

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Piqray 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Piqray 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Piqray 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Piqray 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg alpelisiibi (*alpelisibum*).

Piqray 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg alpelisiibi (*alpelisibum*).

Piqray 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg alpelisiibi (*alpelisibum*).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Piqray 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Heleroosa ümmargune kumer kaldservadega õhukese polümeerikattega tablett, mille ühele küljele on pressitud „L7“ ja teisele „NVR“. Ligikaudne läbimõõt: 7,2 mm.

Piqray 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kahvatupunane piklik kumer kaldservadega õhukese polümeerikattega tablett, mille ühele küljele on pressitud „UL7“ ja teisele „NVR“. Ligikaudne suurus: 14,2 mm (pikkus); 5,7 mm (laius).

Piqray 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Helepunane piklik kumer kaldservadega õhukese polümeerikattega tablett, mille ühele küljele on pressitud „YL7“ ja teisele „NVR“. Ligikaudne suurus: 16,2 mm (pikkus); 6,5 mm (laius).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Piqray on näidustatud kombinatsioonis fulvestrandiga hormoonretseptor (HR)-positiivse, inimese epidermaalse kasvufaktori retseptor 2 (HER2)-negatiivse, PIK3CA mutatsiooniga paikset kaugelearenenud või metastaseerunud rinnavähi raviks postmenopausis naistel, ja meestel, pärast haiguse progresseerumist ainuravina saadud endokriinravi järgselt (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Piqrayga peab alustama vähivastaste ravimite kasutamiskogemusega arst.

Piqray sobivus HR-positiivse, HER2-negatiivse kaugelearenenud rinnavähiga patsientidele määratakse kindlaks PIK3CA mutatsiooni leiu põhjal kasvaja- või plasmaproovides, kasutades selleks valideeritud testi. Kui plasmaproovis mutatsiooni ei leita, tuleb võimalusel uurida kasvajakude.

Annustamine

Soovitav annus on 300 mg alpelisiibi (2x 150 mg õhukese polümeerikattega tabletti) üks kord ööpäevas pideva ravina. Piqrayd tuleb võtta kohe pärast sööki, iga päev ligikaudu samal kellaajal (vt lõik 5.2). Piqray maksimaalne soovitatav ööpäevane annus on 300 mg.

Kui Piqray annus unustatakse võtta, võib selle võtta kohe pärast sööki 9 tunni jooksul pärast tavalist manustamisega. Kui möödunud on üle 9 tunni, tuleb jätta selle päeva annus võtmata. Järgmisel päeval tuleb Piqrayd võtta tavalisel ajal. Kui patsient oksendab pärast Piqray võtmist, ei tohi ta sel päeval lisaannust võtta, vaid peab jätkama tavapärasest annustamisskeemi järgmisel päeval tavalisel ajal.

Piqrayd tuleb manustada koos fulvestrandiga. Fulvestrandi soovitatav annus on 500 mg, manustatuna intramuskulaarselt 1., 15. ja 29. päeval ning seejärel üks kord kuus. Palun lugege fulvestrandi täispikka ravimi omaduste kokkuvõtet.

Ravi tuleb jätkata senikaua, kui ravist saadakse kliinilist kasu või kuni vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. Taluvuse parandamiseks võib olla vaja annust muuta.

Annuse muutmise

Raskete või talumatute kõrvaltoimete korral võib olla vaja Piqray annust vähendada, ravi ajutiselt katkestada ja/või lõpetada. Kui on vaja annust vähendada, tuleb järgida tabelis 1 toodud annuse vähendamise juhiseid. Soovitav on annuse vähendamine maksimaalselt 2 korda, misjärel tuleb ravi Piqrayga püsivalt lõpetada. Annuse vähendamine peab põhinema raskeimal eelnenud kõrvaltoimel.

Tabel 1 Piqray annuse vähendamise soovitusel kõrvaltoimete korral¹

Piqray annuse tase	Annus ja manustamisskeem	Tablettide arv ja tugevus
Algannus	300 mg ööpäevas pidevalt	2x 150 mg tabletti
Esimene annuse vähendamine	250 mg ööpäevas pidevalt	1x 200 mg tablett ja 1x 50 mg tablett
Teine annuse vähendamine	200 mg ööpäevas pidevalt	1x 200 mg tablett

¹ Pankreatiidi korral on lubatud ainult üks annuse vähendamine.

Tabelites 2...5 on kokku võetud soovitusel Piqray annuse vähendamise, ravi katkestamise või lõpetamise kohta spetsiifiliste kõrvaltoimete korral. Tegevuskava iga patsiendi puhul lähtub raviarsti kliinilisest otsusest, mis vajadusel hõlmab laboratoorsete väärtuste kinnitamist ning põhineb individuaalsel kasu ja riski suhte hinnangul.

Hüperglükeemia

Hüperglükeemia ravikogemusega arsti konsultatsiooni tuleb kaaluda ja soovitada patsientidele, kellel on diabeedieelne seisund või paastuglükoosi väärtus (*fasting glucose*, FG) >250 mg/dl või 13,9 mmol/l, kehamassiindeks (KMI) ≥30 või vanus ≥75 aastat.

Diabeedipatsientide puhul tuleb alati kaaluda konsulteerimist diabeedispetsialisti või hüperglükeemia ravikogemusega arstiga.

Tabel 2 Annuse muutmine ja tegevuskava hüperglükeemia korral

Paastuglükoosi (FG) väärtus ¹	Soovitus
Annuse muutmise otsus tuleb langetada ainult paastuglükoosi (plasma/vere) väärtuse põhjal.	
>ULN...160 mg/dl või >ULN...8,9 mmol/l	Piqray annuse muutmine ei ole vajalik. Alustada või tõhustada suukaudset diabeediravi ² .
>160...250 mg/dl või >8,9...13,9 mmol/l	Piqray annuse muutmine ei ole vajalik. Alustada või tõhustada suukaudset diabeediravi ² . Kui FG ei vähene sobiva suukaudse diabeediraviga ^{2,3} 21 päeva jooksul väärtusteni ≤160 mg/dl või 8,9 mmol/l, vähendada Piqray annust 1 annusetaseme võrra ning järgida FG väärtusega seotud spetsiifilisi soovitusi.
>250...500 mg/dl või >13,9...27,8 mmol/l	Katkestada ravi Piqrayga. Alustada või tõhustada suukaudset diabeediravi ² ning kaaluda täiendavate diabeediravimite, näiteks insuliini ³ kasutamist 1...2 päeva jooksul kuni hüperglükeemia taandumiseni, vastavalt kliinilisele näidustusele. Manustada intravenoosset vedelikravi ja kaaluda muud sobivat ravi (nt elektrolüütide tasakaalu häirete/ ketoatsidoosi/ hüperosmolaarsete häirete korral). Kui FG väheneb sobiva diabeediraviga 3...5 päeva jooksul väärtusteni ≤160 mg/dl või 8,9 mmol/l, alustada uuesti Piqray kasutamist ühe taseme võrra väiksema annusega. Kui FG ei vähene sobiva diabeediraviga 3...5 päeva jooksul väärtusteni ≤160 mg/dl või 8,9 mmol/l, on soovitatav konsulteerida hüperglükeemia ravikogemusega tervishoiutöötajaga. Kui FG ei vähene sobiva diabeediraviga ^{2,3} 21 päeva jooksul väärtusteni ≤160 mg/dl või 8,9 mmol/l, lõpetada alaliselt ravi Piqrayga.
>500 mg/dl või >27,8 mmol/l	Katkestada ravi Piqrayga. Alustada või tõhustada sobivat diabeediravi ^{2,3} (manustada intravenoosset vedelikravi ja kaaluda muud sobivat ravi [nt elektrolüütide tasakaalu häirete/ ketoatsidoosi/ hüperosmolaarsete häirete korral]), kontrollida uuesti 24 tunni jooksul ja vastavalt kliinilisele vajadusele. Kui FG väheneb väärtusteni ≤500 mg/dl või ≤27,8 mmol/l, siis järgida FG väärtusega seotud spetsiifilisi soovitusi <500 mg/dl taseme puhul. Kui 24 tunni möödudes leiab kinnitust FG tase >500 mg/dl või >27,8 mmol/l, lõpetada alaliselt ravi Piqrayga.
¹	Paastuglükoosi tase näitab hüperglükeemia raskusastet vastavalt CTCAE versioonile 4.03 CTCAE (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) = kõrvaltoimete üldised terminoloogilised kriteeriumid.
²	Alustada ravi sobivate diabeedivastaste ravimitega, nagu metformiin, SGLT2 inhibiitorid või insuliini vabanemise stimulaatorid (tiasolidiindioonid või dipeptidüülpeptidaas-4 inhibiitorid) ning järgida vastavas ravimi omaduste kokkuvõttes toodud annustamise ja annuse tiitrimise soovitusi, kaasa arvatud kohalikke diabeedi ravijuhendeid. III faasi kliinilises uuringus soovitati metformiini kasutamist järgmiselt: alustada metformiini kasutamist annuses 500 mg üks kord ööpäevas; vastavalt taluvusele võib metformiini annust suurendada 500 mg-ni kaks korda ööpäevas, millele järgneb 500 mg manustamine hommikusöögi ja 1000 mg manustamine õhtusöögi ajal ning sellele võib vajaduse korral järgneda täiendav annuse suurendamine 1000 mg-ni kaks korda ööpäevas (vt lõik 4.4).
³	Nagu III faasi kliinilises uuringus soovitatud, võib insuliini kasutada 1...2 päeva jooksul kuni hüperglükeemia taandumiseni. Samas ei pruugi see olla vajalik enamike alpelisiibist tingitud hüperglükeemia juhtude puhul, arvestades alpelisiibi lühikest poolväärtusaega ning eeldust, et veresuhkru tase normaliseerub pärast Piqrayga ravi katkestamist.

On leitud, et alpelisiibiga ravi saavatel patsientidel on hüperglükeemia riskifaktorid diabeet ja diabeedieelne seisund ravi alguses, KMI ≥30 ravi alguses ja vanus ≥75 aastat ravi alguses. Need riskifaktorid esinesid 74,7%-l ükskõik missuguse raskusastme hüperglükeemiaga patsientidel ja 86,2%-l 3. kuni 4. raskusastme hüperglükeemiaga patsientidel (vt lõik 4.4).

Lööve

Piqrayga ravi alustamise ajal võib kaaluda suukaudsete antihistamiinide profülaktilist manustamist. Lisaks on antihistamiinide manustamine soovitatav lööbe sümptomite raviks.

Esimeste lööbenähtude ilmnemisel tuleb alustada toopilist kortikosteroidravi ning mõõduka kuni raske lööbe korral kaaluda süsteemsete kortikosteroidide kasutamist. Lööbe raskusastme põhjal võib vajalikuks osutuda Piqray annuse vähendamine, ravi katkestamine või lõpetamine, nagu on kirjeldatud tabelis 3 (vt lõik 4.8).

Tabel 3 Annuse muutmine ja tegevuskava lööbe korral

Raskusaste¹	Soovitus
Kõik raskusastmed	Alati tuleb kaaluda konsulteerimist dermatoloogiga.
Raskusaste 1 (ägedad nahanähud haaravad <10% kehapinnast [body surface area, BSA])	Piqray annuse kohandamine ei ole vajalik. Alustada toopilist kortikosteroidravi. Kaaluda suukaudse antihistamiinravi lisamist sümptomite ohjamiseks. Kui lööve ei taandu sobiva raviga 28 päeva jooksul, lisada madalas annuses süsteemne kortikosteroid.
Raskusaste 2 (ägedad nahanähud haaravad 10...30% BSA-st)	Piqray annuse kohandamine ei ole vajalik. Alustada või tõhustada toopilist kortikosteroidravi ja suukaudset antihistamiinravi. Kaaluda väikeses annuses süsteemset kortikosteroidravi. Kui lööve taandub raskusastmeni ≤1 10 päeva jooksul, võib süsteemse kortikosteroidravi katkestada.
Raskusaste 3 (nt ravile allumatu raskekujuline lööve) (ägedad nahanähud haaravad >30% BSA-st)	Katkestada ravi Piqrayga, kuni lööve on taandunud raskusastmeni ≤1. Alustada või tõhustada toopilist/süsteemset kortikosteroid- ja antihistamiinravi. Kui lööve on taandunud raskusastmeni ≤1, alustada Piqray ravi uuesti, vähendades annust ühe taseme võrra.
Raskusaste 4 (nt rasked bulloossed, villilised või eksfoliatiivsed nahahaigused) (ulatuslik superinfektsioon, mis haarab mis tahes % BSA-st ja mille puhul on näidustatud intravenoosne antibiootikumravi; eluohtlikud tagajärjed)	Lõpetada alaliselt ravi Piqrayga.

¹ Raskusaste vastavalt CTCAE versioonile 5.0

Tabel 4 Annuse muutmine ja tegevuskava kõhulahtisuse või koliidi korral

Raskusaste ¹	Soovitus
Raskusaste 1	Piqray annuse kohandamine ei ole vajalik. Alustada sobivat ravi ja jälgida vastavalt kliinilisele vajadusele.
Raskusaste 2 ²	Katkestada ravi Piqrayga. Alustada või tõhustada sobivat ravi ja jälgida vastavalt kliinilisele vajadusele. Kui kõhulahtisus või koliit on taandunud raskusastmeni ≤ 1 , alustada uuesti Piqray sama annusetaseme manustamist. Kui kõhulahtisus või koliit tekib teist korda raskusastmel ≥ 2 , katkestada ravi Piqrayga, kuni kõrvaltoime on taandunud raskusastmeni ≤ 1 , seejärel alustada uuesti Piqray manustamist ühe taseme võtta väiksema annusega.
Raskusaste 3 ^{2,3}	Katkestada ravi Piqrayga. Alustada või tõhustada sobivat ravi ja jälgida vastavalt kliinilisele vajadusele. Kui kõhulahtisus või koliit on taandunud raskusastmeni ≤ 1 , alustada uuesti Piqray manustamist ühe taseme võtta väiksema annusega.
Raskusaste 4 ^{2,3}	Lõpetada alaliselt ravi Piqrayga.
¹	Raskusaste vastavalt CTCAE versioonile 5.0.
²	Raskusastme ≥ 2 korral kaaluda täiendavat ravi, näiteks steroidid.
³	Lisaks tuleb kasutada standardravi, sh jälgida elektrolüütide taset, manustada oksendamise ja kõhulahtisuse vastaseid ravimeid ja/või vedelikravi ja eletrolüütide preparaate vastavalt kliinilisele näidustusele.

Muud kõrvaltoimed

Tabel 5 Annuse muutmine ja tegevuskava muude kõrvaltoimete korral (välja arvatud hüperglükeemia, lööve ja kõhulahtisus või koliit)

Raskusaste	Soovitus
Raskusaste 1 või 2	Piqray annuse kohandamine ei ole vajalik. Alustada sobivat ravi ja jälgida vastavalt kliinilisele vajadusele ^{2,3} .
Raskusaste 3	Katkestada ravi Piqrayga, kuni kõrvaltoime on taandunud raskusastmeni ≤ 1 , seejärel alustada uuesti Piqray manustamist ühe taseme võrra väiksema annusega ² .
Raskusaste 4	Lõpetada alaliselt ravi Piqrayga ³ .
¹	Raskusaste vastavalt CTCAE versioonile 5.0
²	2. ja 3. raskusastme pankreatiidi korral katkestada Piqray manustamine, kuni kõrvaltoime on taandunud raskusastmeni ≤ 1 ja taasalustada ravi ühe taseme võrra väiksema annusega. Lubatud on ainult üks annuse vähendamine. Kui kõrvaltoime kordub, tuleb ravi Piqrayga alaliselt lõpetada.
³	2. raskusastme üldbilirubiini taseme suurenemise korral katkestada Piqray manustamine, kuni kõrvaltoime on taandunud raskusastmeni ≤ 1 ja taasalustada ravi eelnevalt kasutatud annusega, kui kõrvaltoime taandus ≤ 14 päevaga, või taasalustada ravi ühe taseme võrra väiksema annusega, kui kõrvaltoime taandus >14 päevaga.

Patsientide erirühmad

Eakad

65-aastastel või vanematel patsientidel ei ole vaja annustamisskeemi muuta (vt lõik 5.2). Andmed on piiratud ≥ 75 -aastastel ja eriti ≥ 85 -aastastel patsientidel.

Neerukahjustus

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal ei ole kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel vaja annust kohandada (vt lõik 5.2). Raske neerukahjustuse korral peab olema ettevaatlik, sest antud patsientide rühmas Piqray kasutamise kogemus puudub.

Maksakahjustus

Maksafunktsiooni häirega mittevähipatsientidel läbi viidud maksakahjustuse uuringu põhjal ei ole kerge, mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel (vastavalt Child-Pugh' klass A, B või C) vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Lapsed

Piqray ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 0...18 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Piqray on ette nähtud suukaudseks manustamiseks. Tabletid tuleb tervelt alla neelata. Neid ei tohi enne neelamist närida, purustada ega poolitada. Tablette, mis on katkised, mõranenud või muul viisil kahjustunud, ei tohi sisse võtta.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Fulvestrant

Andmete piiratud hulga tõttu eelnevalt fulvestranti kasutanud patsientidel (n=39, uuring CBYL719X2101) ei ole efektiivsust antud populatsioonis tõestatud (vt lõik 5.1).

Ülitundlikkus (sealhulgas anafülaktiline reaktsioon)

Piqrayga ravitud patsientidel on kirjeldatud raskeid ülitundlikkusreaktsioone (kaasa arvatud anafülaktilist reaktsiooni, anafülaktilist šokki ja angioödeemi), mille ilminguteks on (kuid mitte ainult) hingeldus, õhetus, lööve, palavik või tahhükardia (vt lõik 4.8). Patsientidel, kellel tekivad rasked ülitundlikkusreaktsioonid, tuleb ravi Piqrayga alaliselt lõpetada ja seda ei tohi uuesti alustada. Kohe tuleb alustada sobivat ravi.

Rasked nahareaktsioonid

Alpelisiibiga on kirjeldatud raskeid nahareaktsioone. III faasi kliinilises uuringus teatati Stevensi-Johnsoni sündroomi (SJS) ja multiformse erüteemi (*erythema multiforme*, EM) tekkest vastavalt ühel (0,4%) ja kolmel (1,1%) patsiendil. Turustamisjärgsel kasutamisel on teatatud ravimilööbest koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) (vt lõik 4.8).

Ravi Piqrayga ei tohi alustada patsientidel, kellel on anamneesis rasked nahareaktsioonid.

Patsiente tuleb teavitada raskete nahareaktsioonide nähtudest ja sümptomitest (nt prodroom palavikuga, gripitaolised sümptomid, limaskestakahjustused või progresseeruv nahalööve). Raskete nahareaktsioonide nähtude või sümptomite esinemise korral tuleb ravi Piqrayga katkestada, kuni reaktsiooni tekkepõhjus on kindlaks tehtud. Soovitav on dermatoloogi konsultatsioon.

Kui kinnitust leiab raske nahareaktsioon, tuleb ravi Piqrayga alaliselt lõpetada. Patsientidel, kellel on eelnevalt esinenud raskeid nahareaktsioone, ei tohi ravi Piqrayga uuesti alustada. Kui raske nahareaktsioon kinnitust ei leia, võib olla vaja Piqray annust vähendada, ravi katkestada või lõpetada, nagu on kirjeldatud tabelis 3 (vt lõik 4.2).

Hüperglükeemia

Piqrayga ravitud patsientidel on täheldatud mõnel juhul hüperglükeemilise hüperosmolaarse mitteketootilise sündroomiga (*hyperglycaemic hyperosmolar nonketotic syndrome*, HHNKS) või ketoatsidoosiga seotud raske hüperglükeemia teket. Turuletulekujärgselt on teatatud mõnest surmlõppega ketoatsidoosi juhust.

III faasi kliinilises uuringus esines hüperglükeemiat sagedamini patsientidel, kellel oli diabeet (0 patsienti 12-st [0%] 1. kuni 2. raskusastmega ja 10 patsienti 12-st [83,3%] 3. kuni 4. raskusastmega), diabeedieelne seisund (42 patsienti 159-st [26,4%] 1. kuni 2. raskusastmega ja 77 patsienti 159-st [48,4%] 3. kuni 4. raskusastmega), skriiningu ajal KMI ≥ 30 (13 patsienti 74-st [17,6%] 1. kuni 2. raskusastmega ja 38 patsienti 74-st [51,4%] 3. kuni 4. raskusastmega) või kes olid üle 75 aasta vanused (6 patsienti 34-st [17,6%] 1. kuni 2. raskusastmega ja 19 patsienti 34-st [55,9%] 3. kuni 4. raskusastmega).

Kuna hüperglükeemia võib ravi alustamise järgselt tekkida kiiresti, on soovitatav veresuhkruisisaldust ise sageli jälgida esimese 4 nädala ja eriti esimese 2 nädala jooksul, vastavalt kliinilisele vajadusele. Tabelis 6 on toodud spetsiaalne skeem paastuglükooosi sisalduse jälgimiseks.

III faasi kliinilises uuringus tõhustasid diabeedi anamneesiga patsiendid Piqray kasutamise ajal diabeediravi.

Kõiki patsiente tuleb nõustada eluviisi muutmise suhtes, mis võib vähendada hüperglükeemia teket (nt toitumispiirangud ja füüsiline aktiivsus).

Tabel 6 Paastuglükooosi sisalduse jälgimise skeem

	Soovitatav paastuglükooosi sisalduse ja HbA1c taseme jälgimise skeem kõigil Piqrayga ravi saavatel patsientidel	Soovitatav paastuglükooosi sisalduse ja HbA1c taseme jälgimise skeem Piqrayga ravi saavatel diabeediga, diabeedieelses seisundis patsientidel, või patsientidel, kelle KMI ≥ 30 või vanus ≥ 75 aastat.
Skriiningu ajal, enne Piqrayga ravi alustamist	Määrata FPG ja HbA1c sisaldust ning tagada optimaalne veresuhkru tase (vt tabel 2).	
Pärast Piqrayga ravi alustamist	Jälgida paastuglükooosi taset 1., 2., 4., 6. ja 8. nädalal pärast ravi alustamist ja edaspidi üks kord kuus.	
	Jälgida/jälgida endal regulaarselt paastuglükooosi sisaldust, sagedamini esimesel 4 nädalal ja eriti esimesel 2 ravinädalal, vastavalt tervishoiutöötaja juhisteile*.	Jälgida/jälgida endal paastuglükooosi sisaldust igapäevaselt esimese 2 ravinädala jooksul. Seejärel jätkata paastuglükooosi sisalduse jälgimist nii sageli kui vajalik, et hüperglükeemiat kontrolli all hoida vastavalt tervishoiutöötaja juhisteile*.
	HbA1c taset tuleb määrata pärast 4 ravinädalat ja seejärel iga 3 kuu järel.	
Kui hüperglükeemia tekib pärast Piqrayga ravi alustamist	Jälgida regulaarselt paastuglükooosi sisaldust vastavalt kohalikele ravijuhenditele ja vähemalt kuni paastuglükooosi sisalduse normaliseerumiseni.	
	Diabeediravi ajal jätkata paastuglükooosi sisalduse jälgimist vähemalt üks kord nädalas 8 nädala jooksul, millele järgneb jälgimine iga 2 nädala järel ja jälgida paastuglükooosi sisalduse taset vastavalt hüperglükeemia ravi kogemusega tervishoiutöötaja juhisteile.	
* Kogu glükooosisisalduse jälgimine peab toimuma arsti äranägemise järgi vastavalt kliinilisele näidustusele.		

Patsiente tuleb teavitada hüperglükeemia nähtudest ja sümptomitest (nt ülemäärane janu, tavalisest sagedasem urineerimine või suurem uriinikogus, söögiisu suurenemine koos kehakaalu langusega).

190 hüperglükeemiaga patsiendist raviti 87,4% (166/190) diabeedivastase ravimiga ja 75,8%-l (144/190) teatati metformiini kasutamisest kas ainsa ravimina või kombinatsioonis teise diabeedivastase ravimiga (nt insuliin, dipeptidüülpeptidaas-4 (DPP) inhibiitoritega, SGLT2 inhibiitoritega ja sulfonüüluureatega).

154 patsiendil kasutati samaaegset suukaudset diabeedivastast ravi. Nendest 154 patsiendist lõpetas ravi uuringuravimiga hüperglükeemia tõttu 17 patsienti (11,0%). Samaaegset ravi insuliiniga sai 54 patsienti; neist 13 patsienti (24,1%) katkestas ravi uuringuravimiga hüperglükeemia tõttu.

162 patsiendist, kellel oli ≥ 2 . raskusastme hüperglükeemia, taandusid sümptomid vähemalt 1 astme võrra 155 patsiendil, mediaanaeg alates esimesest juhust paranemiseni oli 8 päeva (95% CI: 8...10 päeva).

Kõrgenenud FPG tasemega patsientidest, kes jätkasid pärast Piqrayga ravi lõpetamist ravi fulvestrandiga (n=58), langesid 98,3%-l (n=57) FPG väärtused tagasi algtasemeni.

Piqray ohutus 1. tüüpi ja ravimata 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel ei ole kindlaks tehtud, sest need patsiendid jäeti välja III faasi kliinilisest uuringust. Uuringusse kaasati 2. tüüpi suhkurtõve anamneesiga patsiendid. Suhkurtõve anamneesiga patsiendid võivad vajada tõhustatud diabeediravi ja neid tuleb hoolega jälgida.

Hüperglükeemia raskuse põhjal võib vajalikuks osutuda Piqray annuse vähendamine, ravi katkestamine või lõpetamine, nagu on kirjeldatud tabelis 2 (vt lõik 4.2).

Pneumoniit

Kliinilistes uuringutes Piqrayga ravitud patsientidel on kirjeldatud pneumoniidi, sealhulgas pneumoniidi/äge interstitsiaalse kopsuhaiguse raskeid juhte. Patsiente tuleb juhendada, et nad teataksid kohe igasugustest uutest või süvenevatest respiratoorsetest sümptomitest. Uute või süvenevate respiratoorsete sümptomitega patsientidel, kellel kahtlustatakse pneumoniidi teket, tuleb ravi Piqrayga kohe lõpetada ja uurida patsienti pneumoniidi suhtes. Mitteinfektsioosse pneumoniidi diagnoosi tuleb kaaluda patsientidel, kellel esinevad mittespetsiifilised respiratoorsed nähud ja sümptomid, nagu hüpoksia, köha, hingeldus või radioloogilisel uuringul interstitsiaalsed infiltraadid ning kellel on sobivate uuringutega välistatud infektsioossed, neoplastilised ja muud põhjused. Kõigil kinnitatud pneumoniidi diagnoosiga patsientidel tuleb ravi Piqrayga alaliselt lõpetada.

Kõhulahtisus või koliit

Patsiente tuleb jälgida kõhulahtisuse ja teiste koliidi sümptomite, nagu kõhuvalu ja väljaheites sisalduva lima ja vere, suhtes.

Ravi ajal Piqrayga on teatatud raskest kõhulahtisusest ja kliinilistest tagajärgedest, nagu dehüdratsioon ja äge neerukahjustus, mis said lahendatud sobiva sekkumisraviga. 59,5% patsientidest (n=169) koges ravi ajal Piqrayga kõhulahtisust. 3. raskusastme kõhulahtisus esines 7% (n=20) patsientidest, kusjuures 4. raskusastme juhtudest ei teavitatud. 2. või 3. raskusastme kõhulahtisusega (n=76) patsientide seas oli mediaanaeg tekkeni 50 päeva (vahemik: 1 kuni 954 päeva).

Piqray annuse vähendamist vajab 5,6% patsientidest ja 2,8% patsientidest katkestas ravi Piqrayga kõhulahtisuse tõttu. 169 patsiendist, kellel esines kõhulahtisus, vajab sümptomite ohjamiseks ravi kõhulahtisuse vastaste ravimitega (nt loperamiid) 64,5% (109/169).

Vastavalt kõhulahtisuse või koliidi raskusastmele, võib olla vajalik ravi Piqrayga ajutiselt katkestada, annust vähendada või lõpetada, nagu on toodud tabelis 4 (vt lõik 4.2).

Patsiente tuleb nõustada, et nad alustaksid kõhulahtisuse vastase raviga, suurendaksid suukaudsete vedelike tarbimist ja teavitaksid oma arsti, kui kõhulahtisus või teised koliidi sümptomid tekivad ravi ajal Piqrayga. Koliidi korral tuleb kaaluda täiendavat ravi, näiteks steroide, vastavalt kliinilisele näidustusele.

Lõualuu osteonekroos

Ettevaatust tuleb rakendada, kui Piqrayd manustatakse samaaegselt või järjestikku bisfosfonaatide või RANK ligandi inhibiitoritega (nt denosumab). Ravi Piqrayga ei tohi alustada patsientidel, kellel on lõualuu osteonekrootiline protsess eelnevalt või samaaegselt ravist bisfosfonaatide/denosumabiga. Patsientidel soovitatakse teatada kohe ükskõik millisesest uuest või halvenenud suusümptomist (nagu näiteks hammaste liikuvus, valu või turse, suuhaavandite aeglane paranemine või hammaste väljalangemine) ravi ajal Piqrayga.

Patsientidel, kellel tekib lõualuu osteonekroos, tuleb alustada standardraviga.

Sümptomaatiline vistseraalne haigus

Ravimi efektiivsust ja ohutust ei ole uuritud sümptomaatilise vistseraalse haigusega patsientidel.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes õhukese polümeerikattega tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimid, mille toimel võib suurenedalpelisiibi plasmakontsentratsioon

Rinnavähi resistentsusvalgu (breast cancer resistance protein, BCRP) inhibiitorid

In vitro on alpelisiib BCRP substraat. BCRP osaleb alpelisiibi hepatobiliaarses ekspordis ja intestinaalses sekretsioonis, seetõttu võib eliminatsiooni käigus toimuv BCRP inhibeerimine maksas ja sooles viia alpelisiibi süsteemse saadavuse suurenemiseni. Seetõttu on soovitatav ettevaatus ja jälgimine toksilisuse suhtes samaaegse ravi korral BCRP inhibiitoritega (nt eltrombopaaq, lapatiniib, pantoprasool).

Ravimid, mille toimel võib vähenedalpelisiibi plasmakontsentratsioon

Happesust vähendavad ained

H₂-retseptorite antagonistid ranitidiini manustamisel koos 300 mg alpelisiibi suukaudse üksikannusega vähenesid alpelisiibi biosaadavus ja üldine ekspositsioon vähesel määral. Madala rasva- ja kalorisaldusega (*low-fat low-calorie*, LFLC) eine juuresolekul vähenes ranitidiini toimel AUC_{inf} keskmiselt 21% ja C_{max} 36%. Toidu puudumisel oli toime rohkem väljendunud, kus ranitidiini toimel vähenes AUC_{inf} 30% ja C_{max} 51% võrreldes tühja kõhu seisundiga ilma ranitidiini samaaegse manustamiseta. Populatsiooni farmakokineetiline analüüs ei näidanud happesust vähendavate ainete, sealhulgas prootonpumba inhibiitorite, H₂-retseptori antagonistide ja antatsiidide samaaegse manustamise olulist mõju alpelisiibi farmakokineetikale. Seetõttu võib alpelisiibi manustada koos happesust vähendavate ainetega, tingimusel, et alpelisiibi võetakse kohe pärast söömist (vt lõik 4.2).

CYP3A4 indutseerijad

600 mg rifampitsiini (tugev CYP3A4 indutseerija) manustamisel üks kord ööpäevas 7 päeva jooksul, millele järgnes manustamine koos 300 mg alpelisiibi suukaudse üksikannusega 8. päeval, vähenes tervetel täiskasvanutel (n=25) alpelisiibi C_{max} 38% ja AUC 57%. 600 mg rifampitsiini manustamisel üks kord ööpäevas 15 päeva jooksul koos 300 mg alpelisiibiga üks kord ööpäevas alates 8. kuni 15. päevani vähenes alpelisiibi C_{max} 59% ja AUC 74%.

Manustades koos tugeva CYP3A4 indutseerijaga väheneb alpelisiibi AUC, mis võib vähendada alpelisiibi efektiivsust. Tuleb vältida alpelisiibi manustamist koos tugevate CYP3A4 indutseerijatega (nt apalutamiid, karbamasepiin, ensalutamiid, mitotaan, fenütoin, rifampitsiin, naistepuna) ja kaaluma alternatiivseid samaaegselt võetavaid ravimeid, millel ei ole või on minimaalne potentsiaal indutseerida CYP3A4.

Ravimid, mille plasmakontsentratsioon võib alpelisiibi toimel muutuda

CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ja CYP2B6 substraadid

Piqray manustamisel koos CYP3A4 substraatidega (nt everoliimus, midasolaam), CYP2C8 substraatidega (nt repagliniid), CYP2C9 substraatidega (nt varfariin), CYP2C19 substraatidega (nt omeprasool) ei ole vaja annust kohandada. Piqray manustamisel koos CYP26B substraatidega ei täheldatud olulisi muutusi ekspositsioonis, kuid piiratud andmete tõttu peab olema ettevaatlik (vt lõik 5.2).

Ravimite koostoimete uuringus kinnitas alpelisiibi manustamine koos tundliku CYP3A4 substraadi everoliimusega, et alpelisiibi ja CYP3A4 substraatide vahel kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid ei esine (AUC suurenemine 11,2%). Alpelisiibi annuste 250...300 mg puhul ei täheldatud everoliimuse ekspositsiooni muutust.

Tervetel isikutel suurendas alpelisiibi manustamine koos CYP2C9 substraadiga (S-varfariin) S-varfariini ekspositsioon AUC_{inf} ja C_{max} puhul vastavalt 34% ja 19%, võrreldes ainult S-varfariini manustamisega, mis näitab, et alpelisiib on nõrk CYP2C9 inhibiitor.

Ained, mis on transporterite substraadid

In vitro hindamised näitasid, et alpelisiib (ja/või selle metaboliit BZG791) võib inhibeerida OAT3 ravimitransportereid ja seedekulgla BCRP ja P-gp. Piqrayd tuleb kasutada ettevaatusega koos selliste transporterite tundlike substraatidega, millel on kitsas terapeutiline indeks, kuna Piqray võib suurendada nende substraatide süsteemset ekspositsiooni.

Hormonaalsed kontratseptiivid

Alpelisiibi ja hormonaalsete kontratseptiivide vahelisi koostoimeid hindavaid kliinilisi uuringuid ei ole läbi viidud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Piqray on näidustatud meestel ja postmenopausis naistel. Seda ei tohi kasutada naised, kes on või võivad olla rasedad või imetavad (vt lõik 4.1).

Rasestumisvõimelised naised/kontratseptsioon meestel ja naistel

Rasestumisvõimelisi naisi tuleb teavitada sellest, et loomkatsed ja toimemehhanism on näidanud, et alpelisiib võib kahjustada arenevat loodet. Embrüo/loote arengu uuringud rottide ja küülikutega on näidanud, et alpelisiibi suukaudne manustamine organogeneesi perioodil põhjustas embrüotoksilisust, fetotoksilisust ja teratogeensust (vt lõik 5.3).

Kui rasestumisvõimelised naised võtavad Piqrayd, peavad nad kasutama efektiivset kontratseptsiooni (nt topeltbarjääri meetodit) Piqray kasutamise ajal ja vähemalt 1 nädal pärast Piqrayga ravi lõpetamist.

Meessoost patsiendid, kelle seksuaalpartnerid on rasedad, võivad olla rasedad või rasestuda, peavad seksuaalvahekorra ajal kasutama kondoomi Piqrayga ravi ajal ja vähemalt 1 nädal pärast ravi lõpetamist.

Palun vt fulvestrandi ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.6.

Rasedus

Piqray ei ole näidustatud ega tohi kasutada naistel, kes on või võivad olla rasedad (vt lõik 4.1).

Alpelisiibi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Piqrayd ei ole soovitatav kasutada raseduse aja ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasestumisvõimelistel naistel tuleb enne Piqrayga ravi alustamist välistada võimalik rasedus.

Imetamine

Ei ole teada, kas alpelisiib eritub inimese või loomade piima.

Tõsiste kõrvaltoimete tekkeohu tõttu rinnapiima saaval imikul ei ole soovitatav ravi ajal ja vähemalt 1 nädal pärast Piqray viimast annust last rinnaga toita.

Fertiilsus

Puuduvad kliinilised andmed alpelisiibi toime kohta fertiilsusele. Korduvtoksilisuse ja fertiilsuse loomkatsete põhjal võib alpelisiib kahjustada meeste ja rasestumisvõimeliste naiste fertiilsust (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Piqray mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Patsiente tuleb teavitada, et nad oleksid autojuhtimisel või masinate käsitsemisel ettevaatlikud juhul, kui neil esineb ravi ajal väsimust või ähmast nägemist (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Ohutusprofiil põhineb 284 patsiendi andmetel Piqray pluss fulvestrandi rühmas topeltpimedas platseebokontrolliga III faasi uuringus.

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed (teatamissagedus >20% kombineeritud mutatsiooniga ja mutatsioonita kohordis) olid plasma glükoosisisalduse suurenemine (79,2%), kreatiniinisalduse suurenemine (67,6%), kõhulahtisus (59,5%), gamma-glutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine (53,2%), lööve (51,8%), lümfotsüütide arvu vähenemine (55,3%), iiveldus (46,8%),alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (44,0%), aneemia (44,0%), väsimus (43,3%), lipaasisalduse suurenemine (42,6%), söögiisu vähenemine (35,9%), stomatiit (30,3%), oksendamine (28,5%), kaalulangus (27,8%), hüpokaltseemia (27,8%), plasma glükoosisisalduse vähenemine (26,8%), aktiveeritud partsiaalse tromboplastiini aja (aPTT) pikenemine (22,2%) ja alopeetsia (20,4%).

Kõige sagedasemad 3. või 4. raskusastme kõrvaltoimed (teatamissagedus \geq 2%) olid plasma glükoosisisalduse suurenemine (39,1%), lööve (19,4%), gamma-glutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine (12,0%), lümfotsüütide arvu vähenemine (9,2%), kõhulahtisus (7,0%), lipaasisalduse suurenemine (7,0%), hüpokaleemia (6,3%), väsimus (5,6%), kaalulangus (5,3%), aneemia (4,9%), hüpertensioon (4,6%),alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (4,2%), iiveldus (2,8%), kreatiniinisalduse suurenemine (2,8%), stomatiit (2,5%), hüpokaltseemia (2,1%) ja limaskestapõletik (2,1%).

Kõige sagedasemad ravi lõpetamiseni viinud kõrvaltoimed olid hüperglükeemia (6,3%), lööve (4,2%), kõhulahtisus (2,8%) ja väsimus (2,5%).

Kõrvaltoimete tabel

III faasi kliinilises uuringus ja turustamisjärgselt täheldatud kõrvaltoimed (tabel 7) on loetletud MedDRA organsüsteemi klassi järgi. Iga organsüsteemi klassi puhul on kõrvaltoimed järjestatud esinemissageduse järgi, kus kõige sagedasemad kõrvaltoimed on loetletud esimesena. Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Lisaks põhineb iga kõrvaltoime vastav esinemissageduse kategooria järgmisel konventsioonil: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 7 III faasi kliinilises uuringus ja turustamisjärgselt täheldatud kõrvaltoimed

Kõrvaltoime	Kõik raskusastmed (%)		3. või 4. raskusaste (%)
Infektsioonid ja infestatsioonid			
Kusetee infektsioon ¹	Väga sage	29 (10,2)	2 (0,7)*
Vere ja lümfisüsteemi häired			
Aneemia	Väga sage	125 (44,0)	14 (4,9)*
Lümfotsüütide arvu vähenemine	Väga sage	157 (55,3)	26 (9,2)
Trombotsüütide arvu vähenemine	Väga sage	43 (15,1)	4 (1,4)*
Immuunsüsteemi häired			
Ülitundlikkus ²	Sage	11 (3,9)	2 (0,7)*
Ainevahetus- ja toitumishäired			
Plasma glükoosisalduse suurenemine	Väga sage	225 (79,2)	111 (39,1)
Plasma glükoosisalduse vähenemine	Väga sage	76 (26,8)	1 (0,4)
Söögiisu vähenemine	Väga sage	102 (35,9)	2 (0,7)*
Hüpokaleemia	Väga sage	42 (14,8)	18 (6,3)
Hüpokaltseemia	Väga sage	79 (27,8)	6 (2,1)
Magneesiumisisalduse vähenemine	Väga sage	34 (12,0)	1 (0,4)
Dehüdratsioon	Sage	10 (3,5)	1 (0,4)*
Ketoatsidoos ³	Aeg-ajalt	2 (0,7)	2 (0,7)
Hüperglükeemiline hüperosmolaarne mitteketootiline sündroom [#]	Teadmata	Teadmata	Teadmata
Psühhiaatrilised häired			
Unetus	Sage	22 (7,7)	
Närvisüsteemi häired			
Peavalu	Väga sage	55 (19,4)	2 (0,7)*
Düsgeusia ⁴	Väga sage	44 (15,5)	1 (0,4)*
Silma kahjustused			
Ähmane nägemine	Sage	15 (5,3)	1 (0,4)*
Kuivsilmsus	Sage	10 (3,5)	
Vaskulaarsed häired			
Hüpertensioon	Sage	27 (9,5)	13 (4,6)
Lümfödeem	Sage	16 (5,6)	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			
Pneumoniit ⁵	Sage	5 (1,8)	1 (0,4)*

Seedetrakti häired			
Kõhulahtisus	Väga sage	169 (59,5)	20 (7,0)*
Iiveldus	Väga sage	133 (46,8)	8 (2,8)*
Stomatiit ⁶	Väga sage	86 (30,3)	7 (2,5)*
Oksendamise	Väga sage	81 (28,5)	2 (0,7)*
Kõhuvalu	Väga sage	50 (17,6)	4 (1,4)*
Düspepsia	Väga sage	33 (11,6)	
Hambavalu	Sage	13 (4,6)	1 (0,4)*
Gingiviit	Sage	11 (3,9)	1 (0,4)*
Igemevalu	Sage	8 (2,8)	
Keeliit	Sage	9 (3,2)	
Pankreatiit	Aeg-ajalt	1 (0,4)	1 (0,4)
Koliit [#]	Teadmata	Teadmata	Teadmata
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			
Lööve ⁷	Väga sage	147 (51,8)	55 (19,4)*
Alopeetsia	Väga sage	58 (20,4)	
Sügelus	Väga sage	53 (18,7)	2 (0,7)*
Naha kuivus ⁸	Väga sage	53 (18,7)	1 (0,4)*
Erüteem ⁹	Sage	18 (6,3)	2 (0,7)*
Dermatiit ¹⁰	Sage	10 (3,5)	2 (0,7)*
Palmoplantaarne erütrodüsesteesia sündroom	Sage	5 (1,8)	
Multiformne erüteem	Sage	3 (1,1)	2 (0,7)*
Stevensi-Johnsoni sündroom	Aeg-ajalt	1 (0,4)	1 (0,4)*
Ravimilööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS) [#]	Teadmata	Teadmata	Teadmata
Angioödeem [#]	Teadmata	Teadmata	Teadmata
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused			
Lihasspasmid	Sage	22 (7,7)	
Müalgia	Sage	19 (6,7)	1 (0,4)*
Lõualuu osteonekroos	Sage	16 (5,6)	5 (1,8)*
Neerude ja kuseteede häired			
Äge neerukahjustus	Sage	16 (5,6)	5 (1,8)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			
Väsimus ¹¹	Väga sage	123 (43,3)	16 (5,6)*
Limaskestapõletik	Väga sage	56 (19,7)	6 (2,1)*
Perifeersed tursed	Väga sage	47 (16,5)	
Palavik	Väga sage	45 (15,8)	2 (0,7)
Limaskestade kuivus ¹²	Väga sage	36 (12,7)	1 (0,4)
Ödeem ¹³	Sage	18 (6,3)	

Uuringud			
Kehakaalu langus	Väga sage	79 (27,8)	15 (5,3)*
Vere kreatiniinisalduse suurenemine	Väga sage	192 (67,6)	8 (2,8)*
Gamma-glutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine	Väga sage	151 (53,2)	34 (12,0)
Alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	Väga sage	125 (44,0)	12 (4,2)*
Lipaasisalduse suurenemine	Väga sage	121 (42,6)	20 (7,0)
Aktiveeritud partsiaalse tromboplastiini aja (aPTT) pikenemine	Väga sage	63 (22,2)	2 (0,7)
Albumiinisalduse vähenemine	Väga sage	41 (14,4)	1 (0,4)
Glükohemoglobiini sisalduse suurenemine	Sage	8 (2,8)	0
* 4. raskusastme kõrvaltoimeid ei täheldatud			
# Turustamisjärgselt teatatud kõrvaltoimed. Need saadi spontaansete teatistena, mille kohta ei ole alati võimalik esitada usaldusväärset esinemissagedust või luua põhjuslikku sidet ravimi kasutamisega.			
1 Kuseteede infektsioon: hõlmab ka ühte urosepsise juhtu			
2 Ülitundlikkus: siia kuulub ka allergiline dermatiit			
3 Ketoatsidoos: siia kuulub ka diabeetiline ketoatsidoos (vt lõik 4.4)			
4 Düspeesia: siia kuuluvad ka ageusia, hüpoageusia			
5 Pnevmoniiit: siia kuulub ka interstitsiaalne kopsuhaigus			
6 Stomatiit: siia kuuluvad ka aftoosne haavand ja suuhaavand			
7 Lööve: siia kuuluvad ka makulopapuloosne lööve, makuloosne lööve, generaliseerunud lööve, papuloosne lööve, sügelev lööve			
8 Naha kuivus: siia kuuluvad ka nahalõhed, kseroos, kseroderma			
9 Erüteem: siia kuulub ka generaliseerunud erüteem			
10 Dermatiit: siia kuulub ka akneformne dermatiit			
11 Väsimus: siia kuulub ka asteenia			
12 Limaskestade kuivus: siia kuuluvad ka suukuivus, vulvovaginaalne kuivus			
13 Ödeem: siia kuuluvad ka näo turse, näo ödeem, silmalau ödeem			

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Hüperglükeemia

Hüperglükeemia (FPG >160 mg/dl) tekkest teatati 190 patsiendil (66,9%); 2. raskusastme (FPG 160...250 mg/dl), 3. raskusastme (FPG >250...500 mg/dl) ja 4. raskusastme (FPG >500 mg/dl) juhtudest teatati vastavalt 16,2%-l, 33,8%-l ja 4,6%-l patsientidest.

Ravieelsete FPG ja HbA1c väärtuste põhjal loeti 56% patsientidest diabeedieelses seisundis olevateks (FPG >100...126 mg/dl [5,6...6,9 mmol/l] ja/või HbA1c 5,7...6,4%) ja 4,2% diabeetikuteks (FPG ≥126 mg/dl [≥7,0 mmol/l] ja/või HbA1c ≥6,5%). 74,8%-l patsientidest, kes olid enne ravi diabeedieelses seisundis, tekkis alpelisiibiga ravi ajal hüperglükeemia (mis tahes raskusaste). Kõigi patsientide seas, kellel esines ≥2. raskusastme hüperglükeemia (FPG ≥160 mg/dl), oli mediaanaeg esmakordse tekkeni 15 päeva (vahemik: 5 päeva kuni 900 päeva) (laboratoorsete leidude põhjal). ≥2. raskusastme hüperglükeemia kestuse mediaan oli 10 päeva (95% CI: 8...13 päeva). ≥2. raskusastme hüperglükeemiaga patsientidel oli paranemisele kulunud aja mediaan (vähemalt ühe raskusastme võrra alates esimesest juhtumist) 8 päeva (95% CI: 8 ...10 päeva). Kõigil patsientidel, kes jätkasid ravi fulvestrandiga pärast ravi katkestamist Piqrayga, langes FPG tase tagasi ravieelsele (normaalsele).

Hüperglükeemiat raviti diabeedivastaste ravimitega, vt lõik 4.4.

Lööve

Lööve (sealhulgas makulopapuloosne, makuloosne, generaliseerunud, papuloosne ja sügelev lööve, dermatiit ja akneformne dermatiit) tekkis 153 patsiendil (53,9%). Lööve oli valdavalt kerge või mõõdukas (1. või 2. raskusaste) ning allus ravile ja mõnel juhul võis lööbega kaasneda sügelus ja naha kuivus. 2. ja 3. raskusastme juhtumitest teatati vastavalt 13,7%-l ja 20,1%-l patsientidest, ja mediaanaeg lööbe esmakordse tekkeni oli 12 päeva (vahemik: 2 päeva kuni 220 päeva).

Patsientidel, kellele manustati profülaktiliselt lööbevastast ravi (sh antihistamiine), kirjeldati löövet harvem kui kogu uuringupopulatsioonis; 26,1% vs. 53,9% kõigi raskusastmete puhul, 11,4% vs. 20,1% 3. raskusastme puhul ja 3,4% vs. 4,2% Piqrayga ravi alalise lõpetamiseni viinud lööbe puhul. Seega võib Piqrayga ravi alustamise ajal alustada antihistamiinide profülaktilist manustamist.

Seedetrakti toksilisus (iiveldus, kõhulahtisus, oksendamise)

Kõhulahtisuse, iivelduse ja oksendamise tekkest teatati vastavalt 59,5%-l, 46,8%-l ja 28,5%-l patsientidest (vt tabel 7).

2. ja 3. raskusastme kõhulahtisuse juhtudest teatati vastavalt 19,7%-l ja 7,0%-l patsientidest, kusjuures mediaanaeg ≥ 2 . raskusastme kõhulahtisuse tekkeni oli 50 päeva (vahemik: 1 päeva kuni 954 päeva).

Piqrayga ravi ajal on kirjeldatud rasket kõhulahtisust ning selle tagajärjel tekkinud dehüdratsiooni ja ägedat neerukahjustust, mis taandus sobiva raviga (vt tabel 4). Sümptomite raviks sai antiemeetikume (nt ondansetrooni) ja kõhulahtisuse vastaseid ravimeid (nt loperamiidi) vastavalt 28 patsienti 153-st (17,6%) ja 109 patsienti 169-st (64,5%).

Lõualuu osteonekroos

Lõualuu osteonekroosi kirjeldati 5,6%-l patsientidest (16/284) Piqray plus fulvestrandi rühmas. Viisteist patsienti, kellel tekkis lõualuu osteonekroos, said samaaegselt bisfosfonaate (nt zoledronhape) või RANK ligandi inhibiitoreid (nt denosumab). Seetõttu ei saa Piqrayd ja bisfosfonaate või RANK ligandi inhibiitoreid saavatel patsientidel välistada suurenenud riski lõualuu osteonekroosi tekkeks.

Eakad

Alpeliisibi plus fulvestrandiga ravitud ≥ 65 -aastastel patsientidel oli 3...4. raskusastme hüperglükeemia esinemissagedus (45,3%) suurem kui alla 65-aastastel patsientidel (33,5%), kusjuures < 75 -aastastel patsientidel oli 3...4. raskusastme hüperglükeemia esinemissagedus 36% võrreldes 55,9%-ga ≥ 75 -aastastel patsientidel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Üleannustamisega seotud kõrvaltoimed on olnud kooskõlas Piqray ohutusprofiiliga ning nendeks on hüperglükeemia, iiveldus, astenia ja lööve.

Ravi

Kõigi üleannustamise juhtude puhul tuleb vajadusel kasutada sümptomaatilist ja üldtoetavat ravi. Piqrayl teadaolev antidoot puudub.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajakavastased ained, teised kasvajakavastased ained, ATC-kood: L01EM03

Toimemehhanism

Alpelisiib on α -spetsiifilise I klassi fosfatidüülinoositol-3-kinaasi (PI3K α) inhibiitor. Uue funktsiooni teket põhjustavad mutatsioonid PI3K katalüütilist α -alaühikut kodeerivas geenis (PIK3CA) viivad PI3K α ja AKT-signaaliülekanne aktiveerimisele, rakulise transformatsiooni ja kasvajakate tekkeni *in vitro* ja *in vivo* mudelites.

Rinnavähi rakuliinides inhibeeris alpelisiib PI3K allavoolu sihtmärkide, sealhulgas AKT fosforüülimist ning selle aktiivsus ilmnes PIK3CA mutatsiooniga rakuliinides.

In vivo inhibeeris alpelisiib PI3K/AKT signaaliülekanne rada ja vähendas tuumori kasvu ksenograafi mudelites, sealhulgas rinnavähi mudelites.

On näidatud, et PI3K inhibeerimine alpelisiib-ravi toimele kutsus esile östrogeenireseptorite (ER) transkriptsiooni suurenemise rinnavähi rakkudes. Alpelisiibi ja fulvestrandi kombinatsiooni kasutamisel suurenes kasvajakavastane toime mõlema monoterapiaga võrreldes ER-positiivse, PIK3CA mutatsiooniga rinnavähi rakuliinidest saadud ksenograafi mudelites.

PI3K/AKT signaaliülekanne rada on vastutav glükoosi homöostaasi eest ning hüperglükeemia on PI3K inhibeerimise oodatav kõrvaltoime.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Piqrayd hinnati peamises III faasi randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus, kus alpelisiibi kasutati kombinatsioonis fulvestrandiga HR+, HER2- levinud (lokaalselt-regionaalselt korduv või metastaatiline) rinnavähiga postmenopausis naistel ja meestel, kelle haigus oli progresseerunud või retsidiiveerunud aromataasi inhibiitorit sisaldava ravi (koos CDK4/6 kombinatsiooniga või ilma) ajal või pärast selle lõppu.

Kahte kohorti (üks PIK3CA mutatsiooniga ja teine ilma PIK3CA mutatsioonita rinnavähi kohort) kaasati kokku 572 patsienti. Patsiendid randomiseeriti vahekorras 1:1 saama kas 300 mg alpelisiibi pluss fulvestrandi või platseebot pluss fulvestrandi. Randomiseerimine stratifitseeriti kopsu- ja/või maksametastaaside olemasolu ning eelneva CDK4/6 inhibiitori(te)ga ravi järgi.

PIK3CA mutatsiooniga kohordis randomiseeriti 169 patsienti, kellel oli üks või enam PIK3CA mutatsiooni (C420R, E542K, E545A, E545D [ainult 1635G>T], E545G, E545K, Q546E, Q546R, H1047L, H1047R või H1047Y), saama alpelisiibi kombinatsioonis fulvestrandiga ja 172 patsienti platseebot kombinatsioonis fulvestrandiga. Selles kohordis olid 170 patsiendil (49,9%) maksa-/kopsu- ja metastaasid ja 20 patsienti (5,9%) olid saanud eelnevat ravi CDK4/6 inhibiitoriga.

Patsientide vanuse mediaan oli 63 aastat (vahemik: 25...92 aastat). 44,9% patsientidest olid 65-aastased või vanemad ja \leq 85-aastased. Uuringusse kaasati valge rassi esindajad (66,3%), asiadid (21,7%) ja mustanahalised ehk afroameeriklased (1,2%). Uuringus osales üks meessoost patsient, kes kaasati PIK3CA mutatsiooniga kohorti ning keda raviti alpelisiibi ja fulvestrandiga. 66,0% ja 33,4% uuritavate ECOG sooritusvõime skoor oli vastavalt 0 ja 1.

97,7% patsientidest olid saanud eelnevat endokriinravi. Endokriinravi oli viimane enne uuringuga liitumist kasutatud ravi 67,7%-l patsientidest. Kõige sagedamini kasutatud endokriinravimid olid letrosool ja anastrosool. Viimast uuringuga liitumise eelset endokriinravi kasutas 47,8% patsientidest terapeutilisel ja 51,9% adjuvantravi eesmärgil. Kokku 85,6%-l patsientidest leiti olevat endokriinresistentne haigus; esmast endokriinresistentsust (*de novo* resistentsus) täheldati 13,2%-l ja teisest endokriinresistentsust (retsidiiv/haiguse süvenemine pärast esmast ravivastust) 72,4%-l patsientidest.

Demograafilised andmed ja ravieelsed haigustunnused, ECOG sooritusvõime skoor, kasvajakoomus ja eelnev antineoplastiline ravi olid uuringurühmade vahel hästi tasakaalustatud.

Randomiseeritud ravi faasis manustati 300 mg alpelisiibi või platseebot suukaudselt üks kord ööpäevas pideva ravina. Fulvestranti manustati annuses 500 mg intramuskulaarselt 1. tsükli 1. ja 15. päeval ning seejärel 28-päevase tsükli 1. päeval ravifaasi jooksul (manustamine ± 3 päeva).

Patsientidel ei olnud lubatud vahetada platseebot alpelisiibi vastu uuringu jooksul ega pärast haiguse progresseerumist.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus (*progression-free survival*, PFS) RECIST v1.1 (ravivastuse hindamise kriteeriumid soliidtuumorite korral) alusel, mida uurija hindas PIK3CA mutatsiooniga patsientidel. PIK3CA mutatsiooniga patsientidel oli põhiline teine tulemusnäitaja üldine elulemus (*overall survival*, OS).

Muud teised tulemusnäitajad olid PFS ilma PIK3CA mutatsioonita patsientidel ja OS ilma PIK3CA mutatsioonita patsientidel.

Esmane efektiivsusanalüüs

Uuringu lõplikul PFSi analüüsil (andmekogumise lõpu kuupäevaga 12. juunil 2018) saavutati esmane tulemusnäitaja, näidates statistiliselt olulist PFSi paranemist uurija hinnangul PIK3CA mutatsiooniga kohordis alpelisiibi pluss fulvestranti saanud patsientidel võrreldes platseebot pluss fulvestranti saanud patsientidega; haiguse progresseerumise või surma risk vähenes hinnanguliselt 35% alpelisiibi ja fulvestrandi kombineeritud ravi kasuks (vt tabel 8).

Tabel 8 Uuringu C2301 esmane efektiivsusanalüüs – Efektiivsustulemuste kokkuvõte RECISTi põhjal (FAS, PIK3CA mutatsiooniga kohort). Andmete kogumine lõpetatud 12. juunil 2018.

	Piqray + fulvestrant (n=169)	Platseebo + fulvestrant (n=172)
Progressioonivaba elulemuse (PFS) mediaan (kuud, 95% CI)		
Uurija radioloogiline hinnang [#]		
PIK3CA mutatsiooniga kohort (N=341)	11,0 (7,5 kuni 14,5)	5,7 (3,7 kuni 7,4)
Riskitiheduste suhe (95% CI)	0,65 (0,50 kuni 0,85)	
p-väärtus ^a	0,00065	
Sõltumatu pimehindamise kogu hinnang ^{*#}		
PIK3CA mutatsiooniga kohort (N=173)	11,1 (7,3 kuni 16,8)	3,7 (2,1 kuni 5,6)
Riskitiheduste suhe (95% CI)	0,48 (0,32 kuni 0,71)	
p-väärtus	N/A	
CI = usaldusvahemik; N = patsientide arv; N/A = ei kohaldata		
^a p-väärtus on saadud ühepoolsest stratifitseeritud logaritmilisest astaktestist.		
[#] RECIST 1.1 põhjal		
* 50% valimipõhise auditi alusel		

PIK3CA mutatsiooniga kohordis näitasid PFS-i alarühma analüüsid randomiseerimise stratifikatsioonitegurite järgi uurija hinnangu põhjal üldiselt järjepidevat ravitoimet alpelisiibi rühma kasuks, hoolimata kopsu-/maksametastaaside olemasolust või puudumisest.

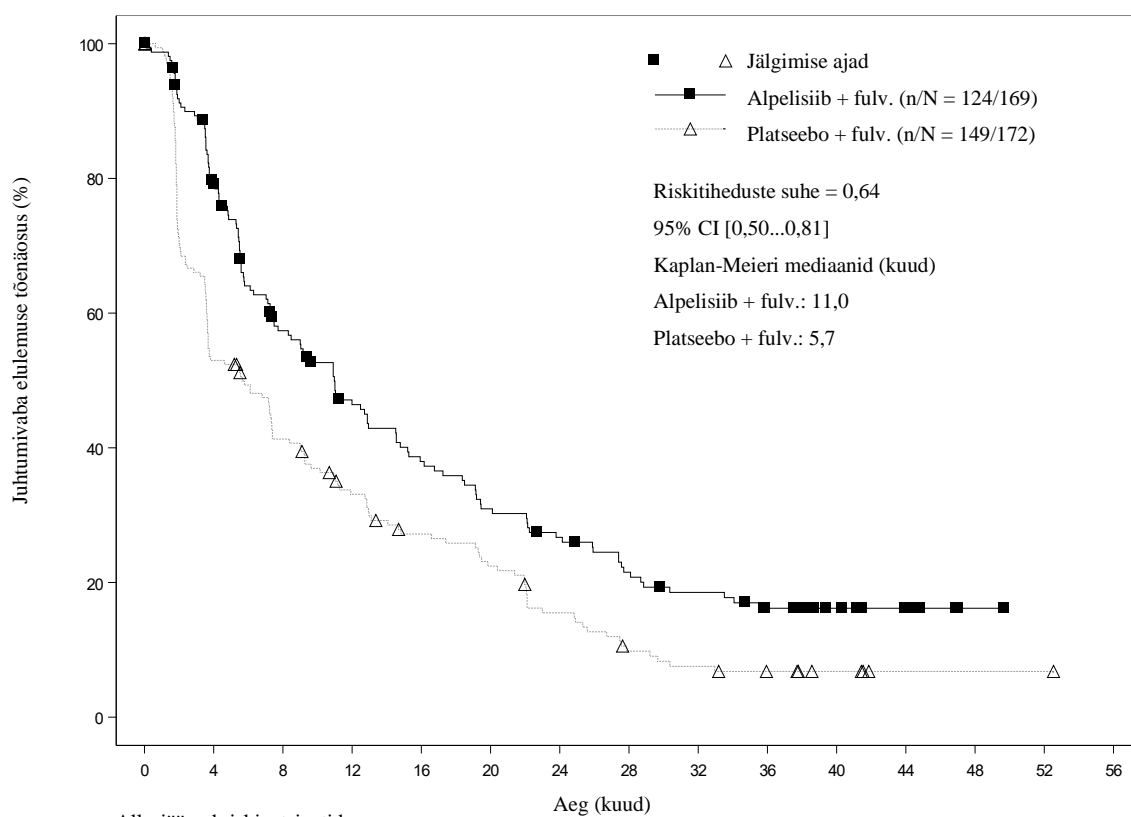
Eelnevalt CDK4/6 inhibiitorit kasutanud 20 patsiendi riskitiheduste suhe (HR) PFS suhtes oli 0,48 (95% CI: 0,17...1,36); PFS-i mediaan oli 1,8 kuud (95% CI: 1,7...3,6) platseebo pluss fulvestrandi rühmas ja 5,5 kuud (95% CI: 1,6...16,8) alpelisiibi pluss fulvestrandi rühmas.

PFS-i tulemused 12. juuni 2018 vaheandmete analüüsist endokriinresistentsete patsientide (HR=0,64; 95% CI: 0,49...0,85; n=292) ja endokriintundlike patsientide (HR=0,87; 95% CI: 0,35...2,17; n=39) alarühmas näitasid paremust alpelisiibi pluss fulvestrandi rühmas. PIK3CA mutatsiooniga endokriintundlike patsientide arv oli piiratud (n=39) ja neid tulemusi tuleb tõlgendada ettevaatusega.

Kasutades 12. juuni 2018 vaheandmeid, oli ravieelse mõõdetava haigusega patsientide üldine ravivastuse määr 35,7% (95% CI: 27,4...44,7) alpelisiibi pluss fulvestrandi rühmas ja 16,2% (95% CI: 10,4...23,5) platseebo pluss fulvestrandi rühmas.

Lõpliku OS analüüsi ajal (andmete kogumine lõpetatud 23. aprillil 2020) viidi läbi PFS andmete kirjeldav efektiivsuse järelanalüüs. Teatatud PFS kestuse mediaan oli ligikaudu 42 kuud alates randomiseerimisest kuni andmete kogumise lõpetamiseni ning PFS tulemused olid sarnased esmase PFS analüüsi tulemustega. Haiguse progresseerumise või surma risk vähenes hinnanguliselt 35% alpelisiibi ja fulvestrandi kombineeritud ravi kasuks (HR=0,64; 95% CI: 0,50...0,81) (joonis 1).

Joonis 1 Uuring C2301 – Progressioonivaba elulemuse Kaplan-Meieri kõverad kohaliku uurija hinnangu põhjal (FAS, PIK3CA mutatsiooniga kohort): kirjeldav kaasajastus andmete kogumise lõpetamisel 23. aprillil 2020

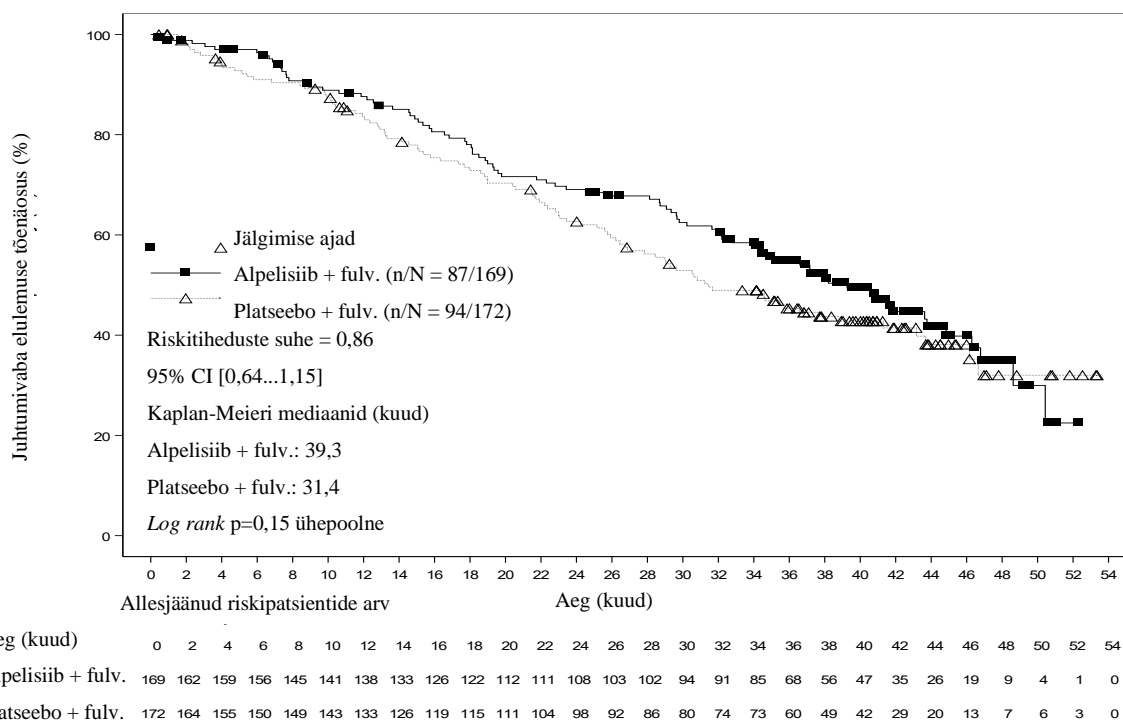


Aeg (kuud)	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56
Allesjäänud riskipatsientide arv															
Alpelisiib + fulv.	169	123	85	66	54	44	37	29	24	18	12	6	1	0	0
Platseebo + fulv.	172	89	67	51	40	33	22	13	10	7	4	1	1	1	0

Lõplik üldise elulemuse analüüs

Lõplikus üldis elulemuse analüüsis ei saavutanud uuring oma teisest tulemusnäitajat. Andmete kogumise lõpetamisel seisuga 23. aprill 2020 oli teatatud 87-st (51,5%) surmast alpelisiibi ja fulvestranti saanud patsientide rühmas ning 94-st (54,7%) surmast platseebot ja fulvestranti saanud patsientide rühmas. Riskitiheduste suhe (HR) oli 0,86 (95% CI: 0,64...1,15; p=0,15, ühepoolne) ning eelnevalt määratud O'Brieni-Flemingi efektiivsuspiiri $p \leq 0,0161$ ei ületatud. Üldise elulemuse mediaan oli 39,3 kuud (95% CI: 34,1...44,9) alpelisiibi ja fulvestranti saanud patsientide rühmas ning 31,4 kuud (95% CI: 26,8...41,3) platseebot ja fulvestranti saanud patsientide rühmas (joonis 2).

Joonis 2 Uuringu C2301 teiseste tulemusnäitajate analüüs – üldise elulemuse Kaplan-Meieri kõverad (FAS, PIK3CA mutatsiooniga kohort); andmete kogumine lõpetatud 23. aprillil 2020



Eelnevalt CDK4/6i ravi saanud patsientidel (n=20) oli keskmine üldine elulemus (OS) 29,8 kuud (95% CI: 6,7...38,2) alpelisiibi ja fulvestranti saanud patsientide rühmas ning 12,9 kuud (95% CI: 2,5...34,6) platseebot ja fulvestranti saanud patsientide rühmas (HR=0,67; 95% CI: 0,21...2,18).

Ilma PIK3CA mutatsioonita kohort

PFS-i paranemist ei täheldatud patsientidel, kelle kasvajas ei olnud PIK3CA mutatsiooni.

Eelnev fulvestranti kasutamine uuringus CBYL719X2102

Eelnevalt fulvestranti kasutanud patsiente ei kaasatud kesksesse uuringusse. I faasi uuringus CBYL719X2101 teatati 39 patsiendist, kes olid eelnevalt fulvestranti kasutanud. Märkimisväärsamad üldravitulemused alpelisiibi pluss fulvestranti rühma 21-l uuritava PIK3CA mutatsioonidega ja mõõdetava haigusega ravi alguses olid osaline ravivastus 7 uuritava, haiguse stabiliseerumine 11 uuritava ja haiguse progresseerumine 2 uuritava. Seetõttu ei saa tõestada selle ravi efektiivsust eelnevalt fulvestranti kasutanud patsientidel andmete piiratud hulga tõttu antud ajal (vt lõik 4.4).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Piqrayga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta rinnavähi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Alpelisiibi farmakokineetikat uuriti patsientidel, kes said suukaudset annustamisskeemi vahemikus 30...450 mg ööpäevas. Terved isikud said suukaudseid üksikannuseid vahemikus 300...400 mg. Farmakokineetika oli onkoloogilistel patsientidel ja tervetel isikutel võrreldav.

Imendumine

Pärast alpelisiibi suukaudset manustamist jäi maksimaalse plasmakontsentratsiooni saabumise aja (T_{max}) mediaan vahemikku 2,0...4,0 tundi sõltumata annusest, ajast või manustamisskeemist. Imendumise modelleerimise põhjal oli biosaadavus hinnanguliselt väga kõrge (>99%) täis kõhuga manustamisel, kuid madalam tühja kõhu seisundis (~68,7% 300 mg annuse puhul). Enamikel patsientidel on igapäevase manustamise puhul alpelisiibi tasakaalukontsentratsiooni seisundi plasmakontsentratsiooni oodata 3. päevaks pärast ravi alustamist.

Toidu mõju

Toit mõjutab alpelisiibi imendumist. Tervetel vabatahtlikel, kellele manustati 300 mg alpelisiibi suukaudne üksikannus, viis suure rasva- ja kalorisaldusega (*high-fat high-calorie*, HFHC) eine (985 kalorit, rasvasisaldus 58,1 g) AUC_{inf} suurenemiseni 73% ja C_{max} suurenemiseni 84% ning LFLC eine (334 kalorit, rasvasisaldus 8,7 g) AUC_{inf} suurenemiseni 77% ja C_{max} suurenemiseni 145% tühja kõhuga manustamisega võrreldes. AUC_{inf} puhul ei täheldatud olulist erinevust LFLC ja HFHC vahel geomeetrilise keskmise suhtega 0,978 (CI: 0,876...1,09), mis näitab, et rasvasisaldusel ega kogu kaloritarbel ei ole märkimisväärset mõju imendumisele. Toidu mõju võimalik põhjus on ravimi suurenenud lahustuvus seedetraktis sapi toimel, mida eritub vastusena toidu söömisele. Seega peab Piqrayd võtma kohe pärast sööki iga päev ligikaudu ühel ja samal kellaajal.

Jaotumine

Alpelisiib seondub mõõdukalt valkudega vaba fraktsiooniga 10,8% hoolimata kontsentratsioonist. Alpelisiib jaotus võrdselt erütrotsüütide ja plasma vahel keskmise *in vivo* vere/plasma suhtega 1,03. Kuna alpelisiib on inimese väljavoolu transporterite substraat, ei ole inimestel oodata ravimi tungimist läbi hematoentsefaalbarjääri. Tasakaalukontsentratsiooni seisundis (Vss/F) on alpelisiibi jaotusruumala hinnanguliselt 114 liitrit (inimestevaheline CV% 49%).

Biotransformatsioon

In vitro uuringud näitasid, et hüdrolüüsi metaboliidi BZG791 moodustumine keemilise ja ensümaatilise amiidi hüdrolüüsi teel oli põhiline metabolismi rada, millele järgnes CYP3A4-vahendatud hüdroksülatsioon. Alpelisiibi hüdrolüüs toimub süsteemselte keemilise lagunemise kui ensümaatilise hüdrolüüsi teel kõikjal ekspresseeritud suure võimsusega ensüümide (esteraasid, amidaasid, koliinesteraas) kaudu, mis ei piirdu maksaga. CYP3A4 vahendatud metaboliidid ja glükuroniidid moodustasid ~15% annusest; BZG791 moodustas ~40...45% annusest. Ülejäänud annus, mis leiti muutumatul kujul alpelisiibina uriinist ja roojast, eritus kas alpelisiibina või ei imendunud.

Eritumine

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal on täis kõhuga manustatud alpelisiibil madal kliirens 9,2 l/h (CV% 21%). Populatsioonipõhine poolväärtusaeg sõltumata annusest ja ajast oli 8...9 tundi tasakaalukontsentratsiooni seisundis 300 mg manustamisel üks kord ööpäevas.

Inimese massitasakaalu uuringus leiti alpelisiibi ja selle metaboliite suukaudse manustamise järgselt peamiselt roojas (81,0%) alpelisiibina või metaboliseerituna kui BZG791. Uriiniga eritumine on vähene (13,5%), muutumatul kujul eritub 2%. Pärast [14C]-alpelisiibi suukaudse üksikannuse manustamist eritus 94,5% kogu manustatud radioaktiivsest annusest 8 päeva jooksul.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Täis kõhuga leiti farmakokineetika olevat lineaarne annuse ja ajaga annuste 30...450 mg puhul. Korduvannuste manustamise järgselt on alpelisiibi ekspositsioon (AUC) tasakaalukontsentratsiooni seisundis vaid veidi suurem kui pärast üksikannuse manustamist; igapäevase annustamisskeemi korral on keskmine akumulatsioon 1,3...1,5.

Metaboolsed koostoimed

CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ja CYP2B6 substraadid

Ravimite koostoime uuringus alpelisiibi 300 mg annuste korduvmanustamisel koos CYP3A4 (midasolaam), CYP2C8 (repagliniid), CYP2C9 (varfariin), CYP2C19 (omeprasool) ja CYP2B6 (bupropioon) tundlike substraatide ühekordsete annuste seguna, ei näidanud kliiniliselt olulist farmakokineetilist koostoimet. CYP2B6 (bupropioon) substraadi kohta käivaid andmeid tuleb uuringurühma väiksuse tõttu käsitleda ettevaatusega.

Tervetel isikutel suurendas alpelisiibi 300 mg annuste korduvmanustamine tasakaalukontsentratsiooni seisundis koos CYP2C9 substraadiga (S-varfariin) S-varfariini ekspositsiooni AUC_{inf} ja C_{max} vastavalt 34% ja 19%, võrreldes ainult S-varfariini manustamisega. See näitab, et alpelisiib on nõrk CYP2C9 inhibiitor.

Ravimite koostoime uuringus CYP3A4 ja P-gp suhtes tundliku substraadi everoliimusega tõusis AUC 11,2% kaugelearenenud soliidtuumoriga patsientidel. Kliiniliselt olulist muutust ravimi koostoimes CYP3A4 substraatidega ei eeldata.

CYP3A4 indutseerijad

Ravimite koostoime uuringus alpelisiibi ja rifampitsiini, tugeva CYP3A4 indutseerija koos manustamisel kinnitati, et alpelisiibi ja tugevate CYP3A4 indutseerijate vahel esineb kliiniliselt oluline farmakokineetiline koostoime (vt lõik 4.5).

Transporteri põhine koostoime

Vastavalt *in vitro* andmetele ei saa välistada, et alpelisiib inhibeerib neeru orgaaniliste anioonide transporterit OAT3 (ja/või selle metaboliiti BZG791) patsientidel raviannuses.

Alpelisiibil oli vaid nõrk *in vitro* inhibeeriv toime kõikjal ekspresseeritud väljavoolu transporteritele (P-gp, BCRP, MRP2, BSEP), lahustunud ainet kandvatele transporteritele maksaväratis (OATP1B1, OATP1B3, OCT1) ja lahustunud ainet kandvatele transporteritele neerus (OAT1, OCT2, MATE1, MATE2K). Kuna seondumata süsteemsed tasakaalukontsentratsiooni seisundi kontsentratsioonid (või kontsentratsioonid maksaväratis) on nii terapeutilise annuse kui maksimaalse talutava annuse puhul oluliselt madalamad kui katseliselt kindlaks määratud seondumata inhibitsioonikonstandid ehk IC₅₀, ei ole inhibeerimine kliiniliselt oluline. Alpelisiibi kõrge kontsentratsiooni tõttu soolevalendikus ei saa välistada toimet soolestiku P-gp ja BCRP-le.

Patsientide erirühmad

Vanuse, kehakaalu ja soo mõju

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitas, et vanusel, kehakaalul või sool puudub kliiniliselt oluline mõju alpelisiibi süsteemsele ekspositsioonile, mis vajaks Piqray annuse kohandamist.

Lapsed (alla 18-aastased)

Piqray farmakokineetika lastel vanuses 0...18 aastat ei ole kindlaks tehtud. Andmed puuduvad.

Eakad (65-aastased või vanemad)

284-st III faasi kliinilises uuringus Piqrayd (alpelisiibi pluss fulvestrandi rühmas) saanud patsiendist 117 olid 65-aastased või vanemad ning 34 vahemikus 75...87 aastat. Nende ja nooremate patsientide vahel Piqray ekspositsiooni olulisi erinevusi ei täheldatud (vt lõik 4.2).

Rass/rahvuskuuluvus

Populatsiooni farmakokineetilised analüüsid ning Jaapani vähipatsientidega läbi viidud I faasi uuringu farmakokineetilised analüüsid näitasid, et rahvuskuuluvusel puudus kliiniliselt oluline toime Piqray süsteemsele ekspositsioonile.

Jaapani patsientidelt saadud mittekambriised farmakokineetilised näitajad pärast Piqray üksikannuste ja korduvate ööpäevaste annuste manustamist olid väga sarnased valge rassi esindajatel kirjeldatuga.

Neerukahjustus

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal, mis hõlmas 117 normaalse neerufunktsiooniga patsienti (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²) / (CLcr ≥ 90 ml/min), 108 kerge neerukahjustusega patsienti (eGFR 60...<90 ml/min/1,73 m²) / (CLcr 60...<90 ml/min) ja 45 mõõduka neerukahjustusega patsienti (eGFR 30...<60 ml/min/1,73 m²), ei olnud kergel ja mõõdukal neerukahjustusel mõju alpelisiibi ekspositsioonile (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel läbi viidud farmakokineetilise uuringu põhjal oli mõõdukal ja raskel maksakahjustusel ebaoluline toime alpelisiibi ekspositsioonile (vt lõik 4.2). Raske maksakahjustusega patsientidel suurenes alpelisiibi keskmine ekspositsioon 1,26 korda (GMR: 1,00 C_{max}; 1,26 AUC_{last}/AUC_{inf} puhul).

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal, mis hõlmas 230 normaalse maksafunktsiooniga patsienti, 41 kerge maksakahjustusega patsienti ning ei hõlmanud ühtegi mõõduka maksakahjustusega patsienti, toetades veelgi spetsiaalsest maksakahjustuse uuringust saadud leide, ei olnud kergel ja mõõdukal maksakahjustusel mõju alpelisiibi plasmatasemele (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogiline ohutus ja korduvtoksilisus

Enamik täheldatud toimeid olid seotud alpelisiibi kui PI3K raja p110 α -spetsiifilise inhibiitori farmakoloogilise toimega, nagu toime glükoosi homöostaasile, mille tagajärjel tekib hüperglükeemia, ja vererõhu tõusu risk. Luuüdi ja lümfikude, pankreas ja mõned mõlema soo suguelundid olid põhilised kõrvaltoimete sihtelundid. Toimed luuüdi ja lümfikoele olid ravi lõpetamise järgselt üldiselt pöörduvad. Mõned toimed pankreasele ja reproduktiivorganitele ei taandunud täielikult, kuid esines taandumise tendents. Uuringutes rottidega leiti tõendeid naha põletikuliste muutuste kohta.

Kardiovaskulaarne farmakoloogiline ohutus

hERG kanalite (IC₅₀ 9,4 μ M) *in vitro* inhibeerimist näidati ligikaudu 13 korda kõrgemas kontsentratsioonis kui inimestele soovitatud ööpäevase annusega 300 mg. Olulist elektrofüsioloogilist toimet koertel ei täheldatud.

Kartsinogeensus ja mutageensus

Kartsinogeensusuuringuid ei ole läbi viidud.

Standardsed genotoksilisuse *in vitro* uuringute tulemused alpelisiibiga olid negatiivsed. Korduvtoksilisuse uuringus rottidel, kuhu integreeriti mikrotooma analüüs, ei olnud alpelisiib genotoksiline kuni ekspositsioonitasemeni, mis oli ligikaudu kaks korda kõrgem kui hinnanguline ekspositsioon (AUC) inimesele soovitatud annuse 300 mg juures.

Reproduktsoonitoksilisus

Embrüo/loote arengu uuringud rottide ja küülikutega on näidanud, et alpelisiibi suukaudne manustamine organogeneesi perioodil põhjustas embrüotoksilisust, fetotoksilisust ja teratogeensusust. Pärast prenataalset kokkupuudet alpelisiibiga täheldati rottidel ja küülikutel implantatsioonijärgsete ja -eelsete loodete kaotuse, loote kaalulanguse ja loote väärarengute (suurenenud ajuvatsake, luustumise vähenemine ja skeleti väärarengud) esinemissageduse suurenemist, mis tekkis alates plasmataseme väärtustest, mis olid madalamad inimesele suurima soovitatud annuse 300 mg manustamisel saavutatavast plasmatasemest, viidates võimalikule kliinilisele olulisusele.

Korduvtoksilisuse uuringutes täheldati reproduktiivorganite kõrvaltoimeid, näiteks tupe või emaka atroofiat ja innatsükli muutusi rottidel, eesnäärme ja munandite kaalu vähenemist rottidel ja koertel ja eesnäärme atroofiat koertel kliiniliselt oluliste annuste kasutamisel AUC põhjal.

Isastel ja emastel rottidel läbi viidud fertiilsuse uuringutes täheldati sarnaseid toimeid viljakusele. Emastel täheldati sagedasemat implantatsioonieelset ja -järgset loodete kaotust, mis vähendas siirdekohtade ja elusate embrüote arvu, ekspositsioonitasemel (AUC), mis oli ligikaudu kaks korda kõrgem kui ekspositsioon inimesele soovitatud annuse 300 mg juures. Puudus mõju isaste fertiilsusele ja reproduktsoonivõimekusele, sealhulgas spermide hulgale ja motiilsuse parameetritele, ekspositsioonitasemel (AUC), mis oli ligikaudu kaks korda kõrgem kui hinnanguline ekspositsioon inimesele soovitatud annuse 300 mg juures. Siiski langes inimesele soovitatud annuse 300 mg manustamisel saavutatava või madalama plasmataseme (AUC) juures lisanäärmete kaal (seemnepõiekesed, eesnäärme) ja korreleerus mikroskoopiliselt vastavalt eesnäärme ja seemnepõiekestes atroofia ja/või alanenud sekretsiooniga.

Fototoksilisus

In vitro fototoksilisuse testis hiire Balb/c 3T3 fibroblastide rakuliiniga ei tuvastatud alpelisiibi olulist fototoksilist potentsiaali.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

Mikrokristalliline tselluloos
Mannitool
Naatriumtärklisglükolaat
Hüpromelloos
Magneesiumstearaat

Polümeerikate

Hüpromelloos
Raudoksiid, must (E172)
Raudoksiid, punane (E172)
Titaandioksiid (E171)
Makrogool
Talk

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PCTFE/alu (polüvinüülkloriid/polüklorotrifluoroetüleen/alumiinium) blister, mis sisaldab 14 õhukese polümeerikattega tabletti.

Piqray 50 mg ja 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Pakendis on 28 õhukese polümeerikattega tabletti (14 tabletti annuses 50 mg ja 14 tabletti annuses 200 mg) või 56 õhukese polümeerikattega tabletti (28 tabletti annuses 50 mg ja 28 tabletti annuses 200 mg).

Mitmikpakend sisaldab 168 õhukese polümeerikattega tabletti (3x 56, igas 28 tabletti annuses 50 mg ja 28 tabletti annuses 200 mg).

Piqray 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Pakendis on 28 või 56 õhukese polümeerikattega tabletti.

Mitmikpakend sisaldab 168 (3x 56) õhukese polümeerikattega tabletti.

Piqray 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Pakendis on 14 või 28 õhukese polümeerikattega tabletti.

Mitmikpakend sisaldab 84 (3x 28) õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1455/001-009

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

27. juuli 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Saksamaa

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova ulica 57
1000 Ljubljana
Sloveenia

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Enne Piqray turustamise algust igas liikmesriigis peab müügiloo hoidja (MLH) kokku leppima vastava riigi pädeva asutusega teavituseprogrammi sisus ja formaadis, kaasa arvatud teabedastusvahendid, jaotusmeetodid ja teised programmile iseloomulikud osad.

Teavituseprogrammi eesmärk on tõsta teadlikkust ja jagada teavet raske hüperglükeemia, sealhulgas ketoatsidoosi nähtude ja sümptomite kohta, ning sellest, kuidas neid ravida.

MLH peab tagama, et igas liikmesriigis, kus Piqrayd turustatakse, jagatakse kõikidele arstidele, kes oodatavalt hakkavad Piqrayd välja kirjutama, arsti teabematerjalid, või tagatakse neile ligipääs.

Arsti teabematerjal peab sisaldama:

- ravimi omaduste kokkuvõtet;
- tervishoiutöötaja juhendit.

Tervishoiutöötaja juhend peab sisaldama järgmisi võtmesõnumeid:

Piqrayga ravitud patsientidel on täheldatud mõnel juhul hüperglükeemilise hüperosmolaarse mitteketoosilise sündroomiga või ketoatsidoosiga seotud raske hüperglükeemia, sealhulgas ketoatsidoosi teket. Turuletulekujärgselt on teatatud mõnest surmlõppega ketoatsidoosi juhust.

- **Enne ravi alustamist**

- Piqray on seotud hüperglükeemia suurenenud riskiga.
- Kõrgema riskiga patsiendid (diabeet, diabeedieelne seisund, FPG >250 mg/dl, kehamassiindeks ≥ 30 või vanus ≥ 75 aastat) peavad konsulteerima hüperglükeemia ravikogemusega tervishoiutöötajaga.
- Mõõtkte FPG ja HbA1c sisaldust ja optimiseerige patsiendi veresuhkru taset enne ravi alustamist alpelisiibiga.
- Nõustage patsiente hüperglükeemia riski, elustiili muutuste vajaduse, hüperglükeemia nähtude ja sümptomite osas (nt ülemäärane janu, tihemini või suuremas mahus urineerimine kui tavapäraselt, tõusnud isu koos kaalulangusega; hingamisraskused, peavalu, iiveldus, oksendamine) ja olulisusest teatada kohe tervishoiutöötajat, kui sümptomid tekivad.

- **Ravi ajal**

- Järgige paastuglukoosi jälgimise skeemi vastavalt Piqray märgistusele. Pange tähele, et patsientidele riskifaktoritega ja ilma on määratud erinevad skeemid.
- Hüperglükeemia korral järgige hüperglükeemiaga seotud annuse muutmise ja tegevuskava tabelit vastavalt Piqray märgistusele.
- Alustades diabeedivastast ravi, tuleb arvesse võtta võimalikke ravimite koostoimeid.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

150 MG TABLETTE SISALDAVATE PAKENDITE VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Piqray 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
alpelisibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg alpelisiibi.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

28 tabletti

14-päevane kogus **300 mg ööpäevase annuse** jaoks.

56 tabletti

28-päevane kogus **300 mg ööpäevase annuse** jaoks.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1455/001	28 õhukese polümeerikattega tabletti (150 mg)
EU/1/20/1455/002	56 õhukese polümeerikattega tabletti (150 mg)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Piqray 150 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

150 MG TABLETTE SISALDAVA MITMIKPAKENDI VÄLISKARP (BLUE BOX'IGA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Piqray 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
alpelisibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg alpelisiibi.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

Mitmikpakend: 168 (3x 56) tabletti
3x 28-päevane kogus **300 mg ööpäevase annuse** jaoks.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1455/003

168 (3x 56) 150 mg õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Piqray 150 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

150 MG TABLETTE SISALDAVA MITMIKPAKENDI VAHEKARP (ILMA *BLUE BOX*'ITA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Piqray 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
alpelisibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg alpelisiibi.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

56 tabletti
28-päevane kogus **300 mg ööpäevase annuse** jaoks.
Mitmikpakendi osa. Ei müüda eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1455/003

168 (3x 56) 150 mg õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Piqray 150 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
150 MG TABLETTE SISALDAVATE PAKENDITE BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Piqray 150 mg tabletid
alpelisibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Esmasp.
Teisip.
Kolmap.
Neljap.
Reede
Laup.
Pühap.

Võtke vastavaks päevaks ettenähtud värvilisel real olevad mõlemad tabletid sisse kohe pärast sööki.

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

200 MG TABLETTE SISALDAVATE PAKENDITE VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Piqray 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid
alpelisibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg alpelisiibi.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

14 tabletti

14-päevane kogus **200 mg ööpäevase annuse** jaoks.

28 tabletti

28-päevane kogus **200 mg ööpäevase annuse** jaoks.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1455/007

14 õhukese polümeerikattega tabletti (200 mg)

EU/1/20/1455/008

28 õhukese polümeerikattega tabletti (200 mg)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Piqray 200 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

200 MG TABLETTE SISALDAVA MITMIKPAKENDI VÄLISKARP (BLUE BOX'IGA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Piqray 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid
alpelisibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg alpelisiibi.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

Mitmikpakend: 84 (3x 28) tabletti
3x 28-päevane kogus **200 mg ööpäevase annuse** jaoks.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1455/009

84 (3x 28) 200 mg õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Piqray 200 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

200 MG TABLETTE SISALDAVA MITMIKPAKENDI VAHEKARP (ILMA *BLUE BOX*'ITA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Piqray 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid
alpelisibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg alpelisiibi.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

28 tabletti
28-päevane kogus **200 mg ööpäevase annuse** jaoks.
Mitmikpakendi osa. Ei müüda eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1455/009

84 (3x 28) 200 mg õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Piqray 200 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
200 MG TABLETTE SISALDAVATE PAKENDITE BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Piqray 200 mg tabletid
alpelisibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Esmasp.
Teisip.
Kolmap.
Neljap.
Reede
Laup.
Pühap.

Võtke üks vastavaks päevaks ette nähtud tablett sisse kohe pärast sööki.

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

50 MG ja 200 MG TABLETTE SISALDAVATE PAKENDITE VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Piqray 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Piqray 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid
alpelisibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg või 200 mg alpelisiibi.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

14 tabletti (50 mg)

14 tabletti (200 mg)

14-päevane kogus **250 mg ööpäevase annuse** jaoks.

28 tabletti (50 mg)

28 tabletti (200 mg)

28-päevane kogus **250 mg ööpäevase annuse** jaoks.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1455/004	14 õhukese polümeerikattega tabletti (50 mg) + 14 õhukese polümeerikattega tabletti (200 mg)
EU/1/20/1455/005	28 õhukese polümeerikattega tabletti (50 mg) + 28 õhukese polümeerikattega tabletti (200 mg)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Piqray 50 mg + 200 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

50 MG JA 200 MG TABLETTE SISALDAVA MITMIKPAKENDI VÄLISKARP (BLUE BOX'IGA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Piqray 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Piqray 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid
alpelisibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg või 200 mg alpelisiibi.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

Mitmikpakend:

84 (3x28) tabletti (50 mg)

84 (3x28) tabletti (200 mg)

3x 28-päevane kogus **250 mg ööpäevase annuse** jaoks.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1455/006

84 (3x28) õhukese polümeerikattega tabletti (50 mg) +
84 (3x28) õhukese polümeerikattega tabletti (200 mg)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Piqray 50 mg + 200 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

50 MG JA 200 MG TABLETTE SISALDAVA MITMIKPAKENDI VAHEKARP (ILMA *BLUE BOX*ITA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Piqray 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Piqray 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid
alpelisibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg või 200 mg alpelisiibi.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

28 tabletti (50 mg)
28 tabletti (200 mg)
28-päevane kogus **250 mg ööpäevase annuse** jaoks.
Mitmikpakendi osa. Ei müüda eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/20/1455/006

84 õhukese polümeerikattega tabletti (50 mg) + 84 õhukese
polümeerikattega tabletti (200 mg) (3x 28 + 28)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Piqray 50 mg + 200 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
50 MG JA 200 MG TABLETTE SISALDAVATE PAKENDITE BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Piqray 50 mg tabletid
Piqray 200 mg tabletid
alpelisibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Esmasp.
Teisip.
Kolmap.
Neljap.
Reede
Laup.
Pühap.

Võtke vastavaks päevaks ette nähtud värvilisel real olevad mõlemad tabletid sisse kohe pärast sööki.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Piqray 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Piqray 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Piqray 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid
alpelisiib (*alpelisibum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Piqray ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Piqray võtmist
3. Kuidas Piqrayd võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Piqrayd säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Piqray ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Piqray

Piqray sisaldab toimeainet alpelisiibi, mis kuulub fosfatidüülinositol-3-kinaasi (PI3K) inhibiitoriteks nimetatavate ravimite rühma.

Milleks Piqrayd kasutatakse

Piqrayd kasutatakse postmenopausis naistel, ja meestel, teatud tüüpi rinnavähi raviks, mida nimetatakse kauglearenenud hormoonretseptor (HR)-positiivseks, inimese epidermaalse kasvufaktori retseptor 2 (HER2)-negatiivseks rinnavähiks. Piqrayd kasutatakse kombinatsioonis fulvestrandiga, mis on vähivastane hormoonravi patsientidel, kelle vähk ei allunud muule hormoonravile ja kelle geenis nimega PIK3CA on teatud muutused (mutatsioonid).

Arst võtab teilt vere- ja/või kasvajakoe proovi, mida testitakse nende PIK3CA mutatsioonide suhtes. Positiivse tulemuse korral allub teie vähk tõenäoliselt ravile Piqrayga.

Kuidas Piqray toimib

Piqray toimib, blokeerides fosfatidüülinositol-3-kinaasideks (PI3K) nimetatavate ensüümide toime. Need ensüümid aitavad vähirakkudel kasvada ja paljuneda. Blokeerides nende toime, võib Piqray vähendada vähi kasvu ja levikut ning aidata hävitada vähirakke.

Kui teil on küsimusi selle kohta, kuidas Piqray toimib või miks see ravim on teile välja kirjutatud, pöörduge oma arsti, apteekri või meditsiiniõe poole.

2. Mida on vaja teada enne Piqray võtmist

Järgige hoolikalt kõiki arsti ettekirjutusi, sest need võivad erineda käesoleva infolehe üldistest soovistest. Kui te ei ole kindel, pidage nõu oma arstiga.

Piqrayd ei tohi võtta:

- kui olete alpelisiibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Kui arvate, et võite olla allergiline, pidage nõu oma arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Piqray võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Teatage oma arstile või apteekrile, kui enne Piqray võtmist kehtib teie kohta midagi järgnevalt loetletust:

- kui teil on või on kunagi olnud kõrge veresuhkrusisaldus või suhkurtõbi (või kõrge veresuhkru nähud, näiteks ülemäärane janu ja suukuivus, tavalisest sagedasem urineerimisvajadus, tavalisest suuremad uriinikogused, väsimus, iiveldus, söögiisu suurenemine koos kaalulangusega);
- kui teil on kunagi olnud Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS), multiformne erüteem (EM), ravimilööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS) või toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN; võimalikud sümptomid on naha punetus, villide teke huultel, silmades või suus, naha mahakoorumine koos palavikuga või ilma, lööve);
- kui teil on raske luuhaigus, mis mõjutab lõualuud (lõualuu osteonekroos).

Teatage kohe oma arstile või apteekrile, kui pärast Piqrayga ravi alustamist kehtib teie kohta midagi järgnevalt loetletust:

- lööve, sügelus, nõgestõbi, hingeldus, hingamisraskus, vilistav hingamine, köha, peapööritus, pearinglus, teadvuse muutused, madal vererõhk, naha punetus, näo või kõri turse, huulte, keele või naha sinakas värvus (raskete allergiliste reaktsioonide võimalikud nähud);
- uued või muutuvad hingamishäired, näiteks raskendatud või valulik hingamine, köha, kiire hingamine, huulte, keele või naha sinakas värvus, luksumine (mittenakkusliku pneumoniidi või kopsupõletiku võimalikud nähud);
- suurenenud janu ja suukuivus, tavalisest sagedasem urineerimine, väsimus, söögiisu suurenemine koos kaalulangusega, segasus, iiveldus, oksendamine, puuviljalõhn suust, hingamisraskused ja kuiv või punetav nahk, mis võivad olla kõrge veresuhkrusisalduse (hüperglükeemia) ja selle tüsistuste sümptomiteks;
- lööve, naha punetus, villide teke huultel, silmades või suus, naha mahakoorumine, mõnikord koos palavikuga [mõne järgneva nahaseisundi võimalikud nähud: Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS), multiformne erüteem (EM), ravimilööve eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS) või toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN)];
- uued või halvenenud sümptomid, mis haaravad suupiirkonda (nagu näiteks hammaste liikuvus, valu või turse, suuhaavandite aeglase paranemine või hammaste väljalangemine);
- raske kõhulahtisus või tugev kõhuvalu või limane või verine väljaheide, mis võivad olla soolepõletiku (koliidi) nähtudeks.

Teie arst võib neid sümptomeid ravida, ravi ajutiselt katkestada, annust vähendada või ravi Piqrayga alaliselt lõpetada.

Vereanalüüsid enne Piqrayga ravi alustamist ja ravi ajal

Teie arst teeb vereanalüüsid enne Piqrayga ravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal, et jälgida veresuhkrusisaldust. Saadud tulemuste põhjal rakendab arst vajalikke meetmeid, näiteks määrab ravimi veresuhkrusisalduse langetamiseks. Vajadusel võib arst otsustada, et katkestab ajutiselt ravi Piqrayga või vähendab Piqray annust, et veresuhkrusisaldus langeks. Te arst võib otsustada ka ravi Piqrayga alaliselt lõpetada.

Mõõtke regulaarselt veresuhkrisaldust enne Piqrayga ravi alustamist, ravi ajal ja pärast ravi lõppu.

- Arst ütleb teile täpselt, millal ja kus vereanalüüsid tehakse. Ravi Piqrayga võib alustada üksnes juhul, kui analüüsid näitavad, et teie veresuhkrisaldus on korras. Seda seetõttu, et Piqray võib tõsta veresuhkrisaldust (hüperglükeemia), mis võib olla tõsine ja vajada ravi. Ainult regulaarsed tühja kõhuga antud vereanalüüsid annavad arstile teavet hüperglükeemia tekke kohta.
- Teie arst ütleb teile täpselt, millal ja kus oma veresuhkrut mõõta. Kontroll on sagedasem esimesel 4 ravinädalal ja eriti esimesel 2 ravinädalal. Seejärel tuleb vereanalüüsid teha vähemalt üks kord kuus sõltuvalt teie veresuhkrisaldusest.

Lapsed ja noorukid

Piqray ei ole ette nähtud kasutamiseks lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta.

Muud ravimid ja Piqray

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Eriti kehtib see järgmiste ravimite kohta:

- eltrombopaag, mis on madala trombotsüütide arvu korral kasutatav ravim;
- rinnavähi raviks kasutatavad ravimid, näiteks lapatiniib, ribotsikliib;
- everoliimus, apalutamiid, ensalutamiid ja mitotaan, mida kasutatakse teatud vähkkasvajate raviks;
- pantoprasool, mida kasutatakse kõrvetiste raviks ja maos toodetava happe hulga vähendamiseks;
- midasolaam, mida kasutatakse rahustina või unehäirete korral;
- rifampitsiin, mida kasutatakse tuberkuloosi ja mõne teise raske infektsiooni raviks;
- karbamasepiin ja fenütoiin, mida kasutatakse krampide või krambihooegade raviks;
- naistepuna, ravimtaim, mida kasutatakse depressiooni ja muude seisundite raviks;
- enkorafeniib, mida kasutatakse teatud tüüpi nahavähi raviks;
- varfariin, mida kasutatakse verehüübivuse vähendamiseks.

Kui te ei ole kindel, kas teie ravim kuulub ülalloetletud ravimite hulka, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Piqrayd ei tohi kasutada naised, kes on või võivad olla rasedad või imetavad. Piqray võib kahjustada veel sündimata last. Kui te arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Naised ei tohi ravi ajal ja vähemalt ühe nädala jooksul pärast Piqray viimase annuse võtmist last rinnaga toita. Arst arutab teiega võimalikke riske, mis on seotud Piqray võtmisega raseduse või imetamise ajal.

Kui te olete rasestumisvõimeline naine, välistab arst enne Piqrayga ravi alustamist teie võimaliku raseduse. Selleks võib olla vaja teha rasedustest.

Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama tõhusat rasestumisvastast meetodit ravi ajal ja vähemalt 1 nädal pärast Piqrayga ravi lõpetamist. Küsi arstilt sobivate meetodite kohta. Kui arvate pärast Piqrayga ravi alustamist, et võite olla rase, teavitage sellest kohe oma arsti.

Meessoost patsiendid peavad vahekorra ajal rasestumisvõimelise naispartneriga kasutama kondoomi ravi ajal ja vähemalt 1 nädal pärast ravi lõpetamist. Kui meessoost patsiendi partner kahtlustab, et on selle aja jooksul rasestunud, peab ta kohe teavitama arsti.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ravi Piqrayga võib põhjustada väsimust. Seetõttu peate Piqrayga ravi ajal olema ettevaatlik autojuhtimisel või masinatega töötamisel.

Piqray sisaldab naatriumi

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Piqrayd võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Kui palju Piqrayd tuleb võtta

Piqray tavaline algannus on 300 mg üks kord ööpäevas. Arst otsustab, milline on teile sobiv annus.

Sõltuvalt teile määratud annusest tuleb võtta järgmine tablettide arv:

- 300 mg annus: kaks 150 mg tabletti;
- 250 mg annus: üks 200 mg tablett ja üks 50 mg tablett;
- 200 mg annus: üks 200 mg tablett.

Kui te oksendate pärast Piqray tableti (tablettide) võtmist, siis ärge võtke rohkem tablette enne järgmist ettenähtud annust.

Arst määrab fulvestrandi annuse, mida peate võtma ja ütleb, millal seda võtta.

Sõltuvalt sellest, kuidas teie keha Piqrayga ravimisele reageerib, võib arst Piqray annust muuta. Väga tähtis on järgida arsti ettekirjutusi. Kui teil tekivad teatud kõrvaltoimed, võib arst Piqray annust vähendada, ravi teatud ajaks katkestada või üldse lõpetada.

Millal tuleb Piqrayd võtta

Piqray tabletid on blisterpakendeid sisaldavates karpides. Igal blisteril on näidatud igal nädalapäeval võetav(ad) tablett (tabletid). Järgige blisteril toodud juhiseid.

Võtke Piqrayd üks kord ööpäevas kohe pärast sööki. Piqray võtmine iga päev ühel ja samal kellaajal aitab ravimi võtmist meeles pidada.

Kuidas Piqrayd võtta

Piqray tabletid tuleb neelata tervelt, neid ei tohi enne neelamist närida, purustada ega poolitada. Ärge võtke tabletti, mis on katkine, mõranenud või muidu kahjustunud, sest te ei pruugi saada täisannust.

Kui kaua tuleb Piqrayd võtta

Võtke Piqrayd senikaua, kui arst soovitab.

Tegemist on pikaajalise raviga, mis võib kesta kuid või aastaid. Arst kontrollib regulaarselt teie seisundit, et kindlaks teha, kas ravi avaldab soovitud toimet.

Kui teil on küsimusi selle kohta, kui kaua tuleb Piqrayd võtta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui te võtate Piqrayd rohkem, kui ette nähtud

Liiga palju Piqray tablette võtnud inimesed on kogenud Piqray teadaolevaid kõrvaltoimeid, sealhulgas kõrget veresuhkrusisaldust, iiveldust, väsimust ja löövet. Kui te võtate kogemata liiga palju tablette või kui keegi teine võtab kogemata teie ravimit, võtke nõu küsimiseks kohe ühendust arsti või haiglaga. Te võite vajada ravi.

Kui te unustate Piqrayd võtta

Kui te unustate Piqray annuse võtmata, võite selle kohe pärast sööki sisse võtta juhul, kui ettenähtud manustamisajast on möödas vähem kui 9 tundi. Kui ettenähtud manustamisajast on möödas rohkem kui 9 tundi, jätke selle päeva annus võtmata. Järgmisel päeval võtke annus tavapärasel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Piqray võtmise

Piqrayga ravi lõpetamisel võib teie seisund halveneda. Ärge lõpetage Piqray võtmist, kui arst ei ole seda soovitanud.

Kui teil on lisaküsimusi Piqray kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised

Kui teil tekib mõni tõsine kõrvaltoime, **lõpetage kohe selle ravimi võtmine ja teavitage oma arsti.**

Väga sage: *võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10st*

- väga suur janu, tavalisest sagedasem urineerimine või tavalisest suuremad uriinikogused, söögiisu suurenemine koos kaalulangusega (kõrge veresuhkruisalduse [nimetatakse ka hüperglükeemiaks] võimalikud sümptomid);
- palavik, köha, nohu, lümfisõlmede suurenemine, liigeste valu, lööve, öine higistamine, kaalulangus (teatud tüüpi valgevereliblede [lümfotsüütide] madala arvu võimalikud sümptomid).

Sage: *võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st*

- lööve, sügelus, nõgestõbi, hingeldus, hingamisraskus, vilistav hingamine, köha, peapööritus, pearinglus, teadvuse muutused, madal vererõhk, naha punetus, näo ja/või kõri turse, huulte, keele või naha sinakas värvus (raskete allergiliste reaktsioonide võimalikud nähud);
- hingamishäired, sealhulgas raskendatud või valulik hingamine, köha, kiire hingamine, huulte, keele või naha sinakas värvus, luksumine (pneumoniidi võimalikud sümptomid);
- tavalisest harvem urineerimine ja väiksemad uriinikogused, sääрте, pahklude piirkonna ja silmaümbruse turse, väsimus, segasus, iiveldus, krambid, rindkere valu (ägeda neerupuudulikkuse võimalikud sümptomid);
- valu, turse või tuimus lõualuu piirkonnas, raskustunne lõualuus või hamba liikumine (lõualuu osteonekroosi võimalikud sümptomid);
- lööve, naha punetus, villide teke huultel, silmades või suus, naha koorumine (multiformse erüteemi võimalikud sümptomid).

Aeg-ajalt: *võivad tekkida kuni ühel inimesel 100st*

- hingamisraskus, peavalu, iiveldus, oksendamine [vere happesisalduse suurenemise (nimetatakse ketoatsidoosiks) võimalikud sümptomid];
- tugev ülakõhuvalu (pankreatiidi võimalik sümptom);
- lööve, naha punetus, villide teke huultel, silmades või suus, naha koorumine, palavik (Stevensi-Johnsoni sündroomi võimalikud sümptomid).

Teadmata: *ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel*

- kõhulahtisus, tavapärasest tihedam roojamine, veri väljaheites või mustjas väljaheide, valu või kerge valulikkus kõhupiirkonnas (soolepõletiku ehk koliidi võimalikud nähud);
- segasus, suukuivus, kuiv või punetav nahk, iiveldus, oksendamine, väsimus, tavalisest sagedasem urineerimine, janu [hüperglükeemilise hüperosmolaarse mitteketootilise sündroomi sümptomid];
- näo- või kurgupiirkonna turse ja raskused hingamisel (angioödeemi ehk teatud tüüpi raske allergilise reaktsiooni võimalikud nähud);
- lööve, palavik [võimalikud eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimilööbe (DRESS) sümptomid].

Muud võimalikud kõrvaltoimed

Järgnevalt on loetletud muud võimalikud kõrvaltoimed. Kui need kõrvaltoimed muutuvad tõsisteks, teavitage oma arsti, apteekrit või meditsiiniõde.

Väga sage:

- valulik ja sage urineerimine (kuseteede infektsiooni võimalikud sümptomid);
- väsimus, kahvatu nahk (punaverelibledede madala arvu [aneemia] võimalikud sümptomid);
- iseeneslik verejooksu või verevalumite teke (trombotsüütide [vereliistakute] madala arvu nähud);
- isutus;
- peavalu;
- maitsehäire (düsgeusia);
- kõhulahtisus;
- iiveldus;
- oksendamine;
- suuhaavandid koos igemepõletikuga (stomatiit);
- kõhuvalu;
- maoärritus, seedehäire (düspepsia);
- lööve;
- juuste väljalangemine või õhenemine (alopeetsia);
- sügelus (kihelus);
- naha kuivus;
- väsimus (kurnatus);
- hingamisteede või söögitoru või suguelundite limaskesta valu, punetus ja turse (limaskestapõletik);
- käte, pahklude piirkonna või labajalgade turse (perifeersed tursed);
- palavik (püreksia);
- limaskestade kuivus;
- kehakaalu langus;
- vere kaltsiumisisalduse vähenemine, mille tagajärjel võivad mõnikord tekkida krambid (hüpokaltseemia);
- vere kaaliumisisalduse vähenemine, millega kaasnevad lihaskrambid, lihasspasmid ja/või südame rütmihäired (hüpokaleemia).

Sage:

- vedelikupuudus (dehüdratsioon);
- uinumiskrampid (unetus);
- kuivsilmsus;
- ähmane nägemine;
- peavalu, pearinglus (kõrge vererõhu võimalikud sümptomid);
- osa või kogu käe (sealhulgas sõrmede) või jala (sealhulgas varvaste) turse, raskustunne, piiratud liikuvus, ebamugavustunne, naha paksenemine või korduvad infektsioonid (lümfiturse võimalikud sümptomid);
- hambavalu;
- igemete veritsus, valulikkus või suurenemine (igemepõletiku nähud);
- huulte lõhenemine (keiliit);
- igemevalu;
- punetus;
- nahapõletik koos lööbega (dermatiit);
- peopesade ja jalataldade punetus ja/või turse ning võimalik naha mahakoormine, millega võib kaasneda surisemistunne ja põletav valu (käte-jala sündroomi nähud);
- lihasspasmid;
- lihasvalu (müalgia);
- üldine turse (ödeem).

Piqrayga ravi ajal võivad muutuda teatud vereanalüüside tulemused järgmiselt:

Väga sage:

- järgmiste ensüümide kõrge tase veres: gamma-glutamüültransferaas,alaniini aminotransferaas, lipaas;
- kõrge veresuhkruisaldus;
- kõrge kreatiniini- ja/või kaltsiumisisaldus veres;
- madal lümfotsüütide, trombotsüütide, suhkru, hemoglobiini ja/või albumiini sisaldus veres;
- aktiveeritud osalise tromboplastiini aja pikenemine (hindab vere hüübimise võimet).

Sage:

- glükohemoglobiini (viimase 8 kuni 12 nädala veresuhkru taseme näitaja) kõrge sisaldus veres.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Piqrayd säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate, et pakend on rikutud või esinevad ilmsed kahjustuse märgid.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Piqray sisaldab

- Piqray toimeaine on alpelisiib.
- Üks 50 mg Piqray õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 50 mg alpelisiibi.
- Üks 150 mg Piqray õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mg alpelisiibi.
- Üks 200 mg Piqray õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg alpelisiibi.
- Teised koostisosad on:
 - Tableti tuum: mikrokristalliline tselluloos, mannitool, naatriumtärklisglükolaat, hüpromelloos, magneesiumstearaat.
 - Polümeerikate: hüpromelloos, raudoksiid, punane ja must (E172), titaandioksiid (E171), makrogool, talk.

Kuidas Piqray välja näeb ja pakendi sisu

Piqray 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid on heleroosad ümmargused tabletid, mille ühele küljele on pressitud „L7“ ja teisele „NVR“. Ligikaudne läbimõõt: 7,2 mm.

Piqray 150 mg õhukese polümeerikattega tabletid on kahvatupunased piklikud tabletid, mille ühele küljele on pressitud „UL7“ ja teisele „NVR“. Ligikaudne suurus: 14,2 mm (pikkus); 5,7 mm (laius).

Piqray 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid on helepunased piklikud tabletid, mille ühele küljele on pressitud „YL7“ ja teisele „NVR“. Ligikaudne suurus: 16,2 mm (pikkus); 6,5 mm (laius).

Piqray õhukese polümeerikattega tabletid on pakendatud blistritesse. Piqray pakendi suurused on järgmised:

- 50 mg ja 200 mg õhukese polümeerikattega tablette sisaldavad pakendid (patsientidele, kes manustavad 250 mg ööpäevas)
 - Pakendid, mis sisaldavad varu 14 päevaks: 28 õhukese polümeerikattega tabletti (50 mg tabletid N14 ja 200 mg tabletid N14).
 - Pakendid, mis sisaldavad varu 28 päevaks: 56 õhukese polümeerikattega tabletti (50 mg tabletid N28 ja 200 mg tabletid N28).
 - Mitmikpakendid sisaldavad 168 õhukese polümeerikattega tabletti (3x 56, igas 50 mg tablette N28 ja 200 mg tablette N28).
- 150 mg õhukese polümeerikattega tablette sisaldavad pakendid (patsientidele, kes manustavad 300 mg ööpäevas)
 - Pakendid, mis sisaldavad varu 14 päevaks: 28 õhukese polümeerikattega tabletti.
 - Pakendid, mis sisaldavad varu 28 päevaks: 56 õhukese polümeerikattega tabletti.
 - Mitmikpakendid sisaldavad 168 (3x 56) õhukese polümeerikattega tabletti.
- 200 mg õhukese polümeerikattega tablette sisaldavad pakendid (patsientidele, kes manustavad 200 mg ööpäevas)
 - Pakendid, mis sisaldavad varu 14 päevaks: 14 õhukese polümeerikattega tabletti.
 - Pakendid, mis sisaldavad varu 28 päevaks: 28 õhukese polümeerikattega tabletti..
 - Mitmikpakendid sisaldavad 84 (3x 28) õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Saksamaa

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova ulica 57
1000 Ljubljana
Sloveenia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>