

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Piqray 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
Piqray 150 mg kalvopäällysteiset tabletit
Piqray 200 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Piqray 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg alpelisibia.

Piqray 150 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg alpelisibia.

Piqray 200 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg alpelisibia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

Piqray 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

Haalea vaaleanpunainen, pyöreä, pyörästetty, viistoreunainen kalvopäällysteinen tabletti, jossa toisella puolella painatus ”L7” ja toisella painatus ”NVR”. Läpimitta noin 7,2 mm.

Piqray 150 mg kalvopäällysteiset tabletit

Haalea punainen, soikeahko, pyörästetty, viistoreunainen kalvopäällysteinen tabletti, jossa toisella puolella painatus ”UL7” ja toisella painatus ”NVR”. Koko noin 14,2 mm (pituus), 5,7 mm (leveys).

Piqray 200 mg kalvopäällysteiset tabletit

Vaalea punainen, soikeahko, pyörästetty, viistoreunainen kalvopäällysteinen tabletti, jossa toisella puolella painatus ”YL7” ja toisella painatus ”NVR”. Koko noin 16,2 mm (pituus), 6,5 mm (leveys).

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Piqray on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä fulvestrantin kanssa postmenopausaalisilla naisilla sekä miehillä paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen hormonireseptoripositiivisen, HER2-negatiivisen rintasyövän hoitoon, kun syövässä on PIK3CA-mutaatio ja tauti on edennyt aiemman monoterapiana toteutetun endokriinisen hoidon jälkeen (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Piqray-hoidon aloittaa lääkäri, jolla on kokemusta syöpähoitojen toteuttamisesta.

Pitkälle edennyttä hormonireseptoripositiivista, HER2-negatiivista rintasyöpää sairastavat potilaat valikoidaan Piqray-hoitoon testaamalla potilaiden kasvain- tai plasmanäytteitä validoidulla testillä PIK3CA-mutaation varalta. Jos plasmanäytteessä ei todeta mutaatiota, testataan kasvainkudosta, mikäli sitä on saatavilla.

Annostus

Suosittelun annos on 300 mg alpelisibia (2 kpl 150 mg:n kalvopäällysteisiä tabletteja) kerran vuorokaudessa jatkuvana hoitona. Piqray on otettava välittömästi ruoan jälkeen, suunnilleen samaan aikaan joka päivä (ks. kohta 5.2). Suurin suositeltu Piqray-vuorokausiannos on 300 mg.

Jos Piqray-annos jää väliin, se voidaan ottaa välittömästi ruoan jälkeen 9 tunnin kuluessa tavanomaisesta ottoajankohdasta. Jos annos viivästyy yli 9 tuntia, se jätetään kyseisenä päivänä ottamatta. Seuraavana päivänä Piqray otetaan tavanomaiseen aikaan. Jos potilas oksentaa Piqray-annoksen ottamisen jälkeen, hänen ei pidä ottaa kyseisenä päivänä uutta annosta, vaan lääkkeenottoa jatketaan seuraavana päivänä tavanomaiseen tapaan ja tavanomaiseen aikaan.

Piqray-valmistetta käytetään yhdessä fulvestrantin kanssa. Suositeltu fulvestranttiannos on 500 mg lihakseen päivinä 1, 15 ja 29 ja tämän jälkeen kerran kuukaudessa. Ks. fulvestrantin täydellinen valmisteyhteenveto.

Hoitoa on jatkettava niin pitkään kuin siitä todetaan olevan kliinistä hyötyä tai kunnes ilmenee ei-hyväksyttävissä olevaa toksisuutta. Annosta on mahdollisesti muutettava siedettävyyden parantamiseksi.

Annosmuutokset

Vaikeiden tai sietämättömien haittavaikutusten hoito voi edellyttää Piqray-hoidon tauottamista, Piqray-annoksen pienentämistä ja/tai Piqray-hoidon lopettamista. Jos annosta on pienennettävä, haittavaikutuksista johtuvat annoksen pienennysohjeet esitetään taulukossa 1. On suositeltavaa pienentää annosta enintään 2 kertaa ja lopettaa sen jälkeen Piqray-hoito pysyvästi. Annoksen pienentäminen perustuu pahimpaan aiemmin todettuun toksisuuteen.

Taulukko 1 Piqray-annoksen pienennysohjeet haittavaikutusten yhteydessä¹

Piqray-annostaso	Annos ja aikataulu	Tablettien määrä ja vahvuus
Aloituseros	300 mg/vrk jatkuvana hoitona	Kaksi 150 mg:n tablettia
Annoksen 1. pienentämiskerta	250 mg/vrk jatkuvana hoitona	Yksi 200 mg:n tabletti ja yksi 50 mg:n tabletti
Annoksen 2. pienentämiskerta	200 mg/vrk jatkuvana hoitona	Yksi 200 mg:n tabletti

¹ Annosta voidaan pienentää haimatulehduksen vuoksi vain yhden kerran.

Taulukoissa 2–5 esitetään yhteenvedot Piqray-hoidon tauottamista, annoksen pienentämistä tai hoidon lopettamista koskevista suosituksista tiettyjen haittavaikutusten hoidossa. Kunkin potilaan hoitosuunnitelman tulee perustua Piqray-hoidon potilaskohtaiseen hyöty-riskiarvioon ja hoitavan lääkärin kliiniseen arvioon, johon kuuluu tarvittaessa laboratorioarvojen vahvistaminen.

Hyperglykemia

Hyperglykemian hoitoon perehtyneen terveydenhuollon ammattilaisen konsultointia on aina harkittava, ja tällainen konsultointi on suositeltavaa, jos potilaalla on esidiabetes tai paastoglukoosi (fB-gluk) on > 250 mg/dl tai 13,9 mmol/l, painoindeksi ≥ 30 tai ikä ≥ 75 v.

Diabeteksen tai hyperglykemian hoitoon perehtynyttä terveydenhuollon ammattilaista on konsultoitava aina, kun hoitoa annetaan diabetespotilaalle.

Taulukko 2 Annosmuutokset ja hoito – hyperglykemia

Paastoglukoosipitoisuus ¹ (fB-gluk)	Suositus
Annosmuutosten ja hoidon tulee perustua ainoastaan (plasman/veren) paastoglukoosipitoisuuteen.	
> ULN – 160 mg/dl tai > ULN – 8,9 mmol/l	Piqray-annosta ei tarvitse muuttaa. Suun kautta otettava diabeteslääkitys aloitetaan tai sitä tehostetaan ² .
> 160–250 mg/dl tai > 8,9–13,9 mmol/l	Piqray-annosta ei tarvitse muuttaa. Suun kautta otettava diabeteslääkitys aloitetaan tai sitä tehostetaan ² . Jos paastoglukoosi ei piene 21 päivän kuluessa tasolle ≤ 160 mg/dl tai ≤ 8,9 mmol/l, vaikka käytössä on asianmukainen suun kautta otettava diabeteslääkitys ^{2,3} , Piqray-annosta pienennetään yhden annostason verran ja noudatetaan potilaan paastoglukoosiarvon mukaisia suosituksia.
> 250–500 mg/dl tai > 13,9–27,8 mmol/l	Piqray-hoito tauotetaan. Suun kautta otettava diabeteslääkitys aloitetaan tai sitä tehostetaan ² , ja harkitaan muiden diabeteslääkkeiden kuten insuliinin ³ lisäämistä potilaan hoitoon 1–2 päivän ajaksi kliinisen tarpeen mukaan, kunnes hyperglykemia lievittyy. Annetaan nesteitä laskimoon ja harkitaan asianmukaista hoitoa (esim. interventioita elektrolyyttihäiriöiden / ketoasidoosin / hyperosmolaaristen häiriöiden hoitamiseksi). Jos paastoglukoosi pienenee 3–5 päivän kuluessa tasolle ≤ 160 mg/dl tai ≤ 8,9 mmol/l asianmukaista diabeteslääkitystä käytettäessä, Piqray-hoito aloitetaan uudelleen yhtä annostasoa pienemmällä annoksella. Jos paastoglukoosi ei piene 3–5 päivän kuluessa tasolle ≤ 160 mg/dl tai ≤ 8,9 mmol/l, vaikka käytössä on asianmukainen diabeteslääkitys, on suositeltavaa konsultoida hyperglykemian hoitoon perehtynyttä terveydenhuollon ammattilaista. Jos paastoglukoosipitoisuus ei piene 21 päivän kuluessa tasolle ≤ 160 mg/dl tai ≤ 8,9 mmol/l, vaikka käytössä on asianmukainen diabeteslääkitys ^{2,3} , Piqray-hoito lopetetaan pysyvästi.
> 500 mg/dl tai > 27,8 mmol/l	Piqray-hoito tauotetaan. Asianmukainen diabeteslääkitys aloitetaan tai sitä tehostetaan ^{2,3} (annetaan nesteitä laskimoon ja harkitaan asianmukaista hoitoa [esim. interventioita elektrolyyttihäiriöiden / ketoasidoosin / hyperosmolaaristen häiriöiden hoitamiseksi]), ja tilanne arvioidaan uudelleen 24 tunnin kuluessa ja kliinisen tarpeen mukaan. Jos paastoglukoosi pienenee tasolle ≤ 500 mg/dl tai ≤ 27,8 mmol/l, noudatetaan paastoglukoosipitoisuuden < 500 mg/dl mukaisia ohjeita. Jos paastoglukoosi on 24 tunnin kuluttua vahvistetusti > 500 mg/dl tai > 27,8 mmol/l, Piqray-hoito lopetetaan pysyvästi.
¹	Paastoglukoosipitoisuuden luokat vastaavat CTCAE-kriteerien (CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 4.03 mukaista hyperglykemian luokitusta.
²	Asianmukaisten diabeteslääkkeiden, kuten metformiinin, SGLT2-estäjien tai insuliiniherkistäjien (kuten tiatsolidiinidionien tai dipeptidylipeptidaasi 4:n estäjien), käyttö aloitetaan ja niiden annostus- ja annostitrausohjeet tarkastetaan kyseisten valmisteiden valmisteyhteenvedoista ja diabeteksen hoitoa koskevista paikallisista hoitosuosituksista. Vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa suositeltiin metformiinin käyttöä seuraavien ohjeiden mukaisesti: Metformiinin aloitusannos on 500 mg kerran vuorokaudessa. Siedettävyyden perusteella metformiiniannos voidaan suurentaa 500 mg:aan kahdesti vuorokaudessa; tämän jälkeen 500 mg:aan aamiaisen kassa ja 1 000 mg:aan ilta-aterian kanssa; ja tämän jälkeen tarvittaessa edelleen tasolle 1 000 mg kahdesti vuorokaudessa (ks. kohta 4.4).
³	Vaiheen III kliinisen tutkimuksen suositusten mukaisesti insuliinia voidaan käyttää 1–2 päivän ajan, kunnes hyperglykemia lievittyy. Tämä ei kuitenkaan ole välttämättä tarpeen useimpien alpelisibin aiheuttamien hyperglykemiatapausten kohdalla, sillä alpelisibin puoliintumisaika on lyhyt ja glukoosipitoisuudet oletettavasti normalisoituvat Piqray-hoidon tauottamisen jälkeen.

Lähtötilanteen tekijöistä diabeteksen, esidiabeteksen, ≥ 30 painoindeksin ja ≥ 75 vuoden iän on osoitettu olevan hyperglykemian riskitekijöitä alpelisibia saavilla potilailla. Näitä riskitekijöitä oli 74,7 %:lla potilaista, joilla esiintyi minkä tahansa asteen hyperglykemiaa, ja 86,2 %:lla potilaista, joilla esiintyi asteen 3 tai 4 hyperglykemiaa (ks. kohta 4.4).

Ihottuma

Piqray-hoidon aloittamisen yhteydessä voidaan harkita peroraalista profylaktista antihistamiinihoitoa. On myös suositeltavaa antaa antihistamiineja ihottuman hoitoon.

Paikallinen kortikosteroidihoito aloitetaan ihottuman ensimerkkien ilmetessä, ja keskivaikean tai vaikean ihottuman hoidossa harkitaan systeemistä kortikosteroidihoitoa. Ihottuman vaikeusasteesta riippuen voi olla aiheellista tauottaa Piqray-hoito, pienentää Piqray-annosta tai lopettaa Piqray-hoito taulukossa 3 kuvattavaan tapaan (ks. kohta 4.8).

Taulukko 3 Annosmuutokset ja hoito – ihottuma

Vaikeusaste¹	Suositus
Kaikki asteet	Ihotautilääkärin konsultointia on aina harkittava.
Aste 1 (aktiivisen ihotoksisuuden laajuus < 10 % kehon pinta-alasta)	Piqray-annosta ei tarvitse muuttaa. Aloitetaan paikallinen kortikosteroidihoito. Harkitaan suun kautta otettavan antihistamiinin lisäämistä hoitoon oireiden saamiseksi hallintaan. Jos aktiivinen ihottuma ei parane asianmukaisella hoidolla 28 päivässä, lisätään hoitoon matala-annoksinen systeeminen kortikosteroidi.
Aste 2 (aktiivisen ihotoksisuuden laajuus 10–30 % kehon pinta-alasta)	Piqray-annosta ei tarvitse muuttaa. Paikallinen kortikosteroidihoito tai suun kautta otettava antihistamiinihoito aloitetaan tai sitä tehostetaan. Harkitaan pieniannoksista systeemistä kortikosteroidihoitoa. Jos ihottuma paranee 10 päivän kuluessa niin, että sen vaikeusaste on ≤ 1 , systeeminen kortikosteroidihoito voidaan lopettaa.
Aste 3 (esim. vaikea, lääketieteelliseen hoitoon reagoimaton ihottuma) (aktiivisen ihotoksisuuden laajuus > 30 % kehon pinta-alasta)	Piqray-hoito tauotetaan, kunnes ihottuma paranee niin, että sen vaikeusaste on ≤ 1 . Paikallinen/systeeminen kortikosteroidihoito ja antihistamiinihoito aloitetaan tai sitä tehostetaan. Kun ihottuma paranee asteen ≤ 1 tasolle, Piqray-hoito aloitetaan uudelleen yhtä annostasoa pienemmällä annoksella.
Aste 4 (esim. vaikeat ihomuutokset, joihin liittyy vesikello- tai rakkalamuodostusta tai ihon kesimistä) (muutosten prosentuaalinen laajuus ihon pinta-alasta mikä tahansa; mukana laaja superinfektio, laskimoon annettava antibioottihoito aiheellista; henkeä uhkaavat seuraukset)	Piqray-hoito lopetetaan pysyvästi.
¹ Vaikeusasteluokittelu perustuu CTCAE-kriteerien versioon 5.0.	

Taulukko 4 Annosmuutokset ja hoito – ripuli tai koliitti

Vaikeusaste ¹	Suositus
Aste 1	Piqray-annosta ei tarvitse muuttaa. Aloitetaan asianmukainen lääketieteellinen hoito ja seurataan kliinisen tarpeen mukaan.
Aste 2 ²	Piqray-hoito tauotetaan. Aloitetaan asianmukainen lääketieteellinen hoito tai tehostetaan sitä ja seurataan kliinisen tarpeen mukaan. Jos ripuli tai koliitti paranee asteen ≤ 1 tasolle, Piqray-hoito aloitetaan uudelleen samalla annostasolla. Toistuvassa ripulissa tai koliitissa asteen ≥ 2 tasolla, Piqray-hoito tauotetaan, kunnes ripuli paranee tasolle ≤ 1 . Tämän jälkeen Piqray-hoito aloitetaan uudelleen yhtä annostasoa pienemmällä annoksella.
Aste 3 ^{2,3}	Piqray-hoito tauotetaan. Aloitetaan asianmukainen lääketieteellinen hoito tai tehostetaan sitä ja seurataan kliinisen tarpeen mukaan. Jos ripuli tai koliitti paranee asteen ≤ 1 tasolle, Piqray-hoito aloitetaan uudelleen yhtä annostasoa pienemmällä annoksella.
Aste 4 ^{2,3}	Piqray-hoito lopetetaan pysyvästi.
¹	Vaikeusasteluokittelu perustuu CTCAE-kriteerien versioon 5.0.
²	Asteen ≥ 2 yhteydessä harkitse lisähoitoa kuten steroideja.
³	Potilaille on myös annettava paikallisten käytäntöjen mukaista hoitoa, johon kuuluu elektrolyyttiarvojen seuranta, pahoinvointi- ja ripulilääkkeiden anto ja/tai nesteytys ja elektrolyyttiä anto kliinisen tarpeen mukaan.

*Muu toksisuus***Taulukko 5 Annosmuutokset ja hoito – muu toksisuus (ei koske hyperglykemiaa, ihottumaa eikä ripulia tai koliittia)**

Vaikeusaste ¹	Suositus
Aste 1 tai 2	Piqray-annosta ei tarvitse muuttaa. Aloitetaan asianmukainen lääketieteellinen hoito ja seurataan kliinisen tarpeen mukaan ^{2,3} .
Aste 3	Piqray-hoito tauotetaan, kunnes tilanne korjautuu asteen ≤ 1 tasolle; tämän jälkeen Piqray-hoito aloitetaan uudelleen yhtä annostasoa pienemmällä annoksella ² .
Aste 4	Piqray-hoito lopetetaan pysyvästi ³ .
¹	Vaikeusasteluokittelu perustuu CTCAE-kriteerien versioon 5.0.
²	Asteen 2 ja 3 haimatulehduksen yhteydessä Piqray-hoito tauotetaan, kunnes tilanne paranee asteen ≤ 1 tasolle, minkä jälkeen Piqray-hoito aloitetaan uudelleen yhtä annostasoa pienemmällä annoksella. Annosta voidaan pienentää vain yhden kerran. Jos toksisuus uusiutuu, Piqray-hoito lopetetaan pysyvästi.
³	Asteen 2 kokonaisbilirubiiniarvon kohoamisen yhteydessä Piqray-hoito tauotetaan, kunnes tilanne korjautuu asteen ≤ 1 tasolle; tämän jälkeen Piqray-hoito aloitetaan uudelleen samalla annostasolla, jos tilanne korjautuu ≤ 14 vuorokauden kuluessa, tai aloitetaan uudelleen yhtä annostasoa pienemmällä annoksella, jos tilanne korjautuu > 14 vuorokauden kuluessa.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Annosta ei tarvitse muuttaa 65 vuotta täyttäneitä potilaita hoidettaessa (ks. kohta 5.2). Tietoja on rajoitetusti ≥ 75 -vuotiaiden, ja etenkin ≥ 85 -vuotiaiden potilaiden hoidosta.

Munuaisten vajaatoiminta

Populaatiofarmakokinetiikan analyysin mukaan annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2). Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, sillä Piqray-hoidosta ei ole kokemusta tässä potilasryhmässä.

Maksan vajaatoiminta

Annosmuutoksia ei tarvita, jos potilaalla on lievä, keskivaikea vai vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka A, B tai C); tieto perustuu maksan vajaatoimintaa koskeneeseen tutkimukseen, johon osallistui syöpää sairastamattomia maksan vajaatoimintapotilaita (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Piqrayn turvallisuutta ja tehoa 0–18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Piqray otetaan suun kautta. Tabletit niellään kokonaisina. Niitä ei saa pureskella, murskata eikä halkaista ennen nielemistä. Rikkoutuneita, halkeilleita tai muutoin vaurioituneita tabletteja ei saa niellä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Fulvestrantti

Aiemmin fulvestrantti-hoitoa saaneista potilaista (n=39, tutkimuksessa CBYL719X2101) on rajallisesti tietoa, joten tehoa ei katsottu todennetuksi tässä populaatiossa (ks. kohta 5.1).

Yliherkkyys (myös anafylaktiset reaktiot)

Piqray-hoitoa saaneilla potilailla ilmoitettiin vakavia yliherkkyysreaktioita (mm. anafylaktinen reaktio, anafylaktinen sokki ja angioedeema), joiden oireina esiintyi esimerkiksi hengenahdistusta, kuumia aaltoja, ihottumaa, kuumetta tai takykardiaa (ks. kohta 4.8). Jos potilaalle kehittyy vakavia yliherkkyysreaktioita, Piqray-hoito on lopetettava pysyvästi eikä sitä saa aloittaa uudelleen. Asianmukainen hoito on aloitettava ripeästi.

Vaikeat ihoreaktiot

Alpelisibin käytön yhteydessä on ilmoitettu vaikeita ihoreaktioita. Vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa ilmoitettiin Stevens–Johnsonin oireyhtymä -tapaus 1 potilaalla (0,4 %) ja erythema multiforme -tapauksia 3 potilaalla (1,1 %). Markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu lääkereaktioita, joihin liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (DRESS) (ks. kohta 4.8).

Piqray-hoitoa ei saa aloittaa, jos potilaalla on aikaisemmin ollut vaikea ihoreaktio.

Potilaille on kerrottava vaikeiden ihoreaktioiden merkeistä ja oireista (esim. ennakko-oireena esiintyvä kuume, flunssan kaltaiset oireet, limakalvomuutokset tai etenevä ihottuma). Jos vaikeiden ihoreaktioiden merkkejä tai oireita ilmenee, Piqray-hoito on tauotettava, kunnes reaktion etiologia on selvitetty. Ihotautilääkärin konsultointi on suositeltavaa.

Jos vaikea ihoreaktio vahvistuu, Piqray-hoito on lopetettava pysyvästi. Piqray-hoitoa ei saa aloittaa uudelleen, jos potilaalla on aiemmin ollut vaikeita ihoreaktioita. Jos vaikea ihoreaktio ei vahvistu, voi olla tarpeellista tauottaa Piqray-hoito, pienentää Piqray-annosta tai lopettaa Piqray-hoito taulukossa 3 kuvattavaan tapaan (ks. kohta 4.2).

Hyperglykemia

Piqray-hoitoa saaneilla potilailla on havaittu vaikeaa hyperglykemiaa, johon on joissain tapauksissa liittynyt hyperglykeeminen hyperosmolaarinen ei-ketoottinen oireyhtymä (HHNKS) tai ketoasidoosi. Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu joitain kuolemaan johtaneita ketoasidoositapauksia.

Vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa hyperglykemiaa esiintyi useammin potilailla, joilla oli seulontavaiheessa diabetes (0 potilaalla 12:sta [0 %] aste 1–2 ja 10 potilaalla 12:sta [83,3 %] aste 3-4), esidiabetes (42 potilaalla 159:stä [26,4 %] aste 1–2 ja 77 potilaalla 159:stä [48,4 %] aste 3-4) tai painoindeksi ≥ 30 (13 potilaalla 74:stä [17,6 %] aste 1–2 ja 38 potilaalla 74:stä [51,4 %] aste 3–4) tai jotka olivat ≥ 75 -vuotiaita (6 potilaalla 34:stä [17,6 %] aste 1–2 ja 19 potilaalla 34:stä [55,9 %] aste 3–4).

Hyperglykemia voi kehittyä nopeasti hoidon aloittamisen jälkeen, joten on suositeltavaa, että potilas seuraa verensokeriaan tiheästi ensimmäisten 4 hoitoviikon ajan ja etenkin ensimmäisten 2 hoitoviikon ajan kliinisen tarpeen mukaan. Paastoglukoosipitoisuuden suositeltava seuranta-aikataulu esitetään taulukossa 6.

Vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa potilaat, joilla oli aikaisemmin ollut diabetes, tehostivat diabeteslääkitystään Piqray-hoidon aikana.

Kaikkia potilaita on ohjeistettava elämäntapamuutoksista, joilla voidaan vähentää hyperglykemiaa (esim. ruokavaliorajoitukset ja fyysinen aktiivisuus).

Taulukko 6 Paastoglukoosipitoisuuden seuranta-aikataulu

	Paastoglukoosipitoisuuden ja HbA1c-arvon suositeltava seuranta-aikataulu kaikilla Piqray-hoitoa saavilla potilailla	Paastoglukoosipitoisuuden ja HbA1c-arvon suositeltava seuranta-aikataulu Piqray-hoitoa saavilla potilailla, joilla on diabetes, esidiabetes, painoindeksi on ≥ 30 tai ikä ≥ 75 v
Seulontavaiheessa ennen Piqray-hoidon aloittamista	Plasman paastoglukoosipitoisuus (fB-gluk) ja HbA1c määritetään ja veren glukoosipitoisuus optimoidaan (ks. taulukko 2).	
Piqray-hoidon aloittamisen jälkeen	Plasman paastoglukoosia seurataan viikoilla 1, 2, 4, 6 ja 8 hoidon aloittamisen jälkeen ja tämän jälkeen kuukausittain.	
	Paastoglukoosipitoisuutta seurataan/seurataan omaseurannassa säännöllisesti, tavallista tiheämmin ensimmäisten 4 hoitoviikon ja etenkin ensimmäisten 2 hoitoviikon aikana, terveydenhuollon ammattilaisen ohjeiden mukaisesti*.	Paastoglukoosipitoisuutta seurataan/seurataan omaseurannassa päivittäin ensimmäisten 2 hoitoviikon aikana. Sitten paastoglukoosipitoisuuden seurantaa jatketaan niin tiheästi kuin on tarpeen hyperglykemian hallitsemiseksi terveydenhuollon ammattilaisen ohjeiden mukaisesti*.
	HbA1c-arvoa on seurattava 4 viikon kuluttua hoidosta ja tämän jälkeen 3 kuukauden välein.	
Mikäli Piqray-hoidon aloittamisen jälkeen kehitty hyperglykemia	Paastoglukoosipitoisuutta seurataan säännöllisesti, paikallisten hoitokäytäntöjen mukaisesti ja vähintään siihen asti, että paastoglukoosipitoisuus pienenee normaaliarvoon.	
	Diabeteslääkityksen aikana jatketaan paastoglukoosipitoisuuden seurantaa vähintään kerran viikossa 8 viikon ajan ja tämän jälkeen 2 viikon välein, ja paastoglukoosipitoisuutta seurataan hyperglykemian hoitoon perehtyneen terveydenhuollon ammattilaisen ohjeiden mukaisesti.	
* Glukoosiseuranta tulee kokonaisuudessaan toteuttaa lääkärin ohjeistuksen ja klinisen näytön mukaan.		

Potilaille on kerrottava hyperglykemian merkeistä ja oireista (esim. poikkeavan voimakas jano, tihentynyt virtsaaminen tai suurentunut virtsamäärä, voimistunut ruokahalu ja samanaikainen painon lasku).

190 hyperglykemiapotilaasta 87,4 %:lla (166/190) hyperglykemiaa hoidettiin diabeteslääkityksellä ja 75,8 % (144/190) ilmoitti käyttävänsä metformiinia joko ainoana lääkkeenä tai yhdessä muiden diabeteslääkkeiden kanssa (esim. insuliini, dipeptidyylipeptidaasi 4:n [DPP-4] estäjät, natrium-glukoosi-kuljettajaproteiini 2:n [SGLT2] estäjät ja sulfonyyliureat).

Suun kautta otettavia diabeteslääkkeitä käytettiin 154 potilaalla. Näistä 154 potilaasta 17 (11,0 %) lopetti hoidon hyperglykemian takia. 54 potilasta käytti lisälääkkeenä insuliinia ja näistä 13 (24,1%) lopettivat hoidon hyperglykemian takia.

162 potilaasta, joilla oli asteen ≥ 2 hyperglykemia, 155 potilaalla mediaaniaika lievittymiseen vähintään yhden vaikeusasteen verran ensimmäisestä tapahtumasta (n = 153) oli 8 vrk (95 % lv 8–10 vrk).

Plasman paastoglukoosipitoisuus korjautui lähtötasolle 98,3 %:lla (n = 57) potilaista, joiden plasman paastoglukoosipitoisuus oli suurentunut ja jotka lopettivat Piqray-hoidon mutta jatkoivat fulvestranttihoitoa (n = 58).

Piqray-hoidon turvallisuutta tyyppin 1 diabetesta ja huonossa hoitotasapainossa olevaa tyyppin 2 diabetesta sairastavilla potilailla ei ole osoitettu, sillä nämä potilaat suljettiin pois vaiheen III kliinisestä tutkimuksesta. Mukaan otettiin potilaita, joilla oli anamneesissa tyyppin 2 diabetes. Diabetespotilaiden kohdalla diabeteksen hoidon tehostaminen voi olla tarpeen, ja potilaan vointia on seurattava tiiviisti.

Hyperglykemian vaikeusasteesta riippuen voi olla aiheellista tauottaa Piqray-hoito, pienentää Piqray-annosta tai lopettaa Piqray-hoito taulukossa 2 kuvattavaan tapaan (ks. kohta 4.2).

Pneumoniitti

Kliinisissä tutkimuksissa Piqray-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu pneumoniittia, myös vakavaa pneumoniittia / akuuttia interstitiaalista keuhkosairautta. Potilaita tulee kehottaa ilmoittamaan ripeästi kaikista uusista hengitystieoireista tai hengitystieoireiden pahenemisesta. Jos potilaalla on uusia tai pahenevia hengitystieoireita tai hänelle epäillään kehittyneen pneumoniitti, Piqray-hoito on tauotettava heti ja potilas on arvioitava pneumoniitin varalta. Ei-infektioperäisen pneumoniitin mahdollisuus on otettava huomioon, jos potilaalla on epäspesifisiä hengitysteihin liittyviä merkkejä ja oireita kuten hypoksiaa, yskää, hengenahdistusta tai radiologisessa tutkimuksessa todettavia interstitiaalisia infiltraatteja, kun infektiot, kasvaimet ja muut syyt on suljettu pois asianmukaisten tutkimusten avulla. Piqray-hoito on aina lopetettava pysyvästi, jos potilaalla todetaan vahvistetusti pneumoniitti.

Ripuli tai koliitti

Potilaita on seurattava ripulin ja koliitin muiden oireiden, kuten vatsakivun ja limaisen tai verisen ulosteen, varalta.

Piqray-hoidon aikana on ilmoitettu vaikeaa ripulia ja sen kliinisiä seurauksia, kuten nestehukkaa ja akuuttia munuaisvauriota; nämä korjautuivat asianmukaisten hoitotoimien avulla. Potilaista 59,5 %:lla (n = 169) esiintyi ripulia Piqray-hoidon aikana. Asteen 3 ripulia esiintyi 7 %:lla (n = 20) potilaista. Asteen 4 tapauksia ei ilmoitettu. Potilailla, joilla esiintyi asteen 2 tai 3 ripulia (n = 76), mediaaniaika alkamiseen oli 50 vrk (vaihteluväli 1–954 vrk).

Piqray-annosta oli pienennettävä 5,6 %:lla potilaista, ja 2,8 % potilaista lopetti Piqray-hoidon ripulin takia. Niistä 169 potilaasta, joilla esiintyi ripulia, 64,5 % (109/169) tarvitsi oireiden hallintaan ripulilääkettä (esim. loperamidia).

Ripulin tai koliitin vaikeusasteesta riippuen Piqray-annosta saatetaan joutua pienentämään tai hoito voidaan joutua tauottamaan tai lopettamaan taulukon 4 ohjeiden mukaisesti (ks. kohta 4.2).

Potilaita on neuvottava aloittamaan ripulin hoito, lisäämään nesteensaantia suun kautta ja ilmoittamaan lääkäriin, jos ripulia tai koliitin muita oireita esiintyy Piqray-hoidon aikana. Koliitin tapauksessa lisähoitoa, kuten steroideja, voidaan harkita kliinisen näytön mukaan.

Leuan osteonekroosi

Varovaisuutta on noudatettava, jos Piqray-valmistetta ja bisfosfonaatteja tai RANK-ligandin estäjiä (esim. denosumabia) käytetään samanaikaisesti tai peräkkäin. Piqray-hoitoa ei saa aloittaa, jos potilaalla on parhaillaan leuan osteonekroosi, joka johtuu aiemmasta tai meneillään olevasta bisfosfonaatti-/denosumabihoidosta. Potilaita on kehoitettava ilmoittamaan viipymättä, jos Piqray-hoidon aikana ilmenee uusia suun oireita (esim. hampaiden heiluminen, kipu tai turvotus, suun haavaumat, jotka eivät parane, tai erite) tai suun oireiden pahenemista.

Jos potilaalle kehittyy leuan osteonekroosi, tavanomainen lääketieteellinen hoito on aloitettava.

Oireiset viskeraalimetastaasit

Lääkevalmisteen tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu potilailta, joilla on oireisia viskeraalimetastaaseja.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkevalmisteet, jotka saattavat suurentaa plasman alpelisibipitoisuuksia

Rintasyövän resistenssiproteiinin (BCRP:n) estäjät

Alpelisibi on BCRP:n substraatti *in vitro*. BCRP osallistuu alpelisibin poistumiseen maksan ja sapen kautta ja sen erittymiseen suoleen, joten BCRP:n esto maksassa ja suolessa alpelisibin eliminaation aikana voi johtaa systeemisen alpelisibialtistuksen suurenemiseen. Näin ollen varovaisuus ja seuranta haittojen varalta ovat tarpeen BCRP:n estäjien (esim. eltrombopagi, lapatinibi, pantopratsoli) samanaikaisen käytön aikana.

Lääkevalmisteet, jotka saattavat pienentää plasman alpelisibipitoisuuksia

Happoisuutta vähentävät aineet

H₂-reseptorisalpaaja ranitidiinin anto yhdessä suun kautta otetun 300 mg:n alpelisibikerta-annoksen kanssa alensi hieman alpelisibin biologista hyötyosuutta ja alensi kokonaisaltistusta alpelisibille. Vähärasvaisen, vähäkalorisen aterian yhteydessä ranitidiini alensi AUC_{inf}-arvoa keskimäärin 21 % ja C_{max}-arvoa keskimäärin 36 %. Vaikutus oli voimakkaampi, kun lääke otettiin ilman ruokaa. Tällöin ranitidiini alensi AUC_{inf}-arvoa 30 % ja and C_{max}-arvoa 51 % verrattuna tilanteeseen, jossa lääke otettiin tyhjiin mahaan ilman ranitidiiniä. Populaatiofarmakokinetiikan analyysissä mahan happamuutta vähentävien aineiden kuten protonipumpun estäjien, H₂-reseptorisalpaajien ja antasidien samanaikainen anto ei vaikuttanut merkittävästi alpelisibin farmakokinetiikkaan. Näin ollen alpelisibia voidaan käyttää samanaikaisesti happamuutta vähentävien aineiden kanssa, mutta alpelisibi on otettava välittömästi ruoan jälkeen (ks. kohta 4.2).

CYP3A4:n induorit

Kun terveille aikuisille (N = 25) annettiin 600 mg rifampisiinia (voimakas CYP3A4:n induori) kerran päivässä 7 päivän ajan ja päivänä 8 annettiin lisäksi samanaikaisesti 300 mg kerta-annos alpelisibia suun kautta, alpelisibin C_{max}-arvo aleni 38 % ja AUC-arvo 57 %. Kun annettiin rifampisiinia 600 mg kerran päivässä 15 päivän ajan ja päivästä 8 päivään 15 annettiin samanaikaisesti alpelisibia 300 mg kerran päivässä, aleni alpelisibin vakaan tilan C_{max}-arvo 59 % ja AUC 74 %.

Voimakkaan CYP3A4:n induorin samanaikainen käyttö alentaa alpelisibin AUC-arvoa, mikä voi vähentää alpelisibin tehoa. Alpelisibin käyttöä samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A4:n induorien (esim. apalutamidi, karbamatsepiini, entsalutamidi, mitotaani, fenytoiini, rifampisiini, mäkikuisma) kanssa on vältettävä. Samanaikaisesti alpelisibin kanssa käytettäväksi lääkkeiksi on harkittava sellaisia vaihtoehtoja, jotka eivät induoi CYP3A4:a tai induoivat sitä vain vähän.

Lääkevalmisteet, joiden pitoisuuksiin plasmassa alpelisibi saattaa vaikuttaa

CYP3A4:n, CYP2C8:n, CYP2C9:n, CYP2C19:n ja CYP2B6:n substraattit

Annosmuutoksia ei tarvita, jos Piqray-valmistetta annetaan samanaikaisesti CYP3A4:n substraattien (esim. everolimuusi, midatsolaami), CYP2C8:n substraattien (esim. repaglinidi), CYP2C9:n substraattien (esim. varfariini) tai CYP2C19:n substraattien kanssa (esim. omepratsoli). CYP2B6:n substraattien osalta ei havaittu merkittäviä muutoksia altistuksessa, kun Piqray-valmistetta annettiin samanaikaisesti. Näitä tuloksia tulee kuitenkin huomioida varovaisuutta noudattaen, koska saatavilla olevat tiedot ovat rajalliset (ks. kohta 5.2).

Lääkeaineinteraktiotutkimuksessa alpelisibin anto yhdessä everolimuusin (herkkä CYP3A4-entsyymin substraatti) kanssa vahvisti, että alpelisibilla ei ole kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia CYP3A4-entsyymin substraattien kanssa (AUC suureni 11,2 %). Everolimuusialtistuksen ei todettu muuttuneen 250–300 mg:n alpelisibiannoksilla.

Terveillä vapaaehtoisilla CYP2C9:n substraatin (S-varfariini) anto yhdessä alpelisibin kanssa lisäsi S-varfariinialtistusta keskimäärin 34 % AUC_{inf}-arvon osalta ja 19 % C_{max}-arvon osalta verrattuna pelkän S-varfariinin antoon. Tämä osoittaa, että alpelisibi on heikko CYP2C9:n estäjä.

Kuljettajaproteiinien substraattiaineet

In vitro -arvioinnit ovat osoittaneet, että alpelisibi (ja/tai sen metaboliitti BZG791) voi estää OAT3-kuljettajaproteiinien ja suolen BCRP:n ja P-gp:n toimintaa. Varovaisuutta on noudatettava, jos Piqray-valmisteen kanssa käytetään samanaikaisesti kyseisten kuljettajaproteiinien herkkiä substraatteja, joiden terapeuttinen leveys on kapea, sillä Piqray voi suurentaa systeemistä altistusta kyseisille substraateille.

Hormonaalinen ehkäisy

Alpelisibin ja hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden mahdollisia lääkeaineinteraktioita ei ole arvioitu kliinisissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Piqray on tarkoitettu miehille ja postmenopausaalaisille naisille. Valmistetta ei saa antaa naisille, jotka ovat raskaana, saattavat olla raskaana tai imettävät (ks. kohta 4.1).

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Ehkäisy miehille ja naisille

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on kerrottava, että eläintutkimusten ja vaikutusmekanismin perusteella alpelisibi voi aiheuttaa haittaa kehittyvälle sikiölle. Alkion- ja sikiönkehitystutkimuksissa rotalla ja kaniinilla on todettu, että alpelisibin anto suun kautta organogeneesin aikana aiheuttaa alkiotoksisuutta, sikiötoksisuutta ja teratogeenisuutta (ks. kohta 5.3).

Jos lisääntymiskykyiset naiset ottavat Piqray-valmistetta, heidän on käytettävä tehokasta ehkäisyä (esim. kahta estemenetelmää) Piqray-hoidon aikana ja vähintään 1 viikon ajan Piqray-hoidon lopettamisen jälkeen.

Jos miespotilaan seksikumppani on raskaana, saattaa olla raskaana tai voi tulla raskaaksi, miehen on käytettävä yhdynnöissä kondomia Piqray-hoidon aikana ja vähintään 1 viikon ajan Piqray-hoidon lopettamisen jälkeen.

Ks. fulvestrantin valmisteyhteenvedon kohta 4.6.

Raskaus

Piqray-valmiste ei ole tarkoitettu eikä sitä tule käyttää raskaana oleville naisille tai naisille, jotka saattavat olla raskaana (ks. kohta 4.1).

Ei ole olemassa tietoja alpelisibin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Piqray-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

Lisääntymiskykyisten naisten raskausstatus on tarkistettava ennen Piqray-hoidon aloittamista.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö alpelisibi ihmisen rintamaitoon tai eläinten maitoon.

Imetettävään lapseen kohdistuvien vakavien haittavaikutusten riskin vuoksi on suositeltavaa, että nainen ei imetä Piqray-hoidon aikana eikä ennen kuin viimeisestä Piqray-annoksesta on kulunut vähintään 1 viikko.

Hedelmällisyys

Alpelisibin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole kliinistä tietoa saatavilla. Eläimillä tehtyjen toistuvaisannosten toksisuus- ja hedelmällisyystutkimusten perusteella alpelisibi saattaa heikentää lisääntymiskykyisten urosten ja naaraiden hedelmällisyyttä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Piqray-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaita on kehoitettava olemaan varovaisia ajaessaan ja käyttäessään koneita, jos heillä esiintyy uupumusta tai näön hämärtymistä hoidon aikana (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Turvallisuusprofiili perustuu tietoihin kaksoissokkoutetun, lumekontrolloidun vaiheen III tutkimuksen alpelisibi- ja fulvestranttiryhmän 284 potilaasta.

Yleisimpiä haittavaikutuksia (ilmoitettu esiintymistiheys > 20 % yhdistetyssä tutkimuspopulaatiossa, jossa osalla tutkittavista oli mutaatio ja osalla ei) olivat suurentunut plasman glukoosipitoisuus (79,2 %), suurentunut kreatiniinipitoisuus (67,6 %), ripuli (59,5 %), suurentunut gammaglutamyyli transferaasipitoisuus (53,2 %), ihottuma (51,8 %), pienentynyt lymfosyyttimäärä (55,3 %), pahoinvointi (46,8 %), suurentunut alaniiniaminotransferaasipitoisuus (44,0 %), anemia (44,0 %), uupumus (43,3 %), suurentunut lipaasipitoisuus (42,6 %), heikentynyt ruokahalu (35,9 %), suutulehdus (30,3 %), oksentelu (28,5 %), painon lasku (27,8 %), hypokalsemia (27,8 %), pienentynyt plasman glukoosipitoisuus (26,8 %), pidentynyt aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika (APTT) (22,2 %) ja hiustenlähtö (20,4 %).

Yleisimpiä asteen 3 tai 4 haittavaikutuksia (ilmoitettu esiintymistiheys \geq 2 %) olivat suurentunut plasman glukoosipitoisuus (39,1 %), ihottuma (19,4 %), suurentunut gammaglutamyyli transferaasipitoisuus (12,0 %), pienentynyt lymfosyyttimäärä (9,2 %), ripuli (7,0 %), suurentunut lipaasipitoisuus (7,0 %), hypokalsemia (6,3 %), uupumus (5,6 %), painon lasku (5,3 %), anemia (4,9 %), hypertensio (4,6 %), suurentunut alaniiniaminotransferaasipitoisuus (4,2 %), pahoinvointi (2,8 %), suurentunut kreatiniinipitoisuus (2,8 %), suutulehdus (2,5 %), hypokalsemia (2,1 %) ja limakalvotulehdus (2,1 %).

Yleisimpiä hoidon lopettamiseen johtaneita haittavaikutuksia olivat hyperglykemia (6,3 %), ihottuma (4,2 %), ripuli (2,8 %) ja uupumus (2,5 %).

Haittavaikutustaulukko

Vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa ja markkinoilletulon jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset (taulukko 7) esitetään MedDRA-elinjärjestelmäluokittain. Kunkin elinjärjestelmäluokan haittavaikutukset esitetään yleisyysjärjestyksessä yleisimmistä alkaen. Kunkin yleisyysluokan haittavaikutukset esitetään vakavuusasteen mukaan alenevassa järjestyksessä vakavimmasta alkaen. Kunkin haittavaikutuksen kohdalla mainittava yleisyysluokka perustuu seuraavaan määritelmään: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 7 Vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa ja markkinoilletulon jälkeen havaitut haittavaikutukset

Haittavaikutus	Kaikki asteet (%)		Aste 3 tai 4 (%)
Infektiot			
Virtsatieinfektio ¹	Hyvin yleinen	29 (10,2)	2 (0,7)*
Veri ja imukudos			
Anemia	Hyvin yleinen	125 (44,0)	14 (4,9)*
Lymfosyyttimäärän pieneneminen	Hyvin yleinen	157 (55,3)	26 (9,2)
Trombosyyttimäärän pieneneminen	Hyvin yleinen	43 (15,1)	4 (1,4)*
Immuunijärjestelmä			
Yliherkkyys ²	Yleinen	11 (3,9)	2 (0,7)*
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			
Suurentunut plasman glukoosipitoisuus	Hyvin yleinen	225 (79,2)	111 (39,1)
Pientynyt plasman glukoosipitoisuus	Hyvin yleinen	76 (26,8)	1 (0,4)
Heikentynyt ruokahalu	Hyvin yleinen	102 (35,9)	2 (0,7)*
Hypokalemia	Hyvin yleinen	42 (14,8)	18 (6,3)
Hypokalsemia	Hyvin yleinen	79 (27,8)	6 (2,1)*
Pientynyt magnesiumipitoisuus	Hyvin yleinen	34 (12,0)	1 (0,4)
Nestehukka	Yleinen	10 (3,5)	1 (0,4)*
Ketoasidoosi ³	Melko harvinainen	2 (0,7)	2 (0,7)
Hyperglykeeminen hyperosmolaarinen eiketoottinen oireyhtymä (HHNKS) [#]	Tuntematon	Tuntematon	Tuntematon
Psyykkiset häiriöt			
Unettomuus	Yleinen	22 (7,7)	
Hermosto			
Päänsärky	Hyvin yleinen	55 (19,4)	2 (0,7)*
Makuaistin häiriöt ⁴	Hyvin yleinen	44 (15,5)	1 (0,4)*
Silmät			
Näön sumentuminen	Yleinen	15 (5,3)	1 (0,4)*
Silmien kuivuus	Yleinen	10 (3,5)	
Verisuonisto			
Hypertensio	Yleinen	27 (9,5)	13 (4,6)
Lymfedeema	Yleinen	16 (5,6)	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			
Pneumoniitti ⁵	Yleinen	5 (1,8)	1 (0,4)*

Ruoansulatuselimistö			
Ripuli	Hyvin yleinen	169 (59,5)	20 (7,0)*
Pahoinvointi	Hyvin yleinen	133 (46,8)	8 (2,8)*
Suutulehdus ⁶	Hyvin yleinen	86 (30,3)	7 (2,5)*
Oksentelu	Hyvin yleinen	81 (28,5)	2 (0,7)*
Vatsakipu	Hyvin yleinen	50 (17,6)	4 (1,4)*
Dyspepsia	Hyvin yleinen	33 (11,6)	
Hammassärky	Yleinen	13 (4,6)	1 (0,4)*
Ientulehdus	Yleinen	11 (3,9)	1 (0,4)*
Ienten kipu	Yleinen	9 (3,2)	
Huulitulehdus	Yleinen	8 (2,8)	
Haimatulehdus	Melko harvinainen	1 (0,4)	1 (0,4)
Koliitti	Tunteeton	Tunteeton	Tunteeton
Iho ja ihonalainen kudus			
Ihottuma ⁷	Hyvin yleinen	147 (51,8)	55 (19,4)*
Hiustenlähtö	Hyvin yleinen	58 (20,4)	
Kutina	Hyvin yleinen	53 (18,7)	2 (0,7)*
Ihon kuivuus ⁸	Hyvin yleinen	53 (18,7)	1 (0,4)*
Punoitus ⁹	Yleinen	18 (6,3)	2 (0,7)*
Dermatiitti ¹⁰	Yleinen	10 (3,5)	2 (0,7)*
Palmoplantaarinen erytrodysestesia- oireyhtymä	Yleinen	5 (1,8)	
Erythema multiforme	Yleinen	3 (1,1)	2 (0,7)*
Stevens–Johnsonin oireyhtymä	Melko harvinainen	1 (0,4)	1 (0,4)*
Lääkereaktio, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (DRESS) [#]	Tunteeton	Tunteeton	Tunteeton
Angioedeema	Tunteeton	Tunteeton	Tunteeton
Luusto, lihakset ja sidekudos			
Lihasspasmit	Yleinen	22 (7,7)	
Lihaskipu	Yleinen	19 (6,7)	1 (0,4)*
Leuan osteonekroosi	Yleinen	16 (5,6)	5 (1,8)*
Munuaiset ja virtsatiet			
Akuutti munuaisvaurio	Yleinen	16 (5,6)	5 (1,8)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			
Uupumus ¹¹	Hyvin yleinen	123 (43,3)	16 (5,6)*
Limakalvotulehdus	Hyvin yleinen	56 (1,7)	6 (2,1)*
Ääreisosien turvotus	Hyvin yleinen	47 (16,5)	
Kuume	Hyvin yleinen	45 (15,8)	2 (0,7)
Limakalvojen kuivuus ¹²	Hyvin yleinen	36 (12,7)	1 (0,4)
Turvotus ¹³	Yleinen	18 (6,3)	

Tutkimukset			
Painon lasku	Hyvin yleinen	79 (27,8)	15 (5,3)*
Suurentunut veren kreatiniinipitoisuus	Hyvin yleinen	192 (67,6)	8 (2,8)*
Suurentunut gammaglutamyyli-transferaasi-pitoisuus	Hyvin yleinen	151 (53,2)	34 (12,0)
Suurentunut alaniiniaminotransferaasi-pitoisuus	Hyvin yleinen	125 (44,0)	12 (4,2)*
Suurentunut lipaasipitoisuus	Hyvin yleinen	121 (42,6)	20 (7,0)
Pidentynyt aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika (APTT)	Hyvin yleinen	63 (22,2)	2 (0,7)
Pientynyt albumiinipitoisuus	Hyvin yleinen	41 (14,4)	1 (0,4)
Suurentunut glykosyloitunut hemoglobiini-pitoisuus	Yleinen	8 (2,8)	0
* Asteen 4 haittavaikutuksia ei todettu			
# Markkinoilletulon jälkeen ilmoitettu haittavaikutus. Nämä haittavaikutukset ovat peräisin spontaaneista ilmoituksista, jolloin yleisyyttä tai lääkealtistukseen liittyvää syy-yhteyttä ei aina voida varmistaa luotettavasti.			
1	Virtsatieinfektio: mukana myös yksi urosepsistapaus		
2	Yliherkkyys: mukana myös allerginen dermatiitti		
3	Ketoasidoosi: mukana myös diabeettinen ketoasidoosi (ks. kohta 4.4)		
4	Makuaisin häiriöt: mukana myös ageusia, hypogeusia		
5	Pneumoniitti: mukana myös interstitiaalinen keuhkosairaus		
6	Suutulehdus: mukana myös aftahaavauma ja suun haavaumat		
7	Ihottuma: mukana myös makulopapulaarinen ihottuma, makulaarinen ihottuma, yleistynyt ihottuma, papulaarinen ihottuma, kutiava ihottuma		
8	Ihon kuivuus: mukana myös ihon fissuurat, kseroosi, kseroderma		
9	Punoitus: mukana myös yleistynyt eryteema		
10	Dermatiitti: mukana myös aknemainen dermatiitti		
11	Uupumus: mukana myös voimattomuus		
12	Limakalvojen kuivuus: mukana myös suun kuivuus, ulkosynnyttimien ja emättimen kuivuus		
13	Turvotus: mukana myös kasvojen turpoaminen, kasvojen turvotus, silmäluomien turvotus		

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Hyperglykemia

Hyperglykemiaa (plasman paastoglukoosi > 160 mg/dl) ilmoitettiin 190 potilaalla (66,9 %): asteen 2 tapahtumia (plasman paastoglukoosi 160–250 mg/dl) ilmoitettiin 16,2 %:lla potilaista, asteen 3 tapahtumia (plasman paastoglukoosi > 250–500 mg/dl) 33,8 %:lla potilaista ja asteen 4 tapahtumia (plasman paastoglukoosi > 500 mg/dl) taas 4,6 %:lla potilaista.

Lähtötilanteen plasman paastoglukoosipitoisuuksien ja HbA1c-arvojen perusteella 56 %:lla potilaista oli esidiabetes (plasman paastoglukoosi > 100–126 mg/dl [5,6–6,9 mmol/l] ja/tai HbA1c 5,7–6,4 %) ja 4,2 %:lla oli diabetes (plasman paastoglukoosi ≥ 126 mg/dl [≥ 7,0 mmol/l] ja/tai HbA1c ≥ 6,5 %). 74,8 %:lle potilaista, joilla oli lähtötilanteessa esidiabetes, kehittyi hyperglykemia (mikä tahansa aste) alpelisibihoidon aikana. Kaikilla potilailla, joilla oli asteen ≥ 2 hyperglykemiaa (plasman paastoglukoosi ≥ 160 mg/dl), mediaaniaika sen ensimmäiseen ilmenemiskertaan oli 15 vrk (vaihteluväli 5 vrk – 900 vrk) (laboratoriolöydösten perusteella). Asteen ≥ 2 hyperglykemian mediaanikesto oli 10 vrk (95 % lv 8–13 vrk). Potilailla, joilla oli asteen ≥ 2 hyperglykemiaa, mediaaniaika lievittymiseen (vähintään yhden vaikeusasteen verran ensimmäisestä tapahtumasta) oli 8 vrk (95 % lv 8–10 vrk). Plasman paastoglukoosipitoisuus korjautui lähtötasolle (normaalialueelle) kaikilla potilailla, jotka lopettivat Piqray-hoidon mutta jatkoivat fulvestranttihoitoa.

Hyperglykemiaa hoidettiin diabeteslääkityksellä, ks. kohta 4.4.

Ihottuma

Ihottumatapahtumia (mm. makulopapulaarinen, makulaarinen, yleistynyt, papulaarinen ja kutiava ihottuma, dermatiitti ja aknemainen dermatiitti) ilmoitettiin 153 potilaalla (53,9 %). Ihottuma oli useimmiten lievää tai keskivaikeaa (aste 1 tai 2) ja reagoi hoitoon. Joissain tapauksissa ihottumaan liittyi kutinaa ja ihon kuivuutta. Asteen 2 tapahtumia esiintyi 13,7 %:lla ja enintään asteen 3 tapahtumia 20,1 %:lla; mediaaniaika ensimmäiseen alkamiskertaan oli 12 vrk (vaihteluväli 2 vrk – 220 vrk).

Ihottumaa ehkäisevää hoitoa, mm. antihistamiineja, saaneilla potilailla ihottumaa ilmoitettiin harvemmin kuin tutkimuspopulaatiossa yleensä; kaikkien asteiden esiintymistiheys oli 26,1 % vs. 53,9 %, asteen 3 esiintymistiheys 11,4 % vs. 20,1 % ja Piqray-hoidon pysyvään lopettamiseen johtaneen ihottuman esiintymistiheys 3,4 % vs. 4,2 %. Potilaalle voidaan siis aloittaa profylaktinen antihistamiinihoito Piqray-hoidon aloittamisen yhteydessä.

Ruoansulatuskanavaan kohdistuva toksisuus (pahoinvointi, ripuli, oksentelu)

Ripulia raportoitiin 59,5 %:lla potilaista, pahoinvointia 46,8 %:lla ja oksentelua 28,5 %:lla potilaista (ks. taulukko 7).

Asteen 2 ripulitapahtumia esiintyi 19,7 %:lla potilaista ja asteen 3 ripulitapahtumia 7,0 %:lla. Mediaaniaika asteen ≥ 2 ripulin alkamiseen oli 50 vrk (vaihteluväli 1 vrk – 954 vrk).

Piqray-hoidon aikana on ilmoitettu vaikeaa ripulia ja sen kliinisiä seurauksia, kuten nestehukkaa ja akuuttia munuaisvauriota; nämä korjautuivat asianmukaisten hoitotoimien avulla (ks. taulukko 4). Pahoinvointilääkkeitä (esim. ondansetronia) käytettiin oireiden hoitoon 28/153 potilaan kohdalla (17,6 %) ja ripulilääkkeitä (esim. loperamidia) 109/169 potilaan kohdalla (64,5 %).

Leuan osteonekroosi

Leuan osteonekroosia ilmoitettiin Piqray- ja fulvestrantiryhmässä 5,6 %:lla potilaista (16/284). Viisitoista potilasta, joille kehittyi leuan osteonekroosi, oli altistunut samanaikaisesti bisfosfonaateille (esim. toledronihapolle) tai RANK-ligandin estäjille (esim. denosumabille). Leuan osteonekroosin riskin suurenemista ei siis voida sulkea pois potilailla, jotka saavat Piqray-valmistetta ja bisfosfonaatteja tai RANK-ligandin estäjiä.

lääkkäät

Alpelisibin ja fulvestrantin yhdistelmähoitoa saaneilla, 65 vuotta täyttäneillä potilailla asteen 3–4 hyperglykemian ilmaantuvuus oli suurempi (45,3 %) kuin alle 65-vuotiailla potilailla (33,5 %). Alle 75-vuotiailla potilailla asteen 3–4 hyperglykemian ilmaantuvuus oli 36 % ja 75 vuotta täyttäneillä 55,9 %.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

Yliannostukseen liittyvät haittavaikutukset ovat olleet Piqray-valmisteen turvallisuusprofiilin mukaisia, ja niihin ovat kuuluneet hyperglykemia, pahoinvointi, voimattomuus ja ihottuma.

Hoito

Kaikissa yliannostustapauksissa on ryhdyttävä yleisiin oireenmukaisiin hoitotoimiin ja tukitoimiin tarpeen mukaan. Piqray-valmisteele ei tunneta vastalääkettä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset lääkeaineet, muut antineoplastiset lääkeaineet, ATC-koodi: L01EM03

Vaikutusmekanismi

Alpelisibi on α -spesifinen luokan I fosfatidyyli-inositoli-3-kinaasin (PI3K α) estäjä. PI3K:n katalyyttistä α -alaysikköä koodaavassa geenissä (PIK3CA) tapahtuvat gain-of-function-mutaatiot johtavat PI3K α :n aktivoitumiseen ja AKT-signalointiin, solujen transformaatioon ja kasvainten muodostukseen *in vitro*- ja *in vivo* -malleissa.

Rintasyöpäsolulinjoissa alpelisibi esti PI3K:sta alavirtaan sijaitsevien kohdemolekyylien kuten AKT:n fosforylaatiota ja osoittautui tehokkaaksi solulinjoissa, joissa oli PIK3CA-mutaatio.

In vivo alpelisibi esti PI3K/AKT-signalointireittiä ja vähensi kasvaimen kasvua ksenograftimalleissa, myös rintasyöpämalleissa.

Alpelisibihoidon aikaansaaman PI3K-eston on osoitettu lisäävän estrogeenireseptorin (ER) transkriptiota rintasyöpäsoluissa. Alpelisibin ja fulvestrantin yhdistelmä vaikutti tehokkaammin kasvaimeen kuin kumpikaan näistä hoidoista yksinään, kun niitä arvioitiin ER-positiivisista, PIK3CA-mutaatioposiitivisista rintasyöpäsolulinjoista johdetuissa ksenograftimalleissa.

PI3K/AKT-signalointireitti vastaa glukoosihomeostaasista, ja hyperglykemia on PI3K-eston odotettavissa oleva, kohdemolekyyliin kohdistuvasta vaikutuksesta johtuva on-target-haittavaikutus.

Kliininen teho ja turvallisuus

Piqray-valmistetta arvioitiin vaiheen III satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa avaintutkimuksessa, jossa alpelisibia annettiin yhdessä fulvestrantin kanssa postmenopausaalisille naisille sekä miehille, joilla oli hormonireseptoriposiitivinen, HER2-negatiivinen levinnyt (lokoregionaalisesti uusiutunut tai metastasoitunut) rintasyöpä ja joiden tauti oli edennyt tai uusiutunut aromataasinestäjäpohjaisen hoidon aikana tai sen jälkeen (yhdessä tai ilman CDK4/6-valmistetta).

Yhteensä 572 potilasta rekrytoitiin kahteen kohorttiin; toisen kohortin potilailla oli PIK3CA-mutaatioposiitivinen ja toisen kohortin potilailla PIK3CA-mutaationegatiivinen rintasyöpä. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko alpelisibia (300 mg) ja fulvestranttia tai lumelääkettä ja fulvestranttia. Satunnaistamisen yhteydessä tutkittavat stratifioitiin keuhko- ja/tai maksametastaasien ja aiemman CDK4/6-estäjähoidon perusteella.

PIK3CA-mutaatioposiitivisessa kohortissa 169 potilasta, joilla oli vähintään yksi PIK3CA-mutaatio (C420R, E542K, E545A, E545D [vain 1635G>T], E545G, E545K, Q546E, Q546R, H1047L, H1047R tai H1047Y), satunnaistettiin saamaan alpelisibia ja fulvestranttia, ja 172 potilasta satunnaistettiin saamaan lumelääkettä ja fulvestranttia. Tässä kohortissa 170 potilaalla (49,9 %) oli maksa-/keuhkometastaaseja ja 20 potilasta (5,9 %) oli saanut aiempaa CDK4/6-estäjähoitoa.

Potilaiden mediaani-ikä oli 63 vuotta (vaihteluväli 25–92 v). Potilaista 44,9 % oli iältään vähintään 65-vuotiaita ja enintään 85-vuotiaita. Mukana oli valkoihoisia (66,3 %), aasialaisia (21,7 %) ja mustaihoisia tai afroamerikkalaisia (1,2 %) potilaita. Tutkimuspopulaatiossa oli yksi miespotilas, joka osallistui PIK3CA-mutaatiopositiiviseen kohorttiin ja sai alpelisibi- ja fulvestranttihoitoa. Potilaista 66,0 %:lla ECOG-toimintakykyluokka oli 0 ja 33,4 %:lla 1.

97,7 % potilaista oli saanut aiempaa endokriinista hoitoa. Tutkittavista 67,7 %:lla viimeinen tutkimukseenottoa edeltänyt hoito oli endokriininen hoito. Yleisimmin käytettyjä endokriinisia hoitoja olivat letrotsoli ja anastrotsoli. Viimeinen tutkimukseenottoa edeltänyt endokriininen hoito oli terapeutista hoitoa 47,8 %:lla tutkittavista ja liittänohoitoa 51,9 %:lla tutkittavista. Yhteensä 85,6 %:lla potilaista katsottiin olevan endokriiniselle hoidolle resistentti tauti; primaarinen resistenssi endokriiniselle hoidolle (*de novo*-resistenssi) todettiin 13,2 %:lla potilaista ja sekundaarinen resistenssi endokriiniselle hoidolle (relapsi/eteneminen ensivasteen jälkeen) taas 72,4 %:lla potilaista.

Demografiset tiedot ja lähtötilanteen tautitiedot, ECOG-toimintakykyluokka, kasvainkuorma ja aiemmat antineoplastiset hoidot olivat samaa luokkaa molemmissa ryhmissä.

Satunnaistetun hoitovaiheen aikana annettiin alpelisibia (300 mg) tai lumelääkettä suun kautta kerran vuorokaudessa jatkuvana hoitona. Fulvestranttia (500 mg) annettiin lihakseen hoitajakson 1 päivinä 1 ja 15 ja tämän jälkeen hoitovaiheen ajan 28-päiväisen hoitajakson päivänä 1 (annon aikaikkuna ± 3 vrk).

Potilaiden siirtyminen lumelääkeryhmästä alpelisibiryhmään ei ollut sallittua tutkimuksen aikana eikä taudin etenemisen jälkeen.

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli Response Evaluation Criteria in Solid Tumors -kriteereillä (RECIST v1.1) arvioitu etenemättömyysaika (PFS) tutkijan arvion mukaan PIK3CA-mutaatiopositiivisilla potilailla. Keskeinen toissijainen päätetapahtuma oli kokonaiselossaoloaika (OS) PIK3CA-mutaatiopositiivisilla potilailla.

Muita toissijaisia päätetapahtumia olivat PFS PIK3CA-mutaationegatiivisilla potilailla ja OS PIK3CA-mutaationegatiivisilla potilailla.

Ensisijainen tehoanalyysi

Tutkimuksen ensisijainen tavoite saavutettiin lopullisessa PFS analyysissä (katkaisupäivä 12.6.2018), jossa osoitettiin, että PFS oli tilastollisesti merkitsevästi pidempi tutkijan arvion mukaan PIK3CA-mutaatiopositiivisessa kohortissa alpelisibia ja fulvestranttia saaneilla potilailla verrattuna lumelääkettä ja fulvestranttia saaneisiin, ja taudin etenemisen tai kuoleman riski pieneni arviolta 35 % käytettäessä hoitona alpelisibia ja fulvestranttia (ks. taulukko 8).

Taulukko 8 Tutkimuksen C2301 ensisijainen tehoanalyysi – tehotulosten yhteenveto perustuen RECIST-kriteereihin (FAS, PIK3CA-mutaatiopositiivinen kohortti). Tiedonkeruun katkaisupäivä: 12.6.2018

	Piqray + fulvestrantti (n = 169)	Lumelääke + fulvestrantti (n = 172)
Etenemättömyysajan (PFS) mediaani (kk, 95 % lv)		
Tutkijan radiologinen arvio [#]		
PIK3CA-mutaatiopositiivinen kohortti (N = 341)	11,0 (7,5–14,5)	5,7 (3,7–7,4)
Riskitiheysuhde (95 % lv)	0,65 (0,50; 0,85)	
p-arvo ^a	0,00065	
Sokkoutetun, riippumattoman arviointitoimikunnan arvio ^{*#}		
PIK3CA-mutaatiopositiivinen kohortti (N = 173)	11,1 (7,3–16,8)	3,7 (2,1–5,6)
Riskitiheysuhde (95 % lv)	0,48 (0,32–0,71)	
p-arvo	Ei oleellinen	
Lv = luottamusväli; N = potilasmäärä. ^a p-arvo perustuu 1-suuntaiseen stratifioituun log-rank-testiin. [#] RECIST 1.1 mukaan [*] Perustuu 50-prosenttisesti auditointia hyödyntävään lähestymistapaan.		

PIK3CA-mutaatiopositiivisessa kohortissa satunnaistamisvaiheen stratifikaatiotekijöiden perusteella muodostetuissa alaryhmissä lasketut PFS-tietojen alaryhmäanalyysit osoittivat, että tutkijan arvioima hoitovaikutus oli yleisesti johdonmukainen alpelisibiryhmän hyväksi riippumatta keuhko-/maksametastaasien olemassaolosta/puuttumisesta.

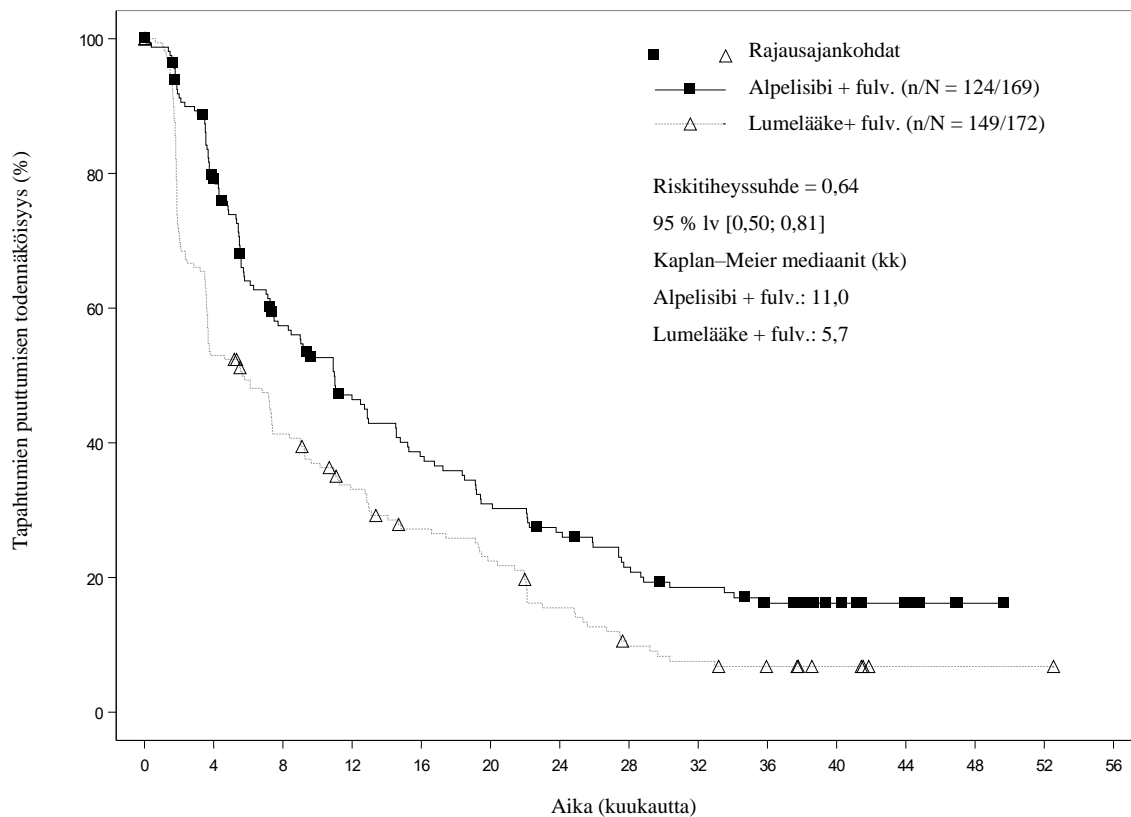
20 potilaan joukossa, jotka olivat saaneet aiempaa CDK4/6-estäjähoitoa, riskitiheysuhde (HR) PFS:lle oli 0,48 (95 % lv: 0,17, 1,36); PFS-mediaani oli 1,8 kuukautta lume- ja fulvestranttiryhmässä (95 % lv: 1,7, 3,6) ja 5,5 kuukautta alpelisibi- ja fulvestranttiryhmässä (95 % lv: 1,6, 16,8).

Kun tiedonkeruun katkaisupäivä oli 12.6.2018, PFS-tulokset endokriiniselle hoidolle resistenttien potilaiden alaryhmässä (HR = 0,64; 95 % lv: 0,49, 0,85, n = 292) ja endokriiniselle hoidolle herkkien potilaiden alaryhmässä (HR = 0,87; 95 % lv: 0,35, 2,17, n = 39) olivat suotuisimmat alpelisibi- ja fulvestranttiryhmässä. Endokriiniselle hoidolle herkkien, PIK3CA-mutaatiopositiivisten potilaiden määrä oli rajallinen (n = 39), joten tuloksia on tulkittava varoen.

Kokonaisvasteprocentti potilailla, joilla oli lähtötilanteessa mitattavissa oleva tauti, oli alpelisibi- ja fulvestranttiryhmässä 35,7 % (95 % lv 27,4, 44,7) ja lume- ja fulvestranttiryhmässä 16,2 % (95 % lv 10,4, 23,5), kun tiedonkeruun katkaisupäivä oli 12.6.2018.

PFS-tiedolle tehtiin deskriptiivinen seurannan tehoanalyysi ajankohtana, jolloin kokonaiselossaoloajan loppuanalyysi suoritettiin (tiedonkeruun katkaisupäivä 23.4.2020). Mediaanikeston satunnaistamisesta tiedonkeruun katkaisupäivän ollessa noin 42 kuukautta ilmoitetut PFS-tulokset olivat yhdenmukaisia ensisijaisen PFS analyysin tulosten kanssa. Taudin etenemisen tai kuoleman riski pieneni arviolta 36 % käytettäessä hoitona alpelisibia ja fulvestranttia (HR = 0,64; 95 % lv: 0,50, 0,81) (kuva 1).

Kuva 1 Tutkimus C2301 - Kaplan–Meier-kaavio etenemättömyysajasta tutkijan arvion mukaan (FAS, PIK3CA-mutaatioposiivisessa kohortissa): deskriptiivinen päivitys tiedonkeruun katkaisupäivään 23.4.2020 mennessä



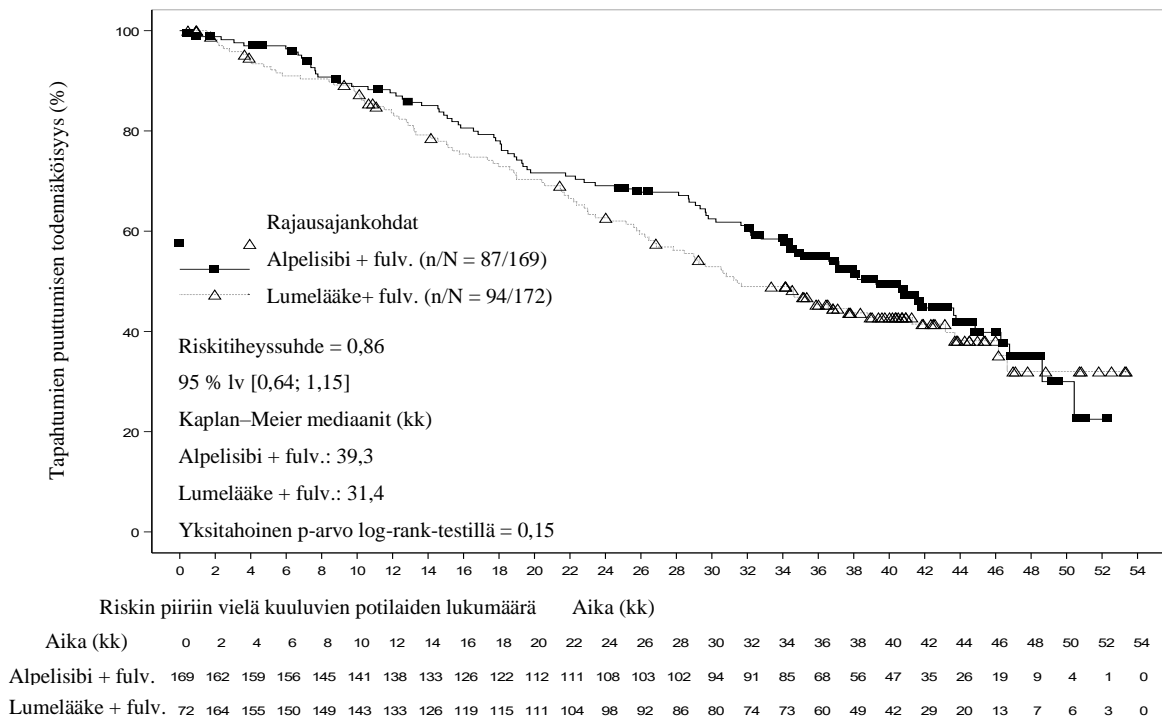
Riskin piiriin vielä kuuluvien potilaiden lukumäärä

Aika (kk)	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56
Alpelisibi + fulv.	169	123	85	66	54	44	37	29	24	18	12	6	1	0	0
Lumelääke + fulv.	172	89	67	51	40	33	22	13	10	7	4	1	1	1	0

Kokonaiselossaoloajan loppuanalyysi

Kokonaiselossaoloajan loppuanalyysissä tutkimus ei saavuttanut keskeistä toissijaista tavoitetta. Tiedonkeruun katkaisupäivästä 23.4.2020 lähtien yhteensä 87 (51,5 %) kuolemaa ilmoitettiin alpelisibi- ja fulvestranttiryhmässä ja 94 (54,7 %) lume- ja fulvestranttiryhmässä. HR oli 0,86 (95 % lv: 0,64, 1,15, p = 0,15, yksitahoinen) ja ennalta määriteltyä O'Brien Flemingin tehoroajaa $p \leq 0,0161$ ei ylitetty. Kokonaiselossaoloajan mediaani oli alpelisibi- ja fulvestranttiryhmässä 39,3 kuukautta (95 % lv: 34,1, 44,9) ja lume- ja fulvestranttiryhmässä 31,4 kuukautta (95 % lv: 26,8, 41,3) (kuva 2).

Kuva 2 Tutkimus C2301 keskeinen toissijainen analyysi - Kaplan–Meier-kaavio kokonaiselossaoloajasta (FAS, PIK3CA-mutaatiopositivisessa kohortissa) tiedonkeruun katkaisupäivään 23.4.2020 mennessä



Potilailla, joita oli aikaisemmin hoidettu CDK4/6i-hoidolla (n = 20), kokonaiselossaoloajan mediaani oli alpelisibi- ja fulvestranttiryhmässä 29,8 kuukautta (95 % lv: 6,7, 38,2) verrattuna 12,9 kuukauteen (95 % lv: 2,5, 34,6) lume- ja fulvestranttiryhmässä (HR = 0,67; 95 % lv: 0,21, 2,18).

PIK3CA-mutaationegatiivinen kohortti

Potilailla, joiden kasvainkudoksessa ei ollut PIK3CA-mutaatiota, ei todettu PFS-hyötyä.

Aikaisempi fulvestrantin käyttö tutkimuksessa CBYL719X2102

Avaintutkimukseen ei otettu potilaita, jotka olivat saaneet aiemmin fulvestranttihoitoa. Vaiheen I tutkimuksessa CBYL719X2101 39 tutkittavaa ilmoitti käyttäneensä aiemmin fulvestranttia. Parhaat kokonaisvasteet alpelisibin ja fulvestrantin yhdistelmälle 21 tutkittavalla, joilla oli PIK3CA-mutaatio ja lähtötilanteessa mitattavissa oleva tauti, olivat osittainen vaste 7 tutkittavalla, vakaa tauti 11 tutkittavalla ja etenevä tauti 2 tutkittavalla. Näin ollen hoidon tehosta ei ole näyttöä aiempaa fulvestranttihoitoa saaneilla potilailla, sillä tietoja ei ole toistaiseksi riittävästi (ks. kohta 4.4).

Pediatriiset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Piqray-valmisteen käytöstä rintasyövän hoidossa kaikissa pediatriisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Alpelisibin farmakokinetiikkaa arvioitiin potilailla, jotka saivat valmistetta päivittäin suun kautta; annokset vaihtelivat 30 mg:sta 450 mg:aan. Terveet henkilöt saivat suun kautta 300–400 mg:n kerta-annoksia. Lääkkeen farmakokinetiikka syöpäpotilailla oli verrattavissa sen farmakokinetiikkaan terveillä henkilöillä.

Imeytyminen

Kun alpelisibia annettiin suun kautta, plasman huippupitoisuuksien saavuttamiseen kuluneen ajan (T_{max}) mediaani vaihteli 2,0 tunnista 4,0 tuntiin annoksesta, ajasta ja protokollasta riippumatta. Imeytymisen mallintamisen perusteella arvioitiin, että biologinen hyötyosuus on erittäin suuri (> 99 %), kun lääke otetaan ruoan yhteydessä, mutta pienempi, jos lääke otetaan paaston jälkeen (300 mg:n annoksella ~68,7 %). Kun alpelisibi otetaan päivittäin, vakaan tilan pitoisuudet plasmassa saavutetaan useimpien potilaiden kohdalla oletettavasti päivänä 3 hoidon aloittamisen jälkeen.

Ruoan vaikutus

Ruoka vaikuttaa alpelisibin imeytymiseen. Kun terveille vapaaehtoisille annettiin suun kautta 300 mg:n kerta-annos alpelisibia, runsasrasvainen, runsaskalorinen ateria (985 kaloria ja 58,1 g rasvaa) suurensi AUC_{inf} -arvoa 73 % ja C_{max} -arvoa 84 % verrattuna lääkkeen ottamiseen tyhjään mahaan; vähärasvainen, vähäkalorinen ateria (334 kaloria ja 8,7 g rasvaa) suurensi AUC_{inf} -arvoa 77 % ja C_{max} -arvoa 145 %. AUC_{inf} -arvoissa ei todettu merkitsevää eroa, kun lääke otettiin joko vähärasvaisen, vähäkalorisen aterian tai runsasrasvaisen, runsaskalorisen aterian yhteydessä; geometrinen keskiarvojen suhde (GMR) oli 0,978 (Iv 0,876; 1,09), mikä osoittaa, että rasvamäärä eikä energian kokonaissaanti kumpikaan vaikuta merkittävästi imeytymiseen. Ruoan vaikutus johtuu mahdollisesti siitä, että aterian vuoksi erittyvä sappi lisää imeytymistä ruoansulatuskanavasta. Tästä syystä Piqray on otettava välittömästi ruoan jälkeen, suunnilleen samaan aikaan joka päivä.

Jakautuminen

Alpelisibi sitoutuu kohtalaisesti proteiineihin, ja sen vapaa fraktio on 10,8 % pitoisuudesta riippumatta. Alpelisibi jakautuu yhtäläisesti veren punasoluihin ja plasmaan, ja veren ja plasman lääkepitoisuuksien suhde on keskimäärin 1,03 *in vivo*. Alpelisibi on ihmisen effluksikuljettajien substraatti, joten se ei oletettavasti läpäise veri-aivoestettä ihmisellä. Alpelisibin jakautumistilavuus vakaassa tilassa (V_{ss}/F) on arviolta 114 litraa (tutkittavien välisen vaihtelun CV% on 49 %).

Biotransformaatio

In vitro -tutkimuksissa todettiin, että hydrolyysimetaboliitti BZG791:n muodostus kemiallisen ja entsyymattisen amidihydrolyysin kautta oli merkittävä metaboliareitti ja osa metaboliasta tapahtui CYP3A4-välitteisen hydroksylaation kautta. Alpelisibin hydrolyysi tapahtuu systeemisesti sekä kemiallisen hajoamisen että entsyymattisen hydrolyysin kautta; entsyymattiseen hydrolyysiin osallistuu kaikkialla elimistössä ilmentyviä suurikapasiteettisia entsyymejä (esteraaseja, amidaaseja, koliiniesteraasi), joita esiintyy muuallakin kuin maksassa. Annoksesta ~15 % metaboloitui CYP3A4-välitteisesti muodostuviksi metaboliiteiksi ja glukuronideiksi ja ~40-45 % annoksesta taas BZG791-metaboliitiksi. Loppuosa annoksesta, joka löytyi muuttumattomana alpelisibina virtsasta ja ulosteista, joko erittyi alpelisibina tai ei imeytynyt.

Eliminaatio

Populaatiofarmakokinetiikan analyysissä, jossa lääke otettiin ruoan kanssa, alpelisibin puhdistuma oli pieni, 9,2 l/h (CV% 21 %). Populaatitiedoista johdettu, annoksesta ja ajasta riippumaton puoliintumisaika oli 8–9 tuntia vakaassa tilassa 300 mg:n annoksia kerran vuorokaudessa käytettäessä.

Ihmisillä tehdyssä massatasapainotutkimuksessa suun kautta otettu alpelisibi ja sen metaboliitit löytyivät ensisijaisesti ulosteesta (81,0 %) alpelisibina tai metaboloituneena BZG791-metaboliitiksi. Virtsan kautta tapahtuva erittyminen on vähäistä (13,5 %) ja muuttumattoman alpelisibin osuus 2 %. Kun tutkittavat saivat suun kautta kerta-annoksen [14C]-alpelisibia, 94,5 % annetusta radioaktiivisesta kokonaisannoksesta poistui 8 päivän kuluessa.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Farmakokinetiikka oli lineaarinen suhteessa annokseen ja aikaan, kun lääke otettiin ruoan kanssa 30–450 mg:n annoksina. Toistuvien annosten jälkeen alpelisibialtistus (AUC) vakaassa tilassa on vain hiukan suurempi kuin kerta-annoksen tuottama altistus. Kun lääke otetaan kerran vuorokaudessa, sen kumulaatiokerroin on keskimäärin 1,3–1,5.

Metaboliset yhteisvaikutukset

CYP3A4:n, CYP2C8:n, CYP2C9:n, CYP2C19:n ja CYP2B6:n substraatit

Lääkeaineinteraktiotutkimuksessa toistuvien 300 mg:n alpelisibiannosten samanaikainen anto kerta-annoksena ja yhdistelmänä annettavien CYP3A4 (midatsolaami), CYP2C8 (repaglinidi), CYP2C9 (varfariini), CYP2C19 (omepratsoli) ja CYP2B6 (bupropioni) herkkien substraattien kanssa osoitti, että kliinisesti merkittävää farmakokineettistä yhteisvaikutusta ei ole. CYP2B6-substraattia (bupropioni) koskevia tuloksia on tulkittava varoen pienen otoskoon vuoksi.

Terveillä vapaaehtoisilla CYP2C9:n substraatin (S-varfariini) anto yhdessä toistuvien 300 mg alpelisibiannosten kanssa vakaassa tilassa nosti S-varfariinialtistusta keskimäärin 34 % AUC_{inf}-arvon osalta ja 19 % C_{max}-arvon osalta verrattuna pelkän S-varfariinin antamiseen. Tämä osoittaa, että alpelisibi on heikko CYP2C9:n estäjä.

Herkällä CYP3A4:n ja P-gp:n substraatilla everolimusilla toteutetussa lääkeaineinteraktiotutkimuksessa AUC suureni 11,2 % potilailla, joilla oli pitkälle edennyt kiinteä kasvain. Yhteisvaikutukset CYP3A4:n substraattien kanssa eivät todennäköisesti aiheuta kliinisesti merkittäviä muutoksia.

CYP3A4:n indusorit

Lääkeaineinteraktiotutkimuksessa alpelisibin anto yhdessä rifampisiinin (voimakas CYP3A4:n indusori) kanssa vahvisti, että alpelisibin ja voimakkaiden CYP3A4-indusorien välillä on kliinisesti merkittävä farmakokineettinen yhteisvaikutus (ks. kohta 4.5).

Kuljettajaproteiineihin perustuvat yhteisvaikutukset

In vitro -tietojen perusteella alpelisibin (ja/tai sen metaboliitti BZG791:n) indusoimaa munuaisten OAT3-kuljettajaproteiinin estoa ei voida sulkea pois terapeutista annosta käytävillä potilailla.

Alpelisibi esti *in vitro* heikosti kaikkialla elimistössä ilmentyviä effluksikuljettajia (P-gp, BCRP, MRP2, BSEP), maksan tuloreitin SLC-kuljettajaproteiineja (OATP1B1, OATP1B3, OCT1) ja munuaisten SLC-kuljettajia (OAT1, OCT2, MATE1, MATE2K). Vapaan lääkeaineen systeemiset vakaan tilan pitoisuudet (tai pitoisuudet maksan tuloreitillä) sekä terapeuttisilla annoksilla että suurimmilla siedetyillä annoksilla ovat merkittävästi pienemmät kuin kokeellisesti määritetyt vapaan lääkeaineen inhibiiovakiot tai IC₅₀-arvot, joten estolla ei ole kliinistä merkitystä. Suolen P-gp- ja BCRP-kuljettajaproteiineihin kohdistuvaa vaikutusta ei voida täysin sulkea pois, sillä alpelisibipitoisuudet suolen lumenissa ovat suuria.

Erityisryhmät

Iän, painon ja sukupuolen vaikutus

Populaatiofarmakokinetiikan analyysi osoitti, että ikä, paino ja sukupuoli eivät vaikuta systeemiseen alpelisibialtistukseen kliinisesti merkittävällä tavalla, joka edellyttäisi Piqray-annoksen muuttamista.

Pediatriset potilaat (alle 18-vuotiaat)

Piqrayn farmakokinetiikkaa 0–18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Iäkkäät (65 vuotta täyttäneet)

Vaiheen III tutkimuksessa 284 potilasta sai Piqray-valmistetta (alpelisibi- ja fulvestranttiryhmä). Heistä 117 potilasta oli täyttänyt 65 vuotta ja 34 potilasta oli 75–87-vuotiaita. Piqray-altistuksessa ei havaittu yleisiä eroja näiden iäkkäiden potilaiden ja nuorempien potilaiden välillä (ks. kohta 4.2).

Rotu / etninen tausta

Populaatiofarmakokinetiikan analyysit ja farmakokineettiset tiedot japanilaisilla syöpäpotilailla tehdystä vaiheen I tutkimuksesta osoittivat, että etninen tausta ei vaikuta kliinisesti merkittävällä tavalla systeemiseen Piqray-altistukseen.

Japanilaisilla potilailla Piqray-kerta-annosten ja toistuvien päivittäisten Piqray-annoksen jälkeen havaitut, ilman tilamallinnusta lasketut farmakokinetiikan parametrit olivat hyvin samanlaisia kuin valkoihoisilla ilmoitetut.

Munuaisten vajaatoiminta

Populaatiofarmakokinetiikan analyysiin osallistui 117 munuaistoiminnaltaan normaalia potilasta ($eGFR \geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ / kreatiniinipuhdistuma $\geq 90 \text{ ml/min}$), 108 potilasta, joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta ($eGFR 60 - < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ / kreatiniinipuhdistuma $60 - < 90 \text{ ml/min}$), ja 45 potilasta, joilla oli keskivaikea munuaisten vajaatoiminta ($eGFR 30 - < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Analyysitulosten mukaan lievä ja keskivaikea munuaisten vajaatoiminta eivät vaikuttaneet alpelisibialtistukseen (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintapotilailla tehdyn farmakokinetiikan tutkimuksen perusteella keskivaikealla ja vaikealla maksan vajaatoiminnalla oli mitätön vaikutus alpelisibialtistukseen (ks. kohta 4.2). Alpelisibialtistuksen keskiarvo suureni 1,26-kertaiseksi vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla (GMR 1,00 C_{\max} -arvojen kohdalla ja 1,26 $AUC_{\text{last}}/AUC_{\text{inf}}$ -arvojen kohdalla).

Populaatiofarmakokinetiikan analyysiin sisältyi 230 potilasta, joiden maksan toiminta oli normaali, ja 41 potilasta, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta. Yhdelläkään potilaalla ei ollut keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa. Analyysin tulokset tukevat maksan vajaatoimintaa koskeneen spesifisen tutkimuksen tuloksia, ja niiden mukaan lievällä ja keskivaikealla maksan vajaatoiminnalla ei ollut vaikutusta alpelisibialtistukseen (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologinen turvallisuus ja toistuvan altistuksen aiheuttama toksisuus

Valtaosa alpelisibin todetuista vaikutuksista liittyi alpelisibin farmakologiseen vaikutukseen p110 α -spesifisenä PI3K-reitin estäjänä; näitä olivat mm. glukoosihomeostaasiin kohdistuva, hyperglykemiaan johtava vaikutus ja verenpaineen nousun riski. Haittavaikutusten tärkeimpiä kohde-elimiä olivat luuydin ja imukudos, haima ja molemmilla sukupuolilla jotkin lisääntymiselimet. Luuytimen ja imukudoksen haittavaikutukset yleensä korjautuivat, kun hoito lopetettiin. Haimaan ja lisääntymiselimiin kohdistuneet vaikutukset eivät korjautuneet täysin. Muutoksilla oli kuitenkin taipumus korjautua. Rotilla tehdyissä eksploraatiivisissa tutkimuksissa havaittiin merkkejä ihon tulehduksellisista muutoksista.

Sydämeen ja verisuonistoon liittyvä farmakologinen turvallisuus

Suositusannoksen 300 mg/vrk käytön yhteydessä hERG-kanavien esto (IC₅₀ 9,4 mikromol) todettiin *in vitro*, kun pitoisuudet olivat ~ 13-kertaiset verrattuna altistukseen ihmisillä. Koirilla ei havaittu merkittävää elektrofysiologista vaikutusta.

Karsinogeenisuus ja mutageenisuus

Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty.

Alpelisibia koskevien tavanomaisten *in vitro* geenitoksisuustutkimusten tulokset olivat negatiiviset. Alpelisibi ei ollut genotoksinen toistuvilla annoksilla rotilla tehtyissä toksisuustutkimuksissa, johon yhdistettiin mikrotuma-analyysi, altistustasoihin saakka, jotka olivat noin kaksinkertaisia ihmisillä arvioituun altistustasoon (AUC) nähden suositellulla 300 mg:n annoksella.

Lisääntymistoksisuus

Alkion- ja sikiönkehitystutkimuksissa rotalla ja kaniinilla on todettu, että alpelisibin anto suun kautta organogeneesin aikana aiheuttaa alkiotoksisuutta, sikiötoksisuutta ja teratogeenisuutta. Rotalla ja kaniinilla todettiin prenataalisesta altistuksesta jälkeen implantoitumattomien ja implantoituneiden alkioiden kuolemien lisääntymistä, sikiöiden painon pienenemistä ja sikiöpoikkeavuuksien (laajentunut aivokammio, puutteellinen luutuminen ja luuston epämuodostumat) ilmaantuvuuden suurenemista. Näitä ilmiöitä alettiin todeta altistuksilla, jotka alittavat ihmisen altistuksen ihmisen suurimmalla suositusannoksella (300 mg). Tämä osoittaa, että havainnoilla saattaa olla kliinistä merkitystä.

Toistuvaisannosten toksisuutta koskeneissa tutkimuksissa todettiin lisääntymiselimiin kohdistuneita haittavaikutuksia kuten emättimen tai kohdun atrofiaa ja kiimakieppon vaihtelua rotalla, eturauhasen ja kivesten painon pienenemistä rotalla ja koiralla ja eturauhasen atrofiaa koiralla, kun annos oli kliinisesti merkittävä AUC-arvon perusteella.

Uros- ja naarasrotilla tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa todettiin samanlaisia vaikutuksia hedelmällisyyteen. Naarailta huomattiin implantoitumattomien ja implantoituneiden alkioiden kuolemien lisääntymistä, joka johti implantaatioalueiden ja elävien alkioiden määrän vähenemiseen, altistustasoilla (AUC), jotka vastasivat suunnilleen kaksinkertaisesti ihmisille suositeltua 300 mg:n annosta. Uroksilla ei ollut vaikutusta hedelmällisyyteen ja lisääntymiskykyyn, mukaan lukien siittiöiden määrään ja liikkuvuusparametreihin, altistustasoihin saakka, jotka olivat suunnilleen kaksinkertaisia ihmisillä arvioituun altistustasoon (AUC) nähden suositellulla 300 mg:n annoksella. Altistustasoilla (AUC) vastaten 300 mg:n suositeltua annosta tai sen alapuolella kuitenkin todettiin aksessoristen rauhasen painon (rakkularauhaset, eturauhanen) laskua ja korrelaatiota mikroskooppisesti atrofian ja/tai vähentyneen erityksen kanssa eturauhasessa ja rakkularauhasissa vastaavasti.

Valotoksisuus

In vitro -valotoksisuustutkimuksessa hiiren Balb/c3T3-fibroblastisolulinjassa ei todettu, että alpelisibilla olisi merkittävää valotoksista potentiaalia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa
Mannitoli
Natriumtärkkelysglykolaatti
Hypromelloosi
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Hypromelloosi
Musta rautaoksidi (E172)
Punainen rautaoksidi (E172)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli
Talkki

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PCTFE/alumiini (polyvinyylidikloridi/polyklooritrifluoroetyleni/alumiini) -läpipainopakkaus, joka on sinetöity 14 kalvopäällysteistä tablettia sisältävään läpipainopakkauskorttiin.

Piqray 50 mg ja 200 mg kalvopäällysteiset tabletit

Pakkausissa on 28 kalvopäällysteistä tablettia (14 kpl 50 mg:n tabletteja ja 14 kpl 200 mg:n tabletteja) tai 56 kalvopäällysteistä tablettia (28 kpl 50 mg:n tabletteja ja 28 kpl 200 mg:n tabletteja). Monipakkausissa on 168 kalvopäällysteistä tablettia (3 x 56, kussakin pakkauksessa 28 kpl 50 mg:n tabletteja ja 28 kpl 200 mg:n tabletteja).

Piqray 150 mg kalvopäällysteiset tabletit

Pakkausissa on 28 tai 56 kalvopäällysteistä tablettia.
Monipakkausissa on 168 (3 x 56) kalvopäällysteistä tablettia.

Piqray 200 mg kalvopäällysteiset tabletit

Pakkausissa on 14 tai 28 kalvopäällysteistä tablettia.
Monipakkausissa on 84 (3 x 28) kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1455/001-009

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27. heinäkuuta 2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Saksa

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenia

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ennen Piqray-valmisteen lanseerausta kussakin jäsenvaltiossa myyntiluvan haltijan on sovittava kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa koulutusohjelman sisällöstä ja muodosta, mm. viestintämediasta, jakelumodaliteeteista ja mahdollisista muista ohjelmaan liittyvistä seikoista.

Koulutusohjelman tarkoituksena on lisätä tietoisuutta ja antaa tietoa vaikean hyperglykemian (myös ketoasidoosin) oireista ja löydöksistä ja niiden hoidosta.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että kaikissa jäsenvaltioissa, joissa Piqray on markkinoilla, kaikkien oletettavasti Piqray-valmistetta määräävien terveydenhuollon ammattilaisten saatavilla on / heille toimitetaan seuraavanlainen lääkäreille suunnattu koulutusmateriaali:

Lääkärien koulutusmateriaaliin on sisällyttävä:

- valmisteyhteenvedo
- opas terveydenhuollon ammattilaisille.

Terveydenhuollon ammattilaisille suunnatussa oppaassa on oltava seuraavat keskeiset tiedot:

Piqray-hoitoa saaneilla potilailla on havaittu vaikeaa hyperglykemiaa, johon on joissain tapauksissa liittynyt hyperglykeeminen hyperosmolaarinen ei-ketoottinen oireyhtymä (HHNKS) tai ketoasidoosi. Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu joitain kuolemaan johtaneita ketoasidoositapauksia.

- **Ennen hoidon aloittamista**

- Piqray-hoitoon liittyy suurentunut hyperglykemian riski.
- Jos potilaalla on suurentunut riski (diabetes, esidiabetes, plasman paastoglukoosi > 250 mg/dl, painoindeksi > 30 tai ikä \geq 75 v), potilaan on konsultoitava hyperglykemian hoitoon perehtynyttä terveydenhuollon ammattilaista.
- Plasman paastoglukoosi ja HbA1c määritetään ja veren glukoosipitoisuus optimoidaan ennen alpelisibihoidon aloittamista.
- Potilaita on ohjeistettava hyperglykemian riskistä, elämäntapamuutoksista, hyperglykemian merkeitä ja oireista (esim. voimakas jano, tavallista tiheämpi virtsaaminen tai suurempi virtsamäärä, voimistunut ruokahalu ja samanaikainen painon lasku, hengitysvaikeus, päänsärky, pahoinvointi, oksentelu) ja siitä, että terveydenhuollon ammattilaiseen on tärkeää ottaa yhteys välittömästi, jos oireita ilmaantuu.

- **Hoidon aikana**

- Piqray-valmisteyhteenvedossa annettua paastoglukoosipitoisuuden seuranta-aikataulua on noudatettava. Huom. Aikataulut ovat erilaiset riippuen siitä, onko potilaalla riskitekijöitä.
- Jos potilaalla esiintyy hyperglykemiaa, on noudatettava Piqray-valmisteyhteenvedon taulukon ohjeita hyperglykemiaan liittyvästä annoksen muuttamisesta ja hoidosta.
- Mahdolliset yhteisvaikutukset on otettava huomioon, kun diabeteshoito aloitetaan.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

150 MG:N TABLETTEJA SISÄLTÄVIEN PAKKAUSTEN KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Piqray 150 mg kalvopäällysteiset tabletit
alpelisibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg alpelisibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

28 tablettia

14 päivän lääkkeet, kun **vuorokausiannos on 300 mg.**

56 tablettia

28 päivän lääkkeet, kun **vuorokausiannos on 300 mg.**

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1455/001	28 kpl 150 mg:n kalvopäällysteisiä tabletteja
EU/1/20/1455/002	56 kpl 150 mg:n kalvopäällysteisiä tabletteja

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Piqray 150 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

150 MG:N TABLETTEJA SISÄLTÄVIEN MONIPAKKAUSTEN KOTELO (SISÄLTÄÄ BLUE BOX -TEKSTIT)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Piqray 150 mg kalvopäällysteiset tabletit
alpelisibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg alpelisibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

Monipakkaus: 168 (3 x 56) tablettia
3 x 28 päivän lääkkeet, kun **vuorokausiannos on 300 mg**.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1455/003

168 (3 x 56) kpl 150 mg:n kalvopäällysteisiä tabletteja

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Piqray 150 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

150 MG:N TABLETTEJA SISÄLTÄVIEN MONIPAKKAUSTEN VÄLIPAKKAUS (EI SISÄLLÄ BLUE BOX -TEKSTEJÄ)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Piqray 150 mg kalvopäällysteiset tabletit
alpelisibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 150 mg alpelisibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

56 tablettia
28 päivän lääkkeet, kun **vuorokausiannos on 300 mg**.
Kuuluu monipakkaukseen. Ei saa myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1455/003

168 (3 x 56) kpl 150 mg:n kalvopäällysteisiä tabletteja

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Piqray 150 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

150 MG:N TABLETTEJA SISÄLTÄVIEN PAKKAUSTEN LÄPIPAINOPAKKAUSKORTTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Piqray 150 mg tabletit
alpelisibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

Ota värillisen rivin molemmat tabletit pakkaukseen merkittynä päivänä heti ruoan jälkeen.

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
200 MG:N TABLETTEJA SISÄLTÄVIEN PAKKAUSTEN KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Piqray 200 mg kalvopäällysteiset tabletit
alpelisibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg alpelisibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

14 tablettia
14 päivän lääkkeet, kun **vuorokausiannos on 200 mg.**
28 tablettia
28 päivän lääkkeet, kun **vuorokausiannos on 200 mg.**

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1455/007	14 kpl 200 mg:n kalvopäällysteisiä tabletteja
EU/1/20/1455/008	28 kpl 200 mg:n kalvopäällysteisiä tabletteja

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Piqray 200 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

200 MG:N TABLETTEJA SISÄLTÄVIEN MONIPAKKAUSTEN KOTELO (SISÄLTÄÄ BLUE BOX -TEKSTIT)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Piqray 200 mg kalvopäällysteiset tabletit
alpelisibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg alpelisibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

Monipakkaus: 84 (3 x 28) tablettia
3 x 28 päivän lääkkeet, kun **vuorokausiannos on 200 mg**.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1455/009

84 (3 x 28) kpl 200 mg:n kalvopäällysteisiä tabletteja

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Piqray 200 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

200 MG:N TABLETTEJA SISÄLTÄVIEN MONIPAKKAUSTEN VÄLIPAKKAUS (EI SISÄLLÄ BLUE BOX -TEKSTEJÄ)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Piqray 200 mg kalvopäällysteiset tabletit
alpelisibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg alpelisibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

28 tablettia
28 päivän lääkkeet, kun **vuorokausiannos on 200 mg**.
Kuuluu monipakkaukseen. Ei saa myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1455/009

84 (3 x 28) kpl 200 mg:n kalvopäällysteisiä tabletteja

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Piqray 200 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

200 MG:N TABLETTEJA SISÄLTÄVIEN PAKKAUSTEN LÄPIPAINOPAKKAUSKORTTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Piqray 200 mg tabletit
alpelisibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

Ota yksi tabletti heti ruoan jälkeen pakkaukseen merkittynä päivänä.

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

50 MG:N JA 200 MG:N TABLETTEJA SISÄLTÄVIEN PAKKAUSTEN KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Piqray 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
Piqray 200 mg kalvopäällysteiset tabletit
alpelisibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg tai 200 mg alpelisibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

14 kpl 50 mg:n tabletteja
14 kpl 200 mg:n tabletteja
14 päivän lääkkeet, kun **vuorokausiannos on 250 mg.**
28 kpl 50 mg:n tabletteja
28 kpl 200 mg:n tabletteja
28 päivän lääkkeet, kun **vuorokausiannos on 250 mg.**

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1455/004	14 kpl 50 mg:n kalvopäällysteisiä tabletteja + 14 kpl 200 mg:n kalvopäällysteisiä tabletteja
EU/1/20/1455/005	28 kpl 50 mg:n kalvopäällysteisiä tabletteja + 28 kpl 200 mg:n kalvopäällysteisiä tabletteja

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Piqray 50 mg + 200 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE - LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**50 MG:N JA 200 MG:N TABLETTEJA SISÄLTÄVIEN MONIPAKKAUSTEN KOTELO
(SISÄLTÄÄ BLUE BOX -TEKSTIT)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Piqray 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
Piqray 200 mg kalvopäällysteiset tabletit
alpelisibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg tai 200 mg alpelisibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

Monipakkaus:
84 kpl (3 x 28) 50 mg:n tabletteja
84 kpl (3 x 28) 200 mg:n tabletteja
3 x 28 päivän lääkkeet, kun **vuorokausiannos on 250 mg.**

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1455/006

84 kpl (3 x 28) 50 mg:n kalvopäällysteisiä tabletteja +
84 kpl (3 x 28) 200 mg:n kalvopäällysteisiä tabletteja

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Piqray 50 mg + 200 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**50 MG:N JA 200 MG:N TABLETTEJA SISÄLTÄVIEN MONIPAKKAUSTEN
VÄLIPAKKAUS (EI SISÄLLÄ BLUE BOX -TEKSTEJÄ)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Piqray 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
Piqray 200 mg kalvopäällysteiset tabletit
alpelisibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg tai 200 mg alpelisibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

28 kpl 50 mg:n tabletteja
28 kpl 200 mg:n tabletteja
28 päivän lääkkeet, kun **vuorokausiannos on 250 mg**.
Kuuluu monipakkaukseen. Ei saa myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1455/006

84 kpl 50 mg:n kalvopäällysteisiä tabletteja + 84 kpl
200 mg:n kalvopäällysteisiä tabletteja (3 x 28 + 28)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Piqray 50 mg + 200 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

50 MG:N JA 200 MG:N TABLETTEJA SISÄLTÄVIEN PAKKAUSTEN LÄPIPAINOPAKKAUSKORTTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Piqray 50 mg tabletit
Piqray 200 mg tabletit
alpelisibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Novartis Europharm Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

Ota värillisen rivin molemmat tabletit pakkaukseen merkittynä päivänä heti ruoan jälkeen.

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Piqray 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
Piqray 150 mg kalvopäällysteiset tabletit
Piqray 200 mg kalvopäällysteiset tabletit
alpelisibi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Piqray on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Piqray-valmistetta
3. Miten Piqray-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Piqray-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Piqray on ja mihin sitä käytetään

Mitä Piqray on

Piqrayn vaikuttava aine on alpelisibi, joka kuuluu fosfatidyyli-inositoli-3-kinaasin (PI3K) estäjien lääkeryhmään.

Mihin Piqrayta käytetään

Piqrayta käytetään pitkälle edennyttä hormonireseptoripositiivista, HER2-negatiivista rintasyöpää sairastavien postmenopausaalisten naisten ja miesten hoitoon. Piqrayta käytetään yhdessä fulvestrantin (hormonaalisen syöpähoidon) kanssa, jos syöpä ei ole reagoanut muihin hormonihoitoihin ja potilaalla on tietynlainen muutos (mutaatio) PIK3CA-nimisessä geenissä.

Lääkäri ottaa näytteen verestäsi ja/tai kasvainkudoksestasi ja se tutkitaan näiden PIK3CA-mutaatioiden varalta. Jos tulos on positiivinen, syöpäsi reagoi todennäköisesti Piqray-hoitoon.

Miten Piqray vaikuttaa

Piqray vaikuttaa salpaamalla fosfatidyyli-inositoli-3-kinaasien eli PI3K-entsyymien toimintaa. Nämä entsyymit edistävät syöpäsolujen kasvua ja lisääntymistä. Näiden entsyymien toimintaa salpaamalla Piqray voi vähentää syövän kasvua ja leviämistä ja tuhota syöpäsoluja.

Jos sinulla on kysyttävää Piqrayn vaikutuksesta tai siitä, miksi sinulle on määrätty tätä lääkettä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Piqray-valmistetta

Noudata kaikkia lääkärin ohjeita huolellisesti. Ne saattavat erota tämän pakkausselosteen yleisistä tiedoista. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Älä ota Piqrayta

- jos olet allerginen apelisibileille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Jos epäilet olevasi allerginen, kysy neuvoa lääkäriltä.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Piqrayta.

Jos jokin seuraavista koskee sinua, kerro asiasta lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle ennen kuin otat Piqrayta:

- jos verensokerisi on tai on joskus ollut korkea tai sinulla on tai on joskus ollut diabetes (tai sinulla on korkean verensokerin merkkejä kuten voimakasta janoa ja suun kuivuutta, tihentynyttä virtsaamistarvetta, suurentunut virtsamäärä, väsymystä, pahoinvointia tai ruokahalun voimistumista ja samanaikaista painon laskua).
- jos sinulla on joskus ollut Stevens–Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme, lääkkeen aiheuttama reaktio, johon liittyy eosinofiilien runsautta ja koko elimistön oireita (DRESS-reaktio) tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi (mahdollisia oireita ovat ihon punoitus, huulten, silmien alueen tai suun rakkulamuodostus, ihon kesiminen ja mahdollisesti myös kuume, ihottuma).
- jos sinulla on vaikea leuan luusairaus (leuan luukuolio).

Jos jokin seuraavista koskee sinua Piqray-hoidon aikana, kerro asiasta heti lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle:

- Ihottuma, kutina, nokkosihottuma, hengenahdistus, hengitysvaikeudet, hengityksen vinkuminen, yskä, pyörtyys, huimaus, tajunnan tason muutokset, matala verenpaine, ihon punoitus, kasvojen tai nielun turvotus, huulten, kielen tai ihon sinerrys (mahdollisia vakavien allergisten reaktioiden merkkejä).
- Uudet tai muuttuvat hengitysvaikeudet kuten hengityksen työläys tai kivuliaisuus, yskä, tiheä hengitys, huulten, kielen tai ihon sinerrys, hikka (mahdollisia ei-infektioperäisen pneumoniitin tai keuhkokuumeen merkkejä).
- Lisääntynyt jano ja suun kuivuus, tihentynyt virtsaamistarve, väsymys, voimistunut ruokahalu ja samanaikainen painon lasku, sekavuus, pahoinvointi, oksentelu, hedelmäinen haju hengityksessä, hengitysvaikeudet ja kuiva tai punoittava iho, jotka voivat olla merkkejä kohonneista verensokeriarvoista (hyperglykemia) ja sen komplikaatioista.
- Ihottuma, ihon punoitus, huulten, silmien alueen tai suun rakkulamuodostus, ihon kesiminen ja mahdollisesti myös kuume (mahdollisia merkkejä seuraavista ihosairauksista: Stevens–Johnsonin oireyhtymä, lääkkeen aiheuttama reaktio, johon liittyy eosinofiilien runsautta ja koko elimistön oireita (DRESS-reaktio), erythema multiforme tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi).
- Uudet suun oireet (esim. hampaiden heiluminen, kipu tai turvotus, suun haavaumat, jotka eivät parane, tai erite) tai suun oireiden paheneminen.
- Vaikea ripuli tai vaikea vatsakipu tai ulosteet, joissa on limaa tai verta, jotka voivat olla merkkejä suolistotulehduksesta (koliitti).

Lääkärin on ehkä hoidettava kyseisiä oireita, tauotettava Piqray-hoitosi, pienennettävä Piqray-annosta tai lopetettava Piqray-hoitosi kokonaan.

Verikokeet ennen Piqray-hoitoa ja Piqray-hoidon aikana

Lääkäri teettää verikokeita ennen Piqray-hoitoa ja säännöllisesti Piqray-hoidon aikana verensokeriarvojen seuraamiseksi. Tulosten perusteella lääkäri ryhtyy tarpeellisiin toimiin ja voi esimerkiksi määrätä verensokeriarvoja alentavaa lääkettä. Tarvittaessa lääkäri voi päättää tauottaa Piqray-hoidon tai pienentää Piqray-annosta, jotta verensokeriarvot pääsevät alenemaan. Lääkäri saattaa myös päättää lopettaa Piqray-hoidon kokonaan.

Varmista, että mitaat verensokerisi säännöllisesti ennen Piqray-hoidon aloittamista, Piqray-hoidon aikana ja Piqray-hoidon lopettamisen jälkeen.

- Lääkäri kertoo sinulle tarkasti, milloin ja missä verikokeet tehdään. Piqray-hoito voidaan aloittaa vain, jos kokeissa todetaan, että verensokeriarvot ovat sopivat. Tämä johtuu siitä, että Piqray voi aiheuttaa verensokeriarvojen nousua (hyperglykemiaa), joka voi olla vakavaa ja vaatia hoitoa. Säännölliset paastoverikokeet ovat ainoa keino hankkia lääkärin tarvitsemaa tietoa siitä, onko sinulle kehittymässä hyperglykemia.
- Lääkäri kertoo sinulle tarkasti, milloin ja missä verensokeri on tutkittava. Mittauksia on tehtävä tavallista tiiviimmin Piqray-hoidon ensimmäisten 4 viikon aikana ja etenkin ensimmäisten 2 Piqray-hoitoviikon aikana. Tämän jälkeen verikokeita on tehtävä vähintään kerran kuukaudessa verensokeriarvoistasi riippuen.

Lapset ja nuoret

Piqray-valmistetta ei saa käyttää lasten eikä alle 18-vuotiaiden nuorten hoitoon.

Muut lääkevalmisteet ja Piqray

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Tämä koskee etenkin seuraavia lääkkeitä:

- eltrombopagi, verihiutaleiden vähyyden hoitoon
- rintasyöpälääkkeet (esim. lapatinibi, ribosiklibi)
- everolimuusi, apalutamidi, entsalutamidi ja mitotaani, tietyn tyyppisten syöpien hoitoon
- pantopratsoli, närästyksen hoitoon ja mahahapon erityksen vähentämiseen
- midatsolaami, rauhoittumiseen tai unihäiriöiden hoitoon
- rifampisiini, tuberkuloosin ja joidenkin muiden vakavien infektioiden hoitoon
- karbamatepiini ja fenytoiini, epilepsian kaltaisten kohtausten tai kouristusten hoitoon
- mäkikuisma, masennuksen ja muiden sairauksien hoitoon käytettävä kasvirohdosvalmiste
- enkorafenibi, erään ihosyöpätyypin hoitoon
- varfariini, veren hyytymisen vähentämiseen.

Kysy lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta, jos et ole varma, onko käyttämäsi lääke jokin edellä mainituista.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Piqray-valmistetta eivät saa käyttää naiset, jotka ovat tai saattavat olla raskaana tai imettävät. Piqray voi vahingoittaa sikiötä. Jos epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Naisten on oltava imettämättä hoidon ajan ja vähintään 1 viikon ajan viimeisen Piqray-annoksen jälkeen. Lääkäri keskustelee kanssasi Piqray-hoidon mahdollisista riskeistä raskauden ja imetyksen aikana.

Jos olet nainen ja voit tulla raskaaksi, lääkäri varmistaa ennen Piqray-hoidon aloittamista, että et ole raskaana. Tähän voi sisältyä raskaudesta.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää Piqray-hoidon aikana ja vähintään 1 viikon ajan hoidon lopettamisen jälkeen. Kysy lääkäriltä soveltuvista menetelmistä. Jos epäilet raskautta Piqray-hoidon aloittamisen jälkeen, ota heti yhteys lääkäriisi.

Miespotilaan on käytettävä yhdynnöissä kondomia hoidon aikana ja vähintään 1 viikon ajan hoidon lopettamisen jälkeen, jos hänen kumppaninsa on nainen, joka voi tulla raskaaksi. Jos miespotilaan naiskumppani epäilee tullessa tänä aikana raskaaksi, naisen on otettava heti yhteys lääkäriin.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Piqray-hoito voi aiheuttaa väsymystä. Ole siis varovainen, kun ajat tai käytät koneita Piqray-hoidon aikana.

Piqray sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Piqray-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Oikea Piqray-annos

Piqray-valmisteen tavanomainen aloitusannos on 300 mg kerran vuorokaudessa. Lääkäri määrää sinulle sopivan annoksen.

Lääkärin määräämästä annoksesta riippuen sinun tulee ottaa seuraava määrä tabletteja:

- 300 mg:n annos: kaksi 150 mg:n tablettia
- 250 mg:n annos: yksi 200 mg:n tabletti ja yksi 50 mg:n tabletti
- 200 mg:n annos: yksi 200 mg:n tabletti.

Jos oksennat Piqray-tabletin tai -tablettien ottamisen jälkeen, älä ota enempää tabletteja ennen kuin on seuraavan annoksen aika.

Lääkäri määrittää, miten suuri annos fulvestranttia sinun tulee saada ja milloin se saadaan.

Lääkäri saattaa päättää muuttaa Piqray-annostasi riippuen siitä, miten elimistösi reagoi Piqray-hoitoon. On hyvin tärkeää noudattaa lääkärin ohjeita. Jos sinulla on tiettyjä haittavaikutuksia, lääkäri saattaa pienentää annostasi, tauottaa hoitosi tai lopettaa sen kokonaan.

Piqray-valmisteen ottamisajankohta

Piqray-tabletit on pakattu pakkauksiin, joissa on läpipainopakkauksia. Jokaiseen läpipainopakkaukseen on merkitty kunakin viikonpäivänä otettava tabletti / otettavat tabletit. Noudata läpipainopakkauksen ohjeita.

Ota Piqray kerran vuorokaudessa heti ruoan jälkeen. Piqray kannattaa ottaa samaan aikaan joka päivä, jotta sen ottaminen on helpompaa muistaa.

Miten Piqray-valmistetta otetaan

Piqray-tabletit niellään kokonaisina, eikä niitä saa pureskella, murskata eikä halkaista ennen nielemistä. Älä niele tablettia, joka on rikkoutunut, halkeillut tai muutoin vaurioitunut, sillä et välttämättä saa koko annosta.

Piqray-hoidon kesto

Ota Piqrayta niin pitkään kuin lääkäri määrää.

Kyseessä on pitkäaikaishoito, joka saattaa kestää useita kuukausia tai vuosia. Lääkäri seuraa voitiasi säännöllisesti varmistaakseen, että hoito vaikuttaa halutulla tavalla.

Jos sinulla on kysyttävää Piqray-hoidon kestosta, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

Jos otat enemmän Piqray-valmistetta kuin sinun pitäisi

Liian monta Piqray-tablettia ottaneilla on esiintynyt Piqray-valmisteen tunnettuja haittavaikutuksia, mm. verensokeriarvojen kohoamista, pahoinvointia, väsymystä ja ihottumaa. Jos olet vahingossa ottanut liian monta tablettia tai jos joku muu ottaa lääkettäsi vahingossa, kysy heti neuvoa lääkäriltä tai sairaalasta. Lääketieteellinen hoito voi olla tarpeen.

Jos unohtat ottaa Piqray-valmistetta

Jos unohtat ottaa Piqray-annoksen, voit edelleen ottaa sen heti ruoan jälkeen, kunhan normaalista ottoajankohdasta on kulunut enintään 9 tuntia. Jos muistat asian vasta yli 9 tunnin kuluttua lääkkeen normaalista ottoajankohdasta, jätä kyseisen päivän annos väliin. Ota seuraavana päivänä lääkeannos tavanomaiseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvatakseksi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat Piqray-valmisteen oton

Jos lopetat Piqray-hoidon, vointisi voi huonontua. Älä lopeta Piqrayn käyttöä, ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin.

Jos sinulla on kysymyksiä Piqray-valmisteen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jotkin haittavaikutukset voivat olla vakavia

Jos sinulle kehittyy mitä tahansa vakavia haittavaikutuksia, **lopetä lääkkeen ottaminen ja ota heti yhteys lääkäriin.**

Hyvin yleiset: *voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä*

- Voimakas jano, tihentynyt virtsaamistarve tai suurentunut virtsamäärä, voimistunut ruokahalu ja samanaikainen painon lasku (mahdollisia verensokeriarvojen nousun eli hyperglykemian oireita)
- Kuume, yskä, nuha, imusolmukkeiden suurentuminen, nivelkipu, ihottuma, yöhikoilu, painon lasku (mahdollisia imusolujen vähyden oireita; imusolut eli lymfosyytit ovat eräs valkosolutyyppejä).

Yleiset: *voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä*

- Ihottuma, kutina, nokkosihottuma, hengenahdistus, hengitysvaikeudet, hengityksen vinkuminen, yskä, pyörrytys, huimaus, tajunnan tason muutokset, matala verenpaine, ihon punoitus, kasvojen ja/tai nielun turvotus, huulten, kielen tai ihon sinerrys (mahdollisia vaikeiden allergisten reaktioiden merkkejä)
- Hengitysvaikeudet kuten hengityksen työläisyys tai kivuliaisuus, yskä, tiheä hengitys, huulten, kielen tai ihon sinerrys, hikka (mahdollisia keuhkotulehduksen oireita)
- Harventunut virtsaamistarve tai virtsamäärän pieneneminen, alaraajojen, nilkkojen ja silmän ympärysten turvotus, väsymys, sekavuus, pahoinvointi, epilepsian kaltainen kohtausta, rintakipu (mahdollisia akuutin munuaisten vajaatoiminnan oireita)
- Leuan kipu, turvotus tai tunnottomuus, painon tunne leuassa tai hampaan irtoaminen (mahdollisia leuan osteonekroosin eli luukuolion oireita)
- Ihottuma, ihon punoitus, huulten, silmien alueen tai suun rakkulamuodostus, ihon kesiminen (mahdollisia erythema multiformen oireita).

Melko harvinaiset: *voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta*

- Hengitysvaikeus, päänsärky, pahoinvointi, oksentelu (mahdollisia ketoasidoosin oireita; ketoasidoosissa veressä on runsaasti happoja)
- Vaikea ylävatsakipu (mahdollinen haimatulehduksen oire)
- Ihottuma, ihon punoitus, huulten, silmien alueen ja suun rakkulamuodostus, ihon kesiminen, kuume (mahdollisia Stevens–Johnsonin oireyhtymän oireita).

Tuntematon: *koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin*

- Ripuli, lisääntynyt suoliston liike, verta ulosteissa tai tummemmat ulosteet, kipu tai arkuus vatsan alueella (mahdollisia koliitin oireita; koliitti on suolistotulehdus)
- Sekavuus, kuiva suu, kuiva tai punoittava iho, pahoinvointi, oksentelu, väsymys, tihentynyt virtsaamistarve, jano (mahdollisia hyperglykemisen hyperosmolaarisen ei-ketoottisen (HHNKS) oireyhtymän oireita)
- Kasvojen tai nielun turvotus ja hengitysvaikeudet (mahdollisia angioedeeman oireita; angioedeema on eräs vaikeiden allergisten reaktioiden tyyppi)
- Ihottuma, kuume (mahdollisia DRESS-reaktion oireita [lääkeihottuma, johon liittyy eosinofiilien runsausta ja koko elimistön oireita]).

Muut mahdolliset haittavaikutukset

Muita haittavaikutuksia luetellaan jäljempänä. Jos nämä haittavaikutukset muuttuvat vaikeiksi, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle.

Hyvin yleiset:

- Kivulias, tiheä virtsaaminen (mahdollisia virtsatieinfektion oireita)
- Väsymys, kalpeus (mahdollisia anemian oireita; anemia tarkoittaa punasolujen vähyyttä)
- Itsestään alkava verenvuoto tai itsestään tapahtuva mustelmanmuodostus (verihiutaleiden vähyyden merkkejä)
- Ruokahaluttomuus
- Päänsärky
- Outo maku suussa
- Ripuli
- Pahoinvointi
- Oksentelu
- Suun haavaumat ja ientulehdus (suutulehdus)
- Vatsakipu
- Mahavaivat, ruoansulatusvaivat (ylävatsavaivat)
- Ihottuma
- Hiustenlähtö tai hiusten oheneminen
- Kutina
- Ihon kuivuus
- Väsymys (uupumus)
- Hengitysteiden, ruokatorven tai sukupuolielinten limakalvon kipu, punoitus ja turvotus (limakalvotulehdus)
- Käsien, nilkkojen tai jalkaterien turvotus (ääreisosien turvotus)
- Kuume
- Limakalvojen kuivuus
- Painon lasku
- Veren pienentynyt kalsiumpitoisuus, joka voi joskus aiheuttaa lihaskrampeja (hypokalsemia)
- Veren pienentynyt kaliumpitoisuus, johon voi liittyä lihasheikkoutta, lihassupistuksia ja/tai sydämen rytmihäiriöitä (hypokalemia).

Yleiset:

- Nestehukka
- Nukahtamisvaikeudet (unettomuus)
- Kuivasilmäisyys
- Näön sumentuminen
- Päänsärky, huimaus (mahdollisia korkean verenpaineen oireita)
- Turvotus osassa käsivartta tai koko käsivarressa (mukaan lukien sormissa) tai osassa alaraajaa tai koko alaraajassa (mukaan lukien varpaissa), painon tunne, liikerajoitus, epämukavuus, ihon paksuuntuminen ja toistuvat infektiot (mahdollisia lymfedeman eli imunesteturvotuksen oireita)
- Hammassärky
- Ienten verenvuoto, aristus tai suureneminen (ientulehduksen merkkejä)
- Huulten halkeilu ja rohtuminen (huulitulehdus)
- Ienten kipu
- Punoitus
- Ihottuma (ihotulehdus)
- Kämmentien ja jalkapohjien punoitus ja/tai turvotus ja mahdollisesti kesiminen, johon voi liittyä kihelmöintiä ja poltetta (käsi-jalkaoireyhtymän merkkejä)
- Lihasspasmit
- Lihaskipu
- Yleistynyt turvotus.

Piqray-hoidon aikana voi esiintyä seuraavia verikoetulosten poikkeavuuksia:

Hyvin yleiset:

- Seuraavien entsyymien suuret pitoisuudet veressä: gammaglutamyyli transferaasi, alaniini aminotransferaasi, lipaasi
- Suuret verensokeriarvot
- Suuret veren kreatiniini- ja/tai kalsiumarvot
- Pienet veren imusolumäärät, verihiutalemäärät, verensokeriarvot, veren hemoglobiiniarvot ja/tai veren albumiiniarvot
- Aktivoituneen partiaalisen tromboplastiiniajan (APTT) piteneminen (veren hyytymistä mittaava tutkimus).

Yleinen:

- Sokerihemoglobiinin suurentunut pitoisuus veressä (sokerihemoglobiini kuvaa verensokeripitoisuutta edeltävien 8–12 viikon aikana).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Piqrayn säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja läpipainopakkaus kortissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Älä käytä tätä lääkettä, jos pakkaus on vahingoittunut tai sitä on peukaloitu.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Piqray sisältää

- Piqrayn vaikuttava aine on alpelisibi.
- Yksi 50 mg:n kalvopäällysteinen Piqray-tabletti sisältää 50 mg alpelisibia.
- Yksi 150 mg:n kalvopäällysteinen Piqray-tabletti sisältää 150 mg alpelisibia.
- Yksi 200 mg:n kalvopäällysteinen Piqray-tabletti sisältää 200 mg alpelisibia.
- Muut aineet ovat:
 - Tabletin ydin: mikrokiteinen selluloosa, mannitoli, natriumtärkkelysglykolaatti, hypromelloosi, magnesiumstearaatti.
 - Päällyste: Hypromelloosi, punainen ja musta rautaoksidi (E172), titaanidioksidi (E171), makrogoli, talkki.

Piqrayn kuvaus ja pakkauskoot

50 mg:n kalvopäällysteinen Piqray-tabletti on haalea vaaleanpunainen, pyöreä tabletti, jonka toisella puolella on painatus ”L7” ja toisella puolella painatus ”NVR”. Lämpimittä noin 7,2 mm.

150 mg:n kalvopäällysteinen Piqray-tabletti on haalea punainen, soikeahko tabletti, jonka toisella puolella on painatus ”UL7” ja toisella puolella painatus ”NVR”. Koko noin 14,2 mm (pituus) x 5,7 mm (leveys).

200 mg:n kalvopäällysteinen Piqray-tabletti on vaalean punainen, soikeahko tabletti, jonka toisella puolella on painatus ”YL7” ja toisella puolella painatus ”NVR”. Koko noin 16,2 mm (pituus) x 6,5 mm (leveys).

Kalvopäällysteiset Piqray-tabletit on pakattu läpipainopakkauksiin. Piqray-valmisteesta on saatavilla seuraavat pakkauskoot:

- Pakkaukset, joissa on 50 mg:n ja 200 mg:n kalvopäällysteisiä tabletteja (potilaille, joiden vuorokausiannos on 250 mg):
 - Pakkaukset, joissa on lääkettä 14 päiväksi: 28 kalvopäällysteistä tablettia (14 kpl 50 mg:n tabletteja ja 14 kpl 200 mg:n tabletteja).
 - Pakkaukset, joissa on lääkettä 28 päiväksi: 56 kalvopäällysteistä tablettia (28 kpl 50 mg:n tabletteja ja 28 kpl 200 mg:n tabletteja).
 - Monipakkauksissa on 168 kalvopäällysteistä tablettia (3 x 56 tablettia, kussakin pakkauksessa 28 kpl 50 mg:n tabletteja ja 28 kpl 200 mg:n tabletteja).
- Pakkaukset, joissa on 150 mg:n kalvopäällysteisiä tabletteja (potilaille, joiden vuorokausiannos on 300 mg):
 - Pakkaukset, joissa on lääkettä 14 päiväksi: 28 kalvopäällysteistä tablettia.
 - Pakkaukset, joissa on lääkettä 28 päiväksi: 56 kalvopäällysteistä tablettia.
 - Monipakkauksissa on 168 (3 x 56) kalvopäällysteistä tablettia.
- Pakkaukset, joissa on 200 mg:n kalvopäällysteisiä tabletteja (potilaille, joiden vuorokausiannos on 200 mg):
 - Pakkaukset, joissa on lääkettä 14 päiväksi: 14 kalvopäällysteistä tablettia.
 - Pakkaukset, joissa on lääkettä 28 päiväksi: 28 kalvopäällysteistä tablettia.
 - Monipakkauksissa on 84 (3 x 28) kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Saksa

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>