterna med en mediantid till första uppträdandet på 12 dagar (intervall: 2 till 220 dagar).

Hos patienter som fick profylaktisk behandling mot hudutslag, inklusive antihistaminer, rapporterades färre fall av hudutslag än i den totala populationen (26,1 % jämfört med 53,9 %) för alla grader, 11,4 % jämfört med 20,1 % för grad 3 och 3,4 % jämfört med 4,2 % för hudutslag vilket ledde till permanent utsättning av Piqray. Följaktligen kan administrering av antihistaminer övervägas som profylax när behandling med Piqray sätts in.

### Gastrointestinal toxicitet (illamående, diarré, kräkning)

Diarré, illamående och kräkning rapporterades hos 59,5 %, 46,8 % respektive 28,5 % av patienterna (se tabell 7).

Diarré av grad 2 respektive 3 rapporterades hos 19,7 % respektive 7,0 % av patienterna, med en mediantid till första uppträdandet av grad ≥2-diarré på 50 dagar (intervall: 1 dag till 954 dagar).

Svår diarré och kliniska konsekvenser såsom uttorkning och akut njurskada har rapporterats under behandling med Piqray och har lösts med lämplig intervention (se tabell 4). Antiemetika (t.ex. ondansetron) och läkemedel mot diarré (t.ex. loperamid) användes hos 28/153 (17,6 %) respektive 109/169 (64,5 %) patienter för att hantera symtom.

### Osteonekros i käken (ONJ)

ONJ rapporterades hos 5,6 % av patienterna (16/284) i Piqray plus fulvestrant-gruppen. Femton patienter som upplevde ONJ hade samtidigt exponerats för bisfosfonater (t.ex. zoledronsyra) eller RANK-ligand-hämmare (t.ex. denosumab). Därför går det inte att utesluta en ökad risk för utveckling av ONJ hos patienter som får Piqray och bisfosfonater eller RANK-ligand-hämmare.

### Äldre

Hos patienter ≥65 år som behandlades med alpelisib plus fulvestrant var incidensen av hyperglykemi av grad 3-4 högre (45,3 %) än hos patienter <65 år (33,5 %), medan grad 3-4 hyperglykemi hos patienter <75 år var 36 % jämfört med 55,9 % hos patienter ≥75 år.



## Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

### **4.9 Överdoser**

#### Symtom

De biverkningar som har förknippats med överdosering har överensstämmt med säkerhetsprofilen för Piqray och har inkluderat hyperglykemi, illamående, asteni och hudutslag.

#### Hantering

Allmänt symtomlindrande och understödjande åtgärder ska sättas in efter behov vid alla fall av överdosering. Det finns ingen känd antidot mot Piqray.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, övriga antineoplastiska medel, ATC-kod: L01EM03

#### Verkningsmekanism

Alpelisib är en  $\alpha$ -specifik fosfatidylinositol-3-kinas-hämmare av klass I (PI3K $\alpha$ -hämmare). Så kallade "gain-of-function"-mutationer i genen som kodar för den katalytiska  $\alpha$ -subenheten av PI3K (PIK3CA) leder till aktivering av PI3K $\alpha$ - och AKT-signaleringsvägen, cellulär transformation och tumörbildning i *in vitro*- och *in vivo*-modeller.

I bröstcancer cellinjer hämmade alpelisib fosforyleringen av nedströms mål för PI3K, inklusive AKT, och visade aktivitet i cellinjer med en PIK3CA-mutation.

*In vivo* hämmade alpelisib PI3K/AKT-signaleringsvägen och reducerade tumörtillväxt i xenograftmodeller, inklusive bröstcancer-modeller.

PI3K-hämning med alpelisib-behandling har visats inducera en ökning av transkriberingen av östrogenreceptor (ER) i bröstcancer celler. Kombinationen av alpelisib och fulvestrant visade ökad anti-tumöraktivitet jämfört med endast en av behandlingarna i xenograftmodeller härledda från ER-positiva, PIK3CA-muterade bröstcancer cellinjer.

PI3K/AKT-signaleringsvägen ligger bakom glukoshomeostasen, och hyperglykemi är en förväntad on-target-biverkning av PI3K-hämning.

## Klinisk effekt och säkerhet

Piqray utvärderades i en pivotal randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas III-studie av alpelisib i kombination med fulvestrant hos postmenopausala kvinnor, och män, med HR-positiv, HER2-negativ, avancerad (lokoregionalt recidiv eller metastatisk) bröstcancer vars sjukdom hade progredierat eller återkommit under eller efter en behandling med aromatashämmare (med eller utan CDK4/6-hämmare).

Totalt 572 patienter rekryterades till två kohorter, den ena med bröstcancer med PIK3CA-mutation och den andra med bröstcancer utan PIK3CA-mutation. Patienterna randomiserades i förhållandet 1:1 till att få antingen alpelisib 300 mg plus fulvestrant eller placebo plus fulvestrant. Randomiseringen stratifierades efter närvaro av lung- och/eller levermetastaser och tidigare behandling med CDK4/6-hämmare.

I kohorten med PIK3CA-mutation randomiserades 169 patienter med en eller flera PIK3CA mutationer (C420R, E542K, E545A, E545D [1635G>T only], E545G, E545K, Q546E, Q546R, H1047L, H1047R eller H1047Y) till att få alpelisib i kombination med fulvestrant och 172 patienter till att få placebo i kombination med fulvestrant. I denna kohort hade 170 (49,9 %) patienter lever-/lungmetastaser och 20 (5,9 %) patienter hade tidigare behandlats med CDK4/6-hämmare

Patienterna hade en medianålder på 63 år (intervall: 25 till 92 år). 44,9 % av patienterna var 65 år eller äldre och ≤85 år. Patienterna som inkluderades var kaukasier (66,3 %), asiater (21,7 %) och svarta eller afroamerikaner (1,2 %). Studiepopulationen inkluderade en man som rekryterades till PIK3CA-mutationstkohorten och behandlades med alpelisib och fulvestrant. 66,0 % respektive 33,4 % av patienterna hade ett ECOG-funktionsstatus på 0 respektive 1.

97,7 % av patienterna hade tidigare fått endokrin behandling. Hos 67,7 % av studiedeltagarna var den sista behandlingen innan de rekryterades till studien endokrin behandling. Letrozol och anastrozol var de endokrina behandlingar som oftast använts. Den senaste endokrina behandlingen före rekryteringen till studien hade varit terapeutisk hos 47,8 % av studiedeltagarna och adjuvant behandling hos 51,9 % av studiedeltagarna. Totalt 85,6 % av patienterna ansågs ha en endokrinresistent sjukdom. Primär endokrin resistens (*de novo* resistens) observerades hos 13,2 % och sekundär endokrin resistens (återfall/progression efter ett initialt svar) hos 72,4 % av patienterna.

Demografi och sjukdomskaraktäristika vid baslinjen, ECOG-funktionsstatus, tumörbörda och tidigare antineoplastisk behandling var väl balanserade mellan studiearmarna.

Under den randomiserade behandlingsfasen administrerades alpelisib 300 mg eller placebo kontinuerligt oralt en gång dagligen. Fulvestrant 500 mg administrerades intramuskulärt i cykel 1 på dag 1 och 15 och därefter på dag 1 av en 28-dagarscykel under behandlingsfasen (administrering ±3 dagar).

Patienterna fick inte byta från placebo till alpelisib under studien eller efter sjukdomsprogression.

Studiens primära effektmått var progressionsfri överlevnad (PFS) med användning av RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) v1.1, baserat på prövarens bedömning hos patienter med en PIK3CA-mutation. Det viktigaste sekundära effektmåttet var total överlevnad (OS) för patienter med en PIK3CA-mutation.

Övriga sekundära effektmått inkluderade PFS samt OS för patientkohorten utan en PIK3CA-mutation.

### Primär effekt analys

Studien uppnådde sitt primära mål vid den slutliga PFS-analysen (brytdatum 12 juni 2018), som visade en statistiskt signifikant förbättring av PFS, enligt prövarens bedömning, i kohorten med PIK3CA mutation för patienter som fick alpelisib plus fulvestrant jämfört med patienter som fick placebo plus fulvestrant med en uppskattad riskreduktion på 35 % för sjukdomsprogression eller död till fördel för behandling med alpelisib plus fulvestrant (se tabell 8).

**Tabell 8 Studie C2301 primär effektanalys- Sammanfattning av effektresultat baserat på RECIST (FAS, PIK3CA-muterad kohort). Brytdatum: 12-jun-2018**

	<b>Piqray + fulvestrant (n=169)</b>	<b>Placebo + fulvestrant (n=172)</b>
<b>Mediantid för progressionsfri överlevnad (PFS) (månader, 95 % KI)</b>		
Radiologisk bedömning utförd av prövare <sup>#</sup>		
PIK3CA-muterad kohort (N=341)	11,0 (7,5 till 14,5)	5,7 (3,7 till 7,4)
Riskkvot (95 % KI)	0,65 (0,50 till 0,85)	
p-värde <sup>a</sup>	0,00065	
Bedömning utförd av blindad oberoende granskningskommitté <sup>**</sup>		
PIK3CA-muterad kohort (N=173)	11,1 (7,3 till 16,8)	3,7 (2,1 till 5,6)
Riskkvot (95 % KI)	0,48 (0,32 till 0,71)	
p-värde	N/A	
KI = konfidensintervall, N = antal patienter, N/A = ej tillämpligt		
<sup>a</sup> p-värdet erhållet från det en-sidiga stratifierade log-ranktestet.		
<sup>#</sup> Enligt RECIST 1.1		
<sup>*</sup> Baserat på granskning av 50 % av studiedeltagarnauditstrategi		

I PIK3CA-muterade kohorten visade subgruppsanalyser av PFS baserat på prövares bedömning, efter de stratifieringsfaktorer som användes vid randomiseringen en generell konsekvent behandlingseffekt till fördel för alpelisib-gruppen. Detta oberoende av närvaro eller frånvaro av lung-/levermetastaser.

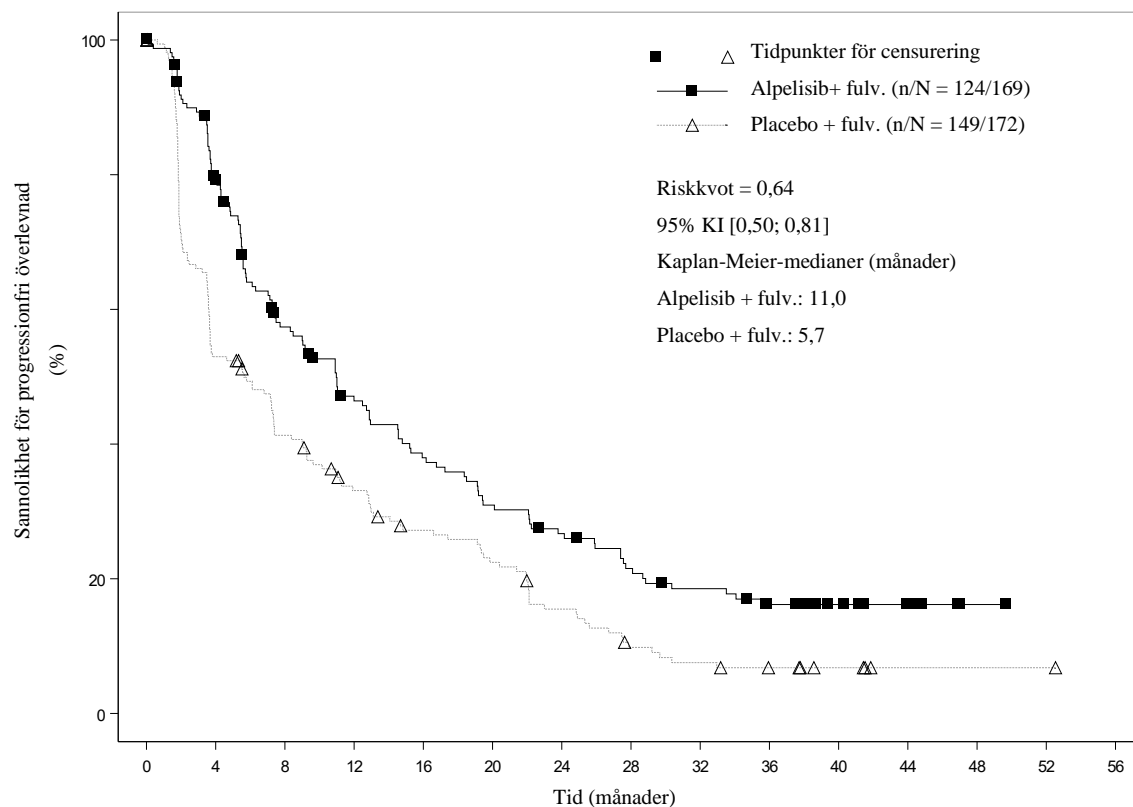
Bland 20 patienter som tidigare behandlats med CDK4/6-hämmare var riskkvoten för PFS 0,48 (95 % KI: 0,17;1,36), median PFS 1,8 månader (95 % KI: 1,7; 3,6) i placebo plus fulvestrant gruppen och 5,5 månader (95 % KI: 1,6; 16,8) i alpelisib plus fulvestrant gruppen.

Vid data-cut off 12-Jun-2018 var resultaten för PFS i subgrupperna med endokrinresistenta patienter (Riskkvot=0,64; 95 % KI:0,49; 0,85, n=292) och endokrinkänsliga patienter (Riskkvot=0,87; 95 % KI: 0,35; 2,17, n=39) till fördel för gruppen som fick alpelisib plus fulvestrant. Antalet endokrinkänsliga patienter med en PIK3CA mutation var begränsat (n=39) och resultaten ska tolkas med försiktighet.

Vid användning av datum för data cut-off 12-jun-2018 var den totala svarsfrekvensen hos patienter med mätbar sjukdom vid baseline 35,7 % (95 % KI: 27,4; 44,7) i gruppen som fick alpelisib plus fulvestrant och 16,2 % (95 % KI: 10,4; 23,5) i gruppen som fick placebo plus fulvestrant.

Vid tidpunkten när den slutliga OS analysen genomfördes (brytdatum 23-apr-2020) gjordes en deskriptiv uppföljande effektanalys av PFS data. Med en medianlängd från randomisering till brytdatum på cirka 42 månader var de rapporterade PFS-resultaten överensstämmande med resultaten från den primära PFS analysen. Det fanns en beräknad 36 % riskreduktion för progression eller dödsfall till förmån för behandling med alpelisib plus fulvestrant (riskkvot=0,64; 95 % KI: 0,50; 0,81) (figur 1).

**Figur 1** Studie C2301 - Kaplan-Meier kurva över PFS enligt prövares bedömning (FAS, PIK3CA muterad kohort): deskriptiv uppdatering med brytdatum 23-apr-2020

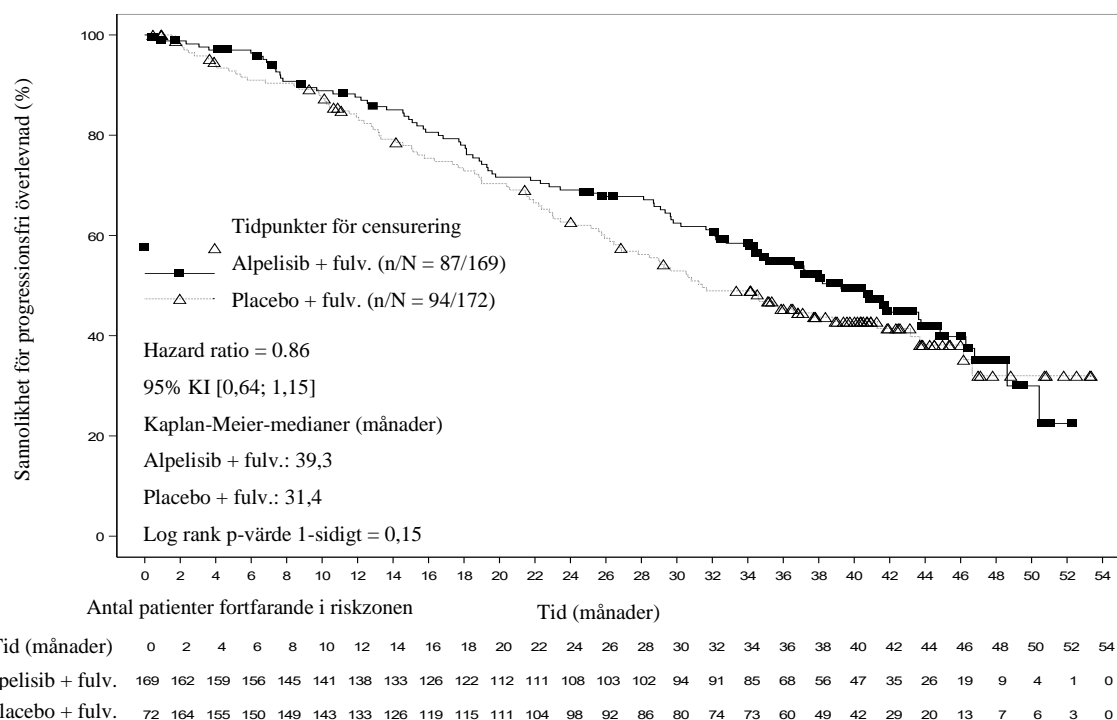


	Antal patienter fortfarande i riskzonen														
Tid (månader)	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56
Alpelisib + fulv.	169	123	85	66	54	44	37	29	24	18	12	6	1	0	0
Placebo + fulv.	172	89	67	51	40	33	22	13	10	7	4	1	1	1	0

### Slutlig analys av total överlevnad (overall survival, OS)

Vid den slutliga OS analysen uppnådde inte studien sitt huvudsakliga sekundära mål. Från och med brytdatumet 23-apr-2020, rapporterades totalt 87 (51,5 %) dödsfall i alpelisib plus fulvestrant gruppen och 94 (54,7 %) i placebo plus fulvestrant gruppen. Riskkvoten var 0,86 (95 % KI: 0,64; 1,15;  $p=0,15$ , ensidig) och den förutbestämda O'Brien-Fleming effektgränsen behölls på  $p \leq 0,0161$ . Median OS var 39,3 månader (95 % KI: 34,1, 44,9) i alpelisib plus fulvestrant gruppen och 31,4 månader (95 % KI: 26,8; 41,3) i placebo plus fulvestrant gruppen (figur 2).

**Figur 2 Studie C2301 huvudsaklig sekundär analys – Kaplan-Meier kurva av OS (FAS, PIK3CA muterad kohort) med brytdatum 23-apr-2020**



Hos patienter som tidigare behandlats med CDK4/6i (n=20), var OS i median i alpelisib plus fulvestrant gruppen 29,8 månader (95 % KI: 6,7;38,2) jämfört med 12,9 månader (95 % KI: 2,5; 34,6) i placebo plus fulvestrant gruppen (HR=0,67; 95 % KI: 0,21; 2,18).

### Kohort utan PIK3CA-mutation

Ingen PFS-fördel observerades hos patienter vars tumörer inte hade någon PIK3CA-mutation.

### Tidigare användning av fulvestrant i studie CBYL719X2102

Patienter som tidigare behandlats med fulvestrant inkluderades inte i den pivotala studien. I fas I studien CBYL719X2101 rapporterade 39 patienter tidigare användning av fulvestrant. Det bästa totala svaret på behandling med alpelisib plus fulvestrant för de 21 patienter som hade PIK3CA mutationer och mätbar sjukdom vid baseline var partiellt svar hos 7 patienter, stabil sjukdom hos 11 patienter och progressiv sjukdom hos 2 patienter. På grund av begränsade data vid denna tidpunkt kan bevis på effekten av denna behandling hos patienter som tidigare behandlats med fulvestrant inte fastställas (se avsnitt 4.4).

### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Piqray för alla grupper av den pediatrika populationen för bröstcancer (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för alpelisib undersöktes hos patienter under oral doseringsregim från 30 till 450 mg dagligen. Friska deltagare fick enskilda orala doser från 300 till 400 mg. Farmakokinetiken var jämförbar mellan cancerpatienter och friska studiedeltagare.

### Absorption

Efter oral administrering av alpelisib var mediantiden till att uppnå maximal plasmakoncentration ( $T_{max}$ ) mellan 2,0 till 4,0 timmar, oberoende av dos, tid eller regim. Baserat på absorptionsmodellering uppskattades biotillgängligheten vara mycket hög (>99 %) efter födointag men lägre vid fasta (ca 68,7 % vid en dos på 300 mg). Hos de flesta patienter kan steady-state-plasmanivåerna av alpelisib förväntas nås dag 3 efter det att daglig behandling påbörjats.

### Effekt av föda

Absorptionen av alpelisib påverkas av födointag. Efter en oral dos på 300 mg alpelisib hos friska frivilliga ökade  $AUC_{inf}$  med 73 % och  $C_{max}$  med 84 % efter en måltid med högt fett- och energi-innehåll (HFHC, 985 kalorier och 58,1 g fett) jämfört med intag vid fastande. Efter en måltid med lågt fett- och energi-innehåll (LFLC, 334 kalorier och 8,7 g fett) ökade  $AUC_{inf}$  med 77 % och  $C_{max}$  med 145 % jämfört med intag vid fastande. Ingen signifikant skillnad påvisades för  $AUC_{inf}$  mellan LFLC och HFHC, med ett geometriskt medelvärde på 0,978 (KI: 0,876, 1,09), vilket visar att varken fettinnehållet eller det totala energiintaget har någon större inverkan på absorptionen. Ökningen av gastrointestinal löslighet på grund av galla vilket utsöndras som reaktion på födointaget är den potentiella orsaken till födoeffekten. Piqray ska därför tas omedelbart efter måltid, vid ungefär samma tid varje dag.

### Distribution

Alpelisib binder måttligt till protein med en fri fraktion på 10,8 % oberoende av koncentration. Alpelisib distribuerades i samma omfattning mellan röda blodkroppar och plasma med en genomsnittlig blod-till-plasma-kvot *in vivo* på 1,03. Eftersom alpelisib är ett substrat för humana effluxtransportörer förväntas ingen penetration av blod-hjärnbarriären ske hos människa. Distributionsvolymen för alpelisib vid steady state ( $V_{ss}/F$ ) uppskattas till 114 liter (CV-% mellan individer 46 %).

### Metabolism

*In vitro*-studier har visat att bildningen av hydrolysmetaboliten BZG791 genom kemisk och enzymatisk amidhydrolys var en huvudsaklig metaboliseringsväg, följt av CYP3A4-medierad hydroxylering. Alpelisibhydrolys sker systemiskt genom både kemisk nedbrytning och enzymatisk hydrolys via enzymer med hög kapacitet som uttrycks allmänt i kroppen (esteraser, amidaser, kolinesteras), inte begränsat till levern. CYP3A4-medierade metaboliter och glukuronider uppgick till ca 15 % av dosen. BZG791 stod för ca 40-45 % av dosen. Resten av dosen, som konstaterades som oförändrad alpelisib i urin och faeces, utsöndrades antingen som alpelisib eller absorberades inte.

### Eliminering

Alpelisib uppvisar låg clearance med 9,2 l/h (CV-% 21 %) baserat på populationsfarmakokinetisk analys efter måltid. Den populationshärledda halveringstiden, oberoende av dos och tid, var 8 till 9 timmar vid steady state med 300 mg en gång dagligen.

I en human massbalansstudie hittades alpelisib och dess metaboliter primärt i faeces (81,0 %), som alpelisib eller alpelisib metaboliserad som BZG791 efter oral administrering. Utsöndringen i urinen är liten (13,5 %), i form av oförändrad alpelisib (2 %). Efter en enskild oral dos av [ $^{14}C$ ]-alpelisib återfanns 94,5 % av den totala administrerade radioaktiva dosen inom 8 dagar.

## Linjäritet/icke-linjäritet

Farmakokinetiken mellan 30 och 450 mg visades vara linjär med avseende på dos och tid efter måltid. Efter flera doser är alpelisibexponeringen (AUC) vid steady state endast något högre än vid en enskild dos, med en genomsnittlig ackumulering på 1,3 till 1,5 vid dosering en gång dagligen.

## Metabolisk interaktion

### CYP3A4-substrat

I en läkemedelsinteraktionsstudie med det känsliga CYP3A4-substratet everolimus ökade AUC med 11,2 %. Ingen kliniskt betydelsefull förändring förväntas till följd av läkemedelsinteraktion med CYP3A4-substrat.

### CYP3A4-inducerare

I en läkemedelsinteraktionsstudie bekräftade samtidig administrering av alpelisib och rifampicin, en stark CYP3A4-inducerare, att det finns en kliniskt signifikant farmakokinetisk interaktion mellan alpelisib och starka CYP3A4-inducerare (se avsnitt 4.5).

## Transportörbaserad interaktion

Baserat på *in-vitro* data kan hämning av renal organisk anjontransportör OAT3 av alpelisib (och/eller dess metabolit BZG791) inte avfärdas hos patienter vid den terapeutiska dosen. Alpelisib visade endast svag *in vitro*-hämning mot de allmänt uttryckta effluxtransportörerna (P-gp, BCRP, MRP2, BSEP), solute carrier transportörer vid leveringången (OATP1B1, OATP1B3, OCT1) och solute carrier transportörer i njurarna (OAT1, OCT2, MATE1, MATE2K). Eftersom de systemiska obundna koncentrationerna vid steady-state (eller koncentrationerna vid ingången till levern) vid både den terapeutiska dosen och den maximala tolererade dosen är signifikant lägre än den experimentellt fastställda hämningskonstanten för obunden substans eller IC<sub>50</sub>, har hämningen inte någon klinisk signifikans. På grund av höga alpelisibkoncentrationer i tarmlumen kan en effekt på intestinalt P-gp och BCRP inte helt uteslutas.

## Särskilda populationer

### Effekt av ålder, vikt och kön

Den populationsfarmakokinetiska analysen visade att det inte finns några kliniskt relevanta effekter av ålder, kroppsvikt eller kön på den systemiska exponeringen för alpelisib som skulle föranleda dosjustering av Piqray.

### Pediatrika patienter (under 18 år)

Säkerhet och effekt av Piqray för barn under 18 års ålder har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

### Äldre patienter (65 år och äldre)

Av 284 patienter som fick Piqray i fas III-studien (i alpelisib plus fulvestrant-armen) var 117 patienter ≥65 år och 34 patienter var mellan 75 år och 87 år. Inga generella skillnader i exponeringen för Piqray observerades mellan dessa patienter och yngre patienter (se avsnitt 4.2).

### Ras/etnicitet

Populationsfarmakokinetiska analyser och farmakokinetiska analyser från en fas I-studie med japanska cancerpatienter visade att det inte finns några kliniskt relevanta effekter av etnicitet på exponeringen för Piqray.

Ickekompartimentella farmakokinetiska parametrar efter dosering en eller flera gånger dagligen med Piqray till japanska patienter överensstämde i hög grad med de som rapporterats för den kaukasiska populationen.

### Nedsatt njurfunktion

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys med 117 patienter med normal njurfunktion (eGFR  $\geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/CLcr  $\geq 90$  ml/min), 108 patienter med lätt nedsatt njurfunktion (eGFR 60 till  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/CLcr 60 till  $< 90$  ml/min) och 45 patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (eGFR 30 till  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), hade lätt och måttligt nedsatt njurfunktion ingen inverkan på exponeringen för alpelisib (se avsnitt 4.2).

### Nedsatt leverfunktion

Baserat på en farmakokinetisk studie av patienter med nedsatt leverfunktion hade måttligt och svårt nedsatt leverfunktion försumbar inverkan på exponeringen för alpelisib (se avsnitt 4.2).

Medelxponeringen för alpelisib ökade 1,26-faldigt hos patienter med svår (GMR: 1,00 för C<sub>max</sub>, 1,26 för AUC<sub>last</sub>/AUC<sub>inf</sub>) leverfunktionsnedsättning.

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys som inkluderade 230 patienter med normal leverfunktion, 41 patienter med lätt leverfunktionsnedsättning och inga patienter med måttligt nedsatt leverfunktion, gavs ytterligare stöd för resultaten från den särskilda studien av leverfunktionsnedsättning att lindrigt och måttligt nedsatt leverfunktion inte påverkade exponeringen för alpelisib (se avsnitt 4.2).

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

### Säkerhetsfarmakologi och toxicitet vid upprepad dosering

Huvuddelen av de observerade effekterna av alpelisib hade samband med alpelisibs farmakologiska aktivitet som en p110 $\alpha$ -specifik hämmare av PI3K-signaleringsvägen, såsom den inverkan på glukoshomeostasen som leder till hyperglykemi och risk för förhöjt blodtryck. Benmärgen och lymfvävnaden, pankreas och vissa fortplantningsorgan hos båda könen var målorgan för biverkningar. Effekter på benmärg och lymfvävnad var generellt reversibla när behandlingen avbröts. Effekterna på pankreas och fortplantningsorgan gick inte tillbaka helt men visade en tendens mot återhämtning. I explorativa studier på råttor hittades tecken på inflammatoriska förändringar i huden.

### Kardiovaskulär säkerhetsfarmakologi

In vitro inhibering av hERG-kanaler (IC<sub>50</sub> av 9,4  $\mu$ M) sågs vid koncentrationer cirka 13-gånge högre än human exponering vid den rekommenderade dosen på 300 mg/dag. Ingen relevant elektrofysiologisk effekt sågs hos hundar.

### Karcinogenicitet och mutagenicitet

Inga karcinogenicitetsstudier har utförts.

Resultat från standard genotoxicitetsstudier *in vitro* med alpelisib var negativa. Alpelisib var inte genotoxiskt i en toxicitetsstudie vid upprepad dosering hos råttor där analys av mikrokärna var integrerad upp till exponeringsnivåer om cirka två gånger den beräknade exponeringen (AUC) hos människa vid den rekommenderade dosen 300 mg.

### Reproduktionstoxicitet

Studier av embryo-fetal utveckling hos råttor och kaniner har visat att oral administrering av alpelisib under organogenesen inducerade embryotoxicitet, fostertoxicitet och teratogenicitet. Efter prenatal exponering av råttor och kaniner för alpelisib observerades ökade incidenser av pre- och postimplantationsförlust, minskade fostervikter och ökade incidenser av avvikelser hos fostren (förstorad hjärnventrikel, minskad benbildning och missbildningar av skelettet), med början från exponeringar under dem hos människa vid den högsta rekommenderade dosen på 300 mg vilket indikerar en potentiell klinisk relevans.



I toxicitetsstudier med upprepad dosering observerades biverkningar i fortplantningsorganen, såsom vaginal- eller livmoderatrofi och östruscykelvariationer hos råttor, minskning av prostata och testikelvikt hos råttor och hundar och prostataatrofi hos hundar vid kliniskt relevanta doser baserat på AUC).

I fertilitetsstudier utförda på han- och honråttor observerades liknande effekter på fertiliteten. Hos honor observerades pre- och postimplantationsförluster, vilket ledde till färre antal implantationsställen och levande embryon, vid exponeringsnivåer (AUC) om cirka två gånger den rekommenderade dosen för människa om 300 mg. Hos hanar var fertilitet och reproduktiv förmåga, inklusive spermieantal och motilitetsparametrar, opåverkade vid exponeringsnivåer om cirka två gånger den beräknade exponeringen (AUC) hos människa vid den rekommenderade dosen 300 mg. Vid exponeringsnivåer (AUC) vid eller under den rekommenderade dosen för människa om 300 mg reducerades dock vikten av accessoriska könskörtlar (sädesblåsor, prostata) vilket korrelerade mikroskopiskt med atrofi och/eller minskad sekretion i prostata respektive sädesblåsor.

### Fototoxicitet

Ett *in vitro*-fototoxicitetstest på musfibroblastcellinjen Balb/c 3T3 identifierade inte någon relevant fototoxicitetspotential för alpelisib.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa  
Mannitol  
Natrimumstärkelseglykolat  
Hypromellos  
Magnesiumstearat

#### Filmdragering

Hypromellos  
Svart järnoxid (E172)  
Röd järnoxid (E172)  
Titandioxid (E171)  
Makrogol  
Talk

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC/PCTFE/alu-blister (polyvinylklorid/polyklortrifluoretylen/aluminium) förseglade i en blisterkarta som innehåller 14 filmdragerade tabletter.

### Piqray 50 mg och 200 mg filmdragerade tabletter

Förpackningar innehållande 28 filmdragerade tabletter (14 på 50 mg och 14 på 200 mg) eller 56 filmdragerade tabletter (28 på 50 mg och 28 på 200 mg).

Flerpack innehållande 168 filmdragerade tabletter (3x 56, vardera med 28 tabletter på 50 mg och 28 tabletter på 200 mg).

### Piqray 150 mg filmdragerade tabletter

Förpackningar innehållande 28 eller 56 filmdragerade tabletter.

Förpackningar innehållande 168 (3x 56) filmdragerade tabletter.

### Piqray 200 mg filmdragerade tabletter

Förpackningar innehållande 14 eller 28 filmdragerade tabletter.

Flerpack innehållande 84 (3x 28) filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/20/1455/001-009

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

27 juli 2020

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR MED AVSEENDE PÅ EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

### Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Tyskland

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innan Piqray lanseras i respektive medlemsstat måste innehavaren av marknadsföringstillståndet komma överens med den nationella behöriga myndigheten om innehållet och formatet av utbildningsprogrammet, inklusive medie för kommunikation, distributionsvägar och eventuella andra aspekter av programmet.

Utbildningsprogrammet syftar till att öka medvetenheten och ge information om tecken och symtom på svår hyperglykemi, inklusive ketoacidosis, och hur man hanterar dem.

Innehavaren av marknadsföringstillståndet ska säkerställa att all vårdpersonal som förväntas förskriva Piqray har tillgång till/förser med utbildningsmaterialet för läkare.

**Utbildningsmaterialet för läkare** ska innehålla:

- Produktresumén
- Guide för hälso-och sjukvårdspersonal

**Guiden för hälso- och sjukvårdspersonal** ska innehålla följande viktiga information:

Svår hyperglykemi, i vissa fall associerat med hyperglykemiskt hyperosmolärt non-ketotiskt syndrom (HHNKS) eller ketoacidosis, har observerats hos patienter som behandlats med Piqray. Några fall av ketoacidosis med dödlig utgång har rapporterats efter godkännande för försäljning.

- **Innan behandlingsstart**

- Piqray är associerat med en ökad risk för hyperglykemi
- Patienter med högre risk (med diabetes eller prediabetes, FPG >250 mg/dl, BMI  $\geq$ 30 eller ålder  $\geq$ 75 år) behöver konsultation med vårdpersonal med erfarenhet av behandling av hyperglykemi.
- Patientens nuvarande diabetesbehandling kan påverkas av behandling med alpelisib genom interaktion med oral antidiabetika som metaboliseras av CYP2C9 och CYP2C8 (inklusive men ej begränsat till repaglinid, rosiglitazon, glipizid och tolbutamid).
- Testa för FPG och HbA1c och optimera patientens blodglukosnivåer innan behandling med alpelisib startas.
- Patienter ska informeras om risken för hyperglykemi, behov av livsstilsförändringar, tecken och symtom på hyperglykemi (t.ex. kraftig törst, behov av att kissa oftare än vanligt eller större mängder urin än vanligt, ökad aptit med samtidig viktnedgång, andningssvårigheter, huvudvärk, illamående, kräkning) och hur viktigt det är att omedelbart kontakta sjukvårdspersonal om symtom uppkommer.

- **Under behandling**

- Följ schemat för övervakning av fasteglukos enligt Piqray produktresumé. Notera att det är olika scheman för patienter med och utan riskfaktorer.
- Vid hyperglykemi, följ den hyperglykemirelaterade dosmodifieringen och tabellen för hantering enligt Piqray-produktresumé.
- Vid initiering av antidiabetisk behandling ska hänsyn tas till eventuella läkemedelsinteraktioner.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG TILL FÖRPACKNINGAR SOM INNEHÅLLER 150 MG-TABLETTER**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Piqray 150 mg filmdragerade tabletter  
alpelisib

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg alpelisib.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett

28 tabletter

14 dagars behandling för en **300 mg daglig dos.**

56 tabletter

28 dagars behandling för en **300 mg daglig dos.**

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Ska sväljas

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**



**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/20/1455/001	28 filmdragerade tabletter på 150 mg
EU/1/20/1455/002	56 filmdragerade tabletter på 150 mg

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Piqray 150 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG TILL FLERPACK SOM INNEHÅLLER 150 MG-TABLETTER (MED BLUE BOX)**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Piqray 150 mg filmdragerade tabletter  
alpelisib

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg alpelisib.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett

Flerpack: 168 (3x 56) tabletter  
3x 28 dagars behandling för en **300 mg daglig dos**.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Ska sväljas

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMIDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/20/1455/003

168 (3x 56) filmdragerade tabletter på 150 mg

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Piqray 150 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**INNERKARTONG TILL FLERPACK SOM INNEHÅLLER 150 MG-TABLETTER (UTAN BLUE BOX)**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Piqray 150 mg filmdragerade tabletter  
alpelisib

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg alpelisib.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett

56 tabletter  
28 dagars behandling för en **300 mg daglig dos**.  
Ingår i ett flerpack. Får inte säljas separat.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Ska sväljas

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/20/1455/003

168 (3x 56) filmdragerade tabletter på 150 mg

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Piqray 150 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTERKARTA TILL FÖRPACKNINGAR SOM INNEHÅLLER 150 MG-TABLETTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Piqray 150 mg tabletter  
alpelisib

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Novartis Europharm Limited

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

Mån  
Tis  
Ons  
Tors  
Fre  
Lör  
Sön

Ta båda tabletterna i den färgade raden omedelbart efter måltid på angiven dag.

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG TILL FÖRPACKNINGAR SOM INNEHÅLLER 200 MG-TABLETTER**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Piqray 200 mg filmdragerade tabletter  
alpelisib

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 200 mg alpelisib.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett

14 tabletter

14 dagars behandling för en **200 mg daglig dos.**

28 tabletter

28 dagars behandling för en **200 mg daglig dos.**

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Ska sväljas

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/20/1455/007

14 filmdragerade tabletter på 200 mg

EU/1/20/1455/008

28 filmdragerade tabletter på 200 mg

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Piqray 200 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN



**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG TILL FLERPACK SOM INNEHÅLLER 200 MG-TABLETTER (MED BLUE BOX)**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Piqray 200 mg filmdragerade tabletter  
alpelisib

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 200 mg alpelisib.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett

Flerpack: 84 (3x 28) tabletter  
3x 28 dagars behandling för en **200 mg daglig dos.**

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Ska sväljas

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/20/1455/009

84 (3x 28) filmdragerade tabletter på 200 mg

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Piqray 200 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**INNERKARTONG TILL FLERPACK SOM INNEHÅLLER 200 MG-TABLETTER (UTAN BLUE BOX)**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Piqray 200 mg filmdragerade tabletter  
alpelisib

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 200 mg alpelisib.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett

28 tabletter  
28 dagars behandling för en **200 mg daglig dos**.  
Ingår i ett flerpack. Får inte säljas separat.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Ska sväljas

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/20/1455/009

84 (3x 28) filmdragerade tabletter på 200 mg

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Piqray 200 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTERKARTA TILL FÖRPACKNINGAR SOM INNEHÅLLER 200 MG-TABLETTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Piqray 200 mg tabletter  
alpelisib

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Novartis Europharm Limited

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

Mån  
Tis  
Ons  
Tors  
Fre  
Lör  
Sön

Ta en tablett omedelbart efter måltid på angiven dag.

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG TILL FÖRPACKNINGAR SOM INNEHÅLLER 50 MG- OCH 200 MG-TABLETTER**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Piqray 50 mg filmdragerade tabletter  
Piqray 200 mg filmdragerade tabletter  
alpelisib

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 50 mg eller 200 mg alpelisib.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett

14 tabletter på 50 mg  
14 tabletter på 200 mg  
14 dagars behandling för en **250 mg daglig dos.**  
28 tabletter på 50 mg  
28 tabletter på 200 mg  
28 dagars behandling för en **250 mg daglig dos.**

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Ska sväljas

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR****10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/20/1455/004	14 filmdragerade tabletter på 50 mg + 14 filmdragerade tabletter på 200 mg
EU/1/20/1455/005	28 filmdragerade tabletter på 50 mg + 28 filmdragerade tabletter på 200 mg

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Piqray 50 mg + 200 mg

**17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG TILL FLERPACK SOM INNEHÅLLER 50 MG- OCH 200 MG-TABLETTER (MED BLUE BOX)**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Piqray 50 mg filmdragerade tabletter  
Piqray 200 mg filmdragerade tabletter  
alpelisib

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 50 mg eller 200 mg alpelisib.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett

Flerpack:

84 (3x28) tabletter på 50 mg

84 (3x28) tabletter på 200 mg

3x28 dagars behandling för en **250 mg daglig dos**.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMIDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**



**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/20/1455/006

84 (3x28) filmdragerade tabletter på 50 mg +  
84 (3x28) filmdragerade tabletter på 200 mg

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Piqray 50 mg + 200 mg

**17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**INNERKARTONG TILL FLERPACK SOM INNEHÅLLER 50 MG- OCH 200 MG-TABLETTER (UTAN BLUE BOX)**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Piqray 50 mg filmdragerade tabletter  
Piqray 200 mg filmdragerade tabletter  
alpelisib

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 50 mg eller 200 mg alpelisib.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett

28 tabletter på 50 mg  
28 tabletter på 200 mg  
28 dagars behandling för en **250 mg daglig dos**.  
Ingår i ett flerpack. Får inte säljas separat.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Ska sväljas

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMIDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/20/1455/006

84 filmdragerade tabletter på 50 mg + 84 filmdragerade tabletter på 200 mg (3x 28 + 28)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Piqray 50 mg + 200 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTERKARTA TILL FÖRPACKNINGAR SOM INNEHÅLLER 50 MG- OCH 200 MG-TABLETTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Piqray 50 mg tabletter  
Piqray 200 mg tabletter  
alpelisib

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Novartis Europharm Limited

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

Mån  
Tis  
Ons  
Tors  
Fre  
Lör  
Sön

Ta båda tabletterna i den färgade raden omedelbart efter måltid på angiven dag.

## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till patienten**

**Piqray 50 mg filmdragerade tabletter**  
**Piqray 150 mg filmdragerade tabletter**  
**Piqray 200 mg filmdragerade tabletter**  
alpelisib

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Piqray är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Piqray
3. Hur du tar Piqray
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Piqray ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### **1. Vad Piqray är och vad det används för**

#### **Vad Piqray är**

Piqray innehåller den aktiva substansen alpelisib, som tillhör en läkemedelsgrupp som kallas fosfatidylinositol-3-kinas-hämmare (PI3K-hämmare).

#### **Vad Piqray används för**

Piqray används för behandling av kvinnor som passerat klimakteriet, och män med en typ av bröstcancer som kallas avancerad hormonreceptor (HR)-positiv, human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2 (HER2)-negativ bröstcancer. Piqray används i kombination med fulvestrant, en hormonbehandling mot cancer, till patienter som inte svarat på andra hormonbehandlingar och som har vissa förändringar (mutationer) i en gen som kallas PIK3CA.

Läkaren kommer att ta ett blodprov och/eller ett prov av tumörvävnad från dig vilka kommer att testas för dessa PIK3CA mutationer. Om resultatet är positivt (din cancer har mutationen) har behandlingen med Piqray troligen effekt på dig.

#### **Hur Piqray verkar**

Piqray verkar genom att blockera effekterna av enzymer som kallas fosfatidylinositol-3-kinaser (PI3K). Dessa enzymer hjälper cancerceller att växa och föröka sig. Piqray kan genom sin blockerande effekt av enzymer minska tillväxt och spridning av cancer och hjälpa till att förstöra cancerceller.

Fråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du undrar hur Piqray verkar eller varför det har skrivits ut till dig.

## 2. Vad du behöver veta innan du tar Piqray

Följ alla anvisningar från läkaren noga. De kan skilja sig från den allmänna informationen i den här bipacksedeln. Rådfråga läkare om du är osäker

### Ta inte Piqray:

- om du är allergisk mot alpelisib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6). Rådfråga läkaren om du tror att du kan vara allergisk.

### Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Piqray.

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Piqray om något av följande gäller dig:

- om du har eller någonsin har haft högt blodsocker eller diabetes (eller tecken på förhöjt blodsocker, såsom kraftig törst och muntorrhet, behov av att kissa oftare än vanligt eller större mängder urin än vanligt, trötthet, illamående eller ökad aptit samtidigt med viktnedgång).
- om du någonsin har haft Stevens-Johnsons syndrom (SJS), erythema multiforme (EM), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) eller toxisk epidermal nekrolys (TEN; möjliga symtom är röd hud, blåsbildning på läpparna, ögonen eller munnen, hudfjällning, med eller utan feber, hudutslag).
- om du har en allvarlig skelettsjukdom som påverkar käken (osteonekros i käken, ONJ)

Tala omedelbart med läkare eller apotekspersonal om du får något av följande under behandling med Piqray:

- Hudutslag, klåda, nässelutslag, andfåddhet, svårt att andas, pipande andning, hosta, svimningskänsla, yrsel, förändringar av medvetandenivå, lågt blodtryck, hudrodnad, svullnad i ansiktet eller svalget, blå missfärgning av läpparna, tungan eller huden (möjliga tecken på svåra allergiska reaktioner).
- Nya eller förändrade andningsproblem såsom svårt att andas eller smärta vid andning, hosta, snabb andning, blå missfärgning av läpparna, tungan eller huden, hicka (möjliga tecken på icke-infektös pneumonit eller lunginflammation).
- Ökad törst och muntorrhet, kissar oftare än vanligt, trötthet, ökad aptit samtidigt med viktnedgång, förvirring, illamående, kräkningar, andedräkt med fruktig doft, andningssvårigheter och torr eller rodnande hud, vilka kan vara tecken på förhöjda blodsockernivåer (hyperglykemi) och dess komplikationer.
- Hudutslag, hudrodnad, blåsbildning på läpparna, ögonen eller munnen, hudfjällning, ibland med feber (möjliga tecken på en av följande hudreaktioner: Stevens-Johnsons syndrom (SJS), erythema multiforme (EM), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) eller toxisk epidermal nekrolys (TEN))
- Nya symtom eller försämring av symtom som påverkar munnen (såsom lösa tänder, smärta eller svullnad, sår som inte läker eller vätskar).
- Kraftig diarré eller kraftig buksmärta eller avföring med slem eller blod vilket kan vara tecken på en inflammation i tarmen (kolit).

Läkaren kan behöva behandla dessa symtom, göra ett tillfälligt uppehåll i behandlingen eller minska dosen, eller avbryta behandlingen med Piqray helt.

### Blodprover innan och under behandlingen med Piqray

Läkaren kommer att ta blodprover innan och regelbundet under behandlingen med Piqray för att övervaka ditt blodsocker. Baserat på resultaten kan läkaren ge dig den behandling som behövs, till exempel skriva ut ett läkemedel som sänker blodsockret. Om det behövs kan läkaren avbryta behandlingen med Piqray tillfälligt eller sänka dosen av Piqray för att ditt blodsocker ska sänkas. Läkaren kan också besluta att behandlingen med Piqray ska avbrytas permanent.

**Var noga med att kontrollera ditt blodsocker regelbundet innan du börjar med behandlingen, under behandlingen och efter att du har avslutat behandlingen med Piqray.**

Läkaren kommer att tala om exakt när och var du ska lämna blodprover. Behandling med Piqray får endast starta om proverna visar att du har rätt nivåer av socker i blodet. Detta beror på att Piqray kan höja blodsockerhalten (hyperglykemi), vilket kan vara allvarligt och kräva behandling. Det är bara regelbundna fastebloodprover som kan informera läkaren om du utvecklar hyperglykemi.

- Läkaren kommer att berätta exakt när och var du ska kontrollera ditt blodsocker. Under de första 4 veckorna, särskilt de första 2 veckorna, av Piqray-behandlingen kommer detta behövas göras oftare. Efter det lämnar du blodprov minst en gång i månaden, beroende på hur dina blodsockernivåer förändras.

**Barn och ungdomar**

Piqray ska inte användas till barn och ungdomar under 18 år.

**Andra läkemedel och Piqray**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta gäller särskilt följande:

- eltrombopag, ett läkemedel som används för att behandla lågt antal blodplättar
- läkemedel som används för att behandla bröstcancer, såsom lapatinib, everolimus eller ribociklib
- pantoprazol, ett läkemedel som används för att behandla halsbränna och minskar mängden syra som produceras i magsäcken
- midazolam, ett läkemedel som används som lugnande medicin eller mot sömnsvårigheter
- rifampicin, ett läkemedel som används för att behandla tuberkulos och andra allvarliga infektioner
- encorafenib, ett läkemedel som används för att behandla en viss typ av hudcancer
- warfarin, ett läkemedel som används för att minska blodets förmåga att koagulera

Fråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker på om något av dina läkemedel ingår i ovanstående grupper.

**Graviditet, amning och fertilitet**

Piqray ska inte användas av kvinnor som är eller kan vara gravida eller ammar. Piqray kan skada ett ofött barn. Om du tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Kvinnor ska inte amma under behandling och under minst 1 vecka efter den sista dosen av Piqray. Läkaren kommer att tala med dig om eventuella risker med att ta Piqray när man är gravid eller ammar.

Om du är kvinna och kan bli gravid kommer läkaren att utesluta att du är gravid innan du får börja behandling med Piqray. Du kan behöva göra ett graviditetstest.

Kvinnor som kan bli gravida måste använda effektiva preventivmedel under behandlingen och i minst 1 vecka efter att de har slutat ta Piqray. Fråga läkaren om lämpliga preventivmedel. Om du tror att du kan vara gravid efter att du har börjat behandlas med Piqray ska du tala om det för läkaren omedelbart.

Under behandlingen och i minst 1 vecka efter att den har avslutats ska manliga patienter använda kondom vid samlag med kvinnliga partners som kan bli gravida. Om partnern till en manlig patient misstänker att hon har blivit gravid under denna tid ska hon omedelbart tala om det för en läkare.

**Körförmåga och användning av maskiner**

Behandling med Piqray kan orsaka trötthet. Du ska därför vara extra försiktig när du kör något fordon eller använder maskiner under behandlingen med Piqray.

**Piqray innehåller natrium**

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per filmdragerad tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.



### **3. Hur du tar Piqray**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare om du är osäker.

#### **Hur mycket Piqray ska du ta?**

Rekommenderad startdos av Piqray är 300 mg en gång dagligen. Din läkare avgör vilken dos som är rätt för dig.

Beroende på vilken dos du har ordinerats ska du ta följande antal:

- 300 mg-dos: två 150 mg-tabletter
- 250 mg-dos: en 200 mg-tablett och en 50 mg-tablett
- 200 mg-dos: en 200 mg-tablett

Om du kräks efter att du har tagit Piqray-tabletten eller -tabletterna ska du inte ta fler tabletter förrän det är dags för nästa dos enligt ditt schema.

Läkaren kommer att bestämma vilken dos fulvestrant du ska ta och när du ska få den.

Beroende på hur din kropp reagerar på behandlingen kan läkaren vilja justera dosen av Piqray. Det är mycket viktigt att du följer läkarens anvisningar. Om du får biverkningar kan det hända att läkaren ber dig ta en lägre dos, göra ett uppehåll i behandlingen med Piqray eller avsluta den helt.

#### **När du ska ta Piqray**

Piqray-tabletterna ligger i förpackningar med blisterkartor. Varje blisterkarta visar tabletten eller tabletterna du ska ta varje veckodag. Följ anvisningarna på blisterkartan.

Ta Piqray en gång om dagen, direkt efter att du har ätit. Ta Piqray vid samma tid varje dag, då blir det lättare att komma ihåg att ta din medicin.

#### **Hur du tar Piqray**

Piqray-tabletter ska sväljas hela och ska inte tuggas, krossas eller delas före intaget. Ta inte en tablett som är trasig, sprucken eller skadad på annat sätt eftersom du kanske inte tar hela dosen.

#### **Hur länge ska du ta Piqray?**

Ta Piqray så länge läkaren säger åt dig att göra det.

Detta är en långtidsbehandling som kan pågå i flera månader eller år. Läkaren kommer att kontrollera ditt tillstånd med jämna mellanrum för att se att behandlingen har önskad effekt.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du undrar hur länge du ska ta Piqray.

#### **Om du har tagit för stor mängd av Piqray**

Personer som har tagit för många Piqray tabletter har upplevt effekter som är kända biverkningar av Piqray inklusive höga blodsockernivåer, illamående, trötthet och klåda. Om du av misstag har tagit för många tabletter, eller om någon annan av misstag har tagit din medicin, kontakta omedelbart läkare eller sjukhus för rådgivning. Medicinsk vård kan behövas.

#### **Om du har glömt att ta Piqray**

Om du glömmet att ta en dos Piqray kan du, om det gått mindre än 9 timmar sedan du egentligen skulle tagit den, fortfarande ta dosen omedelbart efter en måltid. Om det gått mer än 9 timmar efter att du egentligen skulle ha tagit den ska du hoppa över dosen den dagen. Nästa dag tar du dosen vid den vanliga tiden. Ta inte dubbel dos för att kompensera för den glömda tabletten.

## **Om du slutar att ta Piqray**

Om du slutar att ta Piqray kan din sjukdom förvärras. Sluta inte att ta Piqray såvida inte läkaren säger åt dig att göra det.

Om du har ytterligare frågor om Piqray, kontakta läkare eller apotekspersonal.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

### **Vissa biverkningar kan vara allvarliga**

Om du får allvarliga biverkningar ska du **sluta ta läkemedlet och omedelbart kontakta läkaren**.

#### **Mycket vanliga:** *kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer*

- Stark törst, behöver kissa oftare än vanligt eller kissar större mängder än vanligt, ökad aptit samtidigt med viktninskning (möjliga symtom på högt blodsocker, som även kallas hyperglykemi)
- Feber, hosta, rinnsnuva, förstörade lymfkörtlar, ledsmärta, hudutslag, nattliga svettningar, viktninskning (möjliga symtom på lågt antal lymfocyter, en typ av vita blodkroppar)

#### **Vanliga:** *kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer*

- Hudutslag, klåda, nässelutslag, andfåddhet, svårt att andas, pipande andning, hosta, svimningskänsla, yrsel, förändringar av medvetandenivå, lågt blodtryck, hudrodnad, svullnad i ansiktet och/eller svalget, blå missfärgning av läpparna, tungan eller huden (möjliga tecken på svåra allergiska reaktioner)
- Andningsproblem såsom svårt att andas eller smärta vid andning, hosta, snabb andning, blå missfärgning av läpparna, tungan eller huden, hicka (möjliga tecken på pneumonit)
- Kissar mindre ofta än vanligt eller mindre mängder än vanligt, svullnad av ben, vristen och runt ögonen, trötthet, förvirring, illamående, kramper, bröstsmärta (möjliga symtom på akut njursvikt)
- Smärta, svullnad eller domning i käken, känsla av tyngd i käken eller en tand som lossnar (möjliga symtom på osteonekros i käken)
- Hudutslag, hudrodnad, blåsbildning på läpparna, ögonen eller munnen, hudfjällning (möjliga symtom på erythema multiforme)

#### **Mindre vanliga:** *kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer*

- Andningssvårigheter, huvudvärk, illamående, kräkningar (möjliga symtom på ett tillstånd som kallas ketoacidosis som innebär att man har hög halt av syror i blodet)
- Svår smärta i övre delen av buken (möjligt symtom på pankreatit)
- Hudutslag, röd hud, blåsor på läppar, ögon eller mun, hudfjällning, feber (möjliga symtom på Stevens-Johnsons syndrom)

#### **Ingen känd frekvens:** *kan inte beräknas från tillgängliga data*

- Diarré, ökat antal tarmrörelser, blod i avföringen eller mörkare färg på avföringen, smärta eller ömhet i magområdet (möjliga symtom på kolit, inflammation i tarmarna).
- Förvirring, muntorrhet, torr eller rodnande hud, illamående, kräkningar, trötthet, behov av att kissa ofta, törst (möjliga symtom på hyperglykemiskt hyperosmolärt non-ketotiskt syndrom (HHNKS))
- Svullnad i ansiktet eller halsen och svårt att andas (möjliga symtom på angioödem, en kraftig allergisk reaktion).
- Hudutslag, feber (möjliga symtom på läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS))

## Övriga möjliga biverkningar

Övriga biverkningar som kan inträffa står listade nedan. Om dessa biverkningar blir allvarliga kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

### Mycket vanliga:

- Smärtsamma och täta urineringar (tecken på urinvägsinfektion).
- Trötthet, blek hud (möjliga symtom på anemi ett tillstånd som innebär brist på röda blodkroppar)
- Blödning eller blåmärke utan uppenbar orsak (tecken på lågt antal blodplättar)
- Nedsatt aptit
- Huvudvärk
- Konstig smak i munnen (dysgeusi)
- Diarré
- Illamående
- Kräkning
- Sår i munnen med inflammerade slemhinnor (stomatit).
- Buksmärtor
- Orolig mage, matsmältningsbesvär, (dyspepsi)
- Hudutslag
- Håravfall eller tunnare hår (alopeci)
- Klåda (pruritus)
- Torr hud
- Trötthet (fatigue)
- Smärta, rodnad och svullnad av andningsvägarna eller matstrupen eller könsorganens slemhinnor (slemhinneinflammation)
- Svullna händer, anklar eller fötter (ödem)
- Feber (pyrexia)
- Torra slemhinnor
- Viktminskning
- Minskad kalciumhalt i blodet, kan ibland leda till kramper (hypokalcemi)
- Minskad kaliumhalt i blodet, som är förknippat med muskelsvaghet, muskelkramper och/eller onormal hjärtrytm (hypokalemi)

### Vanliga:

- Uttorkning
- Svårt att somna (insomni)
- Torra ögon
- Dimsyn
- Huvudvärk, yrsel (möjliga symtom på högt blodtryck)
- Svullnad av en del av eller hela armen (även fingrarna) eller benet (även tårna), tyngdkänsla, rörelsebegränsning, obehag, förtjockning av huden och återkommande infektioner (möjliga symtom på lymfödem)
- Tandvärk
- Blödande, ömt, eller förstorat tandkött (tecken på tandköttinflammation)
- Spruckna och nariga läppar (keilit)
- Smärta i tandkötet
- Erytem
- Hudinflammation med utslag (dermatit)
- Rodnad och/eller svullnad och eventuellt fjällning av handflatorna och fotsulorna, vilket kan åtföljas av en pirrande känsla och brännande smärta (tecken på hand-fot-syndrom)
- Muskelkramper
- Muskelvärk (myalgi)
- Allmän svullnad (ödem)

Under behandlingen med Piqray kan resultaten av vissa blodprover bli onormala, enligt följande:

**Mycket vanliga:**

- Höga halter i blodet av följande enzymer: gammaglutamyltransferas, alaninaminotransferas, lipas
- Högt blodsocker
- Högt halt av kreatinin och/eller kalcium
- Lågt antal/lågt halt av lymfocyter, blodplättar, socker, hemoglobin och/eller albumin
- Förlängd aktiverad partiell tromboplastintid (ett mått på blodets förmåga att koagulera)

**Vanliga:**

- Högt halt av glykosylerat hemoglobin (en markör för blodsockernivån under de senaste 8 till 12 veckorna)

**Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet som listas i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur Piqray ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterkartan efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Ta inte detta läkemedel om du märker att förpackningen är skadad eller visar tecken på att ha manipulerats på något sätt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

**Innehållsdeklaration**

- Den aktiva substansen i Piqray är alpelisib.
- Varje 50 mg filmdragerad tablett innehåller 50 mg alpelisib.
- Varje 150 mg filmdragerad tablett innehåller 150 mg alpelisib.
- Varje 200 mg filmdragerad tablett innehåller 200 mg alpelisib.
- Övriga innehållsämnen är:
  - Tablettkärna: mikrokristallin cellulosa, mannitol, natrimustärkelseglykolat, hypromellos, magnesiumstearat.
  - Dragering: Hypromellos, röd och svart järnoxid (E172), titandioxid (E171), makrogol, talk.

**Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Piqray 50 mg filmdragerade tabletter är ljusrosa runda tabletter märkta med ”L7” på ena sidan och ”NVR” på andra sidan. Ungefärlig diameter: 7,2 mm.

Piqray 150 mg filmdragerade tabletter är blekröda ovala tabletter märkta med ”UL7” på ena sidan och ”NVR” på andra sidan. Ungefärlig storlek: 14,2 mm (längd), 5,7 mm (bredd).

Piqray 200 mg filmdragerade tabletter är ljusröda ovala tabletter märkta med ”YL7” på ena sidan och ”NVR” på andra sidan. Ungefärlig storlek: 16,2 mm (längd), 6,5 mm (bredd).

Piqray tillhandahålls som filmdragerade tabletter i blister. Piqray finns i följande förpackningsstorlekar:

- Förpackningar med 50 mg och 200 mg filmdragerade tabletter (för patienter på 250 mg daglig dos):
  - Förpackningar för 14 dagars behandling: 28 filmdragerade tabletter (14 på 50 mg och 14 på 200 mg).
  - Förpackningar för 28 dagars behandling: 56 filmdragerade tabletter (28 på 50 mg och 28 på 200 mg).
  - Flerpack innehållande 168 filmdragerade tabletter (3x 56, vardera med 28 tabletter på 50 mg och 28 tabletter på 200 mg).
- Förpackningar med 150 mg filmdragerade tabletter (för patienter på 300 mg daglig dos):
  - Förpackningar för 14 dagars behandling: 28 filmdragerade tabletter.
  - Förpackningar för 28 dagars behandling: 56 filmdragerade tabletter.
  - Flerpack innehållande 168 (3 x 56) filmdragerade tabletter.
- Förpackningar med 200 mg filmdragerade tabletter (för patienter på 200 mg daglig dos):
  - Förpackningar för 14 dagars behandling: 14 filmdragerade tabletter.
  - Förpackningar för 28 dagars behandling: 28 filmdragerade tabletter.
  - Flerpack innehållande 84 (3 x 28) filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **Innehavare av godkännande för försäljning**

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

#### **Tillverkare**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Tyskland

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

#### **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 (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Denna bipacksedel ändrades senast**

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:  
<http://www.ema.europa.eu/>