

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Piqray 50 mg pilloli miksijin b'rita
Piqray 150 mg pilloli miksijin b'rita
Piqray 200 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Piqray 50 mg pilloli miksijin b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 50 mg alpelisib.

Piqray 150 mg pilloli miksijin b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg alpelisib.

Piqray 200 mg pilloli miksijin b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 200 mg alpelisib.

Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAČEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Piqray 50 mg pilloli miksijin b'rita

Pillola miksija b'rita, roža ċara, tonda, ġejja għat-tond, b'xifer imżeržaq, ittimbrata b'“L7” fuq naħa waħda u “NVR” fuq in-naħa l-ohra. Dijametru approssimattiv: 7.2 mm.

Piqray 150 mg pilloli miksijin b'rita

Pillola miksija b'rita, ħamra ċċasa, ovali, b'għamlia li tagħti fit-tond b'xifer imżeržaq, ittimbrata b'“UL7” fuq naħa waħda u “NVR” fuq in-naħa l-ohra. Daqs approssimattiv: 14.2 mm (tul); 5.7 mm (wisa').

Piqray 200 mg pilloli miksijin b'rita

Pillola miksija b'rita, ħamra ċċara, ovali, b'għamlia li tagħti fit-tond b'xifer imżeržaq, ittimbrata b'“YL7” fuq naħa waħda u “NVR” fuq in-naħa l-ohra. Daqs approssimattiv: 16.2 mm (tul); 6.5 mm (wisa').

4. TAGħrif KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Piqray huwa indikat flimkien ma' fulvestrant għat-trattament ta' nisa wara l-menopawża, u rgiel, bir-riċettur tal-ormoni (HR) pożittiv, riċettur 2 tal-fattur tat-tkabbir epidermiku tal-bniedem (HER2) negattiv, kanċer tas-sider avvanzat lokalment jew metastatiku b'mutazzjoni PIK3CA wara progressjoni tal-marda fuq terapija endokrinali bħala monoterapija (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Požologija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'Piqray għandu jinbeda minn tabib esperjenzat fl-użu ta' terapiji kontra l-kanċer.

Pazjenti b'kanċer tas-sider avvanzat b'HR požittiv, b'HER2 negattiv għandhom jintgħażlu abbażi tal-preżenza ta' mutazzjoni PIK3CA fil-kampjuni tat-tumur jew tal-plażma, permezz ta' test ivvalidat. Jekk ma tinstabx mutazzjoni fil-kampjun tal-plażma, għandu jiġi ttestjat it-tessut tat-tumur jekk huwa disponibbi.

Požologija

Id-doża rakkodata hija 300 mg alpelisib (2x 150 mg pilloli-miksijin b'rīta) meħuda kuljum fuq bażi kontinwa. Id-doża massima rrakkodata ta' kuljum ta' Piqray hija ta' 300 mg.

Jekk doża tinqabeż, din tista' tittieħed immedjatamente wara l-ikel u fi żmien 9 sigħat wara l-hin li tingħata s-soltu. Wara aktar minn 9 sigħat, id-doża għandha tinqabeż għal dik il-ġurnata. Fil-ġurnata li jmiss, id-doża għandha tittieħed fil-hin tas-soltu. Jekk il-pazjent jirremetti wara li jieħu d-doża, il-pazjent ma għandux jieħu doża addizzjonali f'dak il-jum u għandu jkompli l-iskeda ta' dożagi tas-soltu l-jum li jmiss fil-hin tas-soltu.

Piqray għandu jingħata flimkien ma' fulvestrant. Id-doża rakkodata ta' fulvestrant hija ta' 500 mg mogħtija ġol-muskoli f'jiem 1, 15, 29, u darba fix-xahar wara dan. Jekk jogħġibok irreferi għall-informazzjoni dwar il-preskrizzjoni ta' fulvestrant.

It-trattament għandu jitkompla sakemm jiġi osservat beneficiju kliniku jew sakemm ikun hemm tosсиċità mhux aċċettabbli. Jaf ikunu meħtieġa modifikasi fid-doża biex tittejjeb it-tollerabbiltà.

Modifikasi fid-doża

Il-ġestjoni ta' reazzjonijiet avversi għall-mediciċina (ADRs) severi jew intollerabbi jaf teħtieġ interruzzjoni, tnaqqis u/jew twaqqif tad-doża ta' Piqray. Jekk huwa meħtieġ tnaqqis fid-doża, il-linji gwida għat-tnaqqis fid-doża għall-ADRs huma elenkat fit-Tabella 1. Huwa rrakkodata li jitnaqqis sa massimu ta' żewġ doži, li warajhom il-pazjent ma għandux ikompli t-trattament b'Piqray b'mod permanenti. It-tnaqqis fid-doża għandu jkun ibbażat fuq l-agħar tosсиċità ta' qabel.

Tabella 1 Linji gwida rrakkodata għat-tnaqqis fid-doża għall-ADRs¹

Livell tad-doża ta' Piqray	Doża u skeda	Numru u qawwa tal-pilloli
Doża tal-bidu	300 mg/jum fuq bażi kontinwa	2x 150 mg pilloli
L-ewwel tnaqqis fid-doża	250 mg/jum fuq bażi kontinwa	1x 200 mg pillola u 1x 50 mg pillola
It-tieni tnaqqis fid-doża	200 mg/jum fuq bażi kontinwa	1x 200 mg pillola

¹ Huwa permess biss tnaqqis ta' darba fid-doża għal pankreatite.

Tabelli 2-5 jiġi fil-qosor ir-rakkodatazzjoniċi għal interruzzjoni, tnaqqis jew twaqqif tad-doża ta' Piqray fil-ġestjoni ta' ADRs specifiċi. Il-ġudizzju kliniku tat-tabib li jkun qed jittratta, inkluża jekk titqies meħtieġa l-konferma tal-valuri tal-laboratorju, għandu jiggwida l-pjan ta' ġestjoni ta' kull pazjent ibbażat fuq il-valutazzjoni individwali tal-benefiċċju/riskju.

Ipergħiċemja

Għandha dejjem tiġi kkunsidrata u hija rrakkodata konsultazzjoni ma' professjonist tal-kura tas-saħha b'esperjenza fit-trattament ta' ipergħiċemja għal pazjenti fl-istat predijabetiku jew dawk bi glukożju waqt sawm (FG, *fasting glucose*) ta' >250 mg/dl jew 13.9 mmol/l, indiċi tal-massa tal-ġisem (BMI, *body mass index*) ta' ≥30 jew li għandhom ≥75 sena.

Għal pazjenti bid-dijabete għandu dejjem ikun hemm konsultazzjoni ma' dijabetologu jew professjonist tal-kura tas-saħha b'esperjenza fit-trattament ta' ipergħiċemja.

Tabella 2 Modifika u ġestjoni tad-doża għal ipergliċemija

Valuri ta' glukożju waqt sawm (FG) ¹	Rakkmandazzjoni
It-tibdil u l-immaniġġjar tad-doża għandhom jitqiesu biss skont il-valuri (fil-plażma/fid-demm) tal-glukożju waqt sawm.	
>ULN-160 mg/dl jew >ULN-8.9 mmol/l	Mhu meħtieg l-ebda aġġustament fid-doża ta' Piqray. Ibda jew intensifika t-trattament antidiabetiku orali ² .
>160-250 mg/dl jew >8.9-13.9 mmol/l	Mhu meħtieg l-ebda aġġustament fid-doża ta' Piqray. Ibda jew intensifika t-trattament antidiabetiku orali ² . Jekk l-FG ma jonqosx għal ≤ 160 mg/dl jew 8.9 mmol/l fi żmien 21 jum bi trattament antidiabetiku orali xieraq ^{2,3} , naqqas id-doża ta' Piqray b'livell ta' doża wieħed u segwi r-rakkmandazzjonijiet spċifici għall-valur FG.
>250-500 mg/dl jew >13.9-27.8 mmol/l	Interrompi Piqray. Ibda jew intensifika t-trattament antidiabetiku orali ² u kkunsidra prodotti medicinali antidiabetici oħra bħall-insulina ³ għal bejn jum u jumejn sakemm tgħaddi l-ipergliċemija, kif indikat klinikament. Idrata minn ġol-vina u kkunsidra trattament xieraq (eż. intervent għal-disturbi fl-elettroliti / ketoacidozi / ipermosmolar). Jekk l-FG ma jonqosx għal ≤ 160 mg/dl jew 8.9 mmol/l fi żmien 3 sa 5 ijiem taħt trattament antidiabetiku xieraq, kompli Piqray fil-livell ta' doża aktar baxx li jmiss. Jekk FG ma jonqosx għal ≤ 160 mg/dl jew 8.9 mmol/l fi żmien 3 sa 5 ijiem taħt trattament antidiabetiku xieraq, hija rrakkmandata konsultazzjoni ma' professionist tal-kura tas-sahha b'għarfien espert fit-trattament ta' ipergliċemija. Jekk l-FG ma jonqosx għal ≤ 160 mg/dl jew 8.9 mmol/l fi żmien 21 jum wara trattament antidiabetiku xieraq ^{2,3} , waqqaf għalkollox it-trattament b'Piqray.
>500 mg/dl jew >27.8 mmol/l	Interrompi Piqray. Ibda jew intensifika trattament antidiabetiku xieraq ^{2,3} (idrata minn ġol-vina u kkunsidra trattament xieraq [eż. intervent għal-disturbi fl-elettroliti / ketoacidozi / ipermosmolar]), erġa' cċekkja fi żmien 24 siegħa u kif klinikament indikat. Jekk l-FG jonqosx għal ≤ 500 mg/dl jew ≤ 27.8 mmol/l, segwi r-rakkmandazzjonijiet spċifici għall-valur FG għal <500 mg/dl. Jekk l-FG huwa kkonfermat għal >500 mg/dl jew >27.8 mmol/l wara 24 siegħa, waqqaf għalkollox it-trattament b'Piqray.

Instab li pazjenti bid-dijabete u fi stat predijabetiku fil-linja baži, b' BMI fil-linja baži ta' ≥ 30 u b' età fil-linja baži ta' ≥ 75 sena trattati b'alpelisib jinsabu f'riskju li jkollhom ipergličemija. Dawn il-fatturi riskju zi kienu pprezentati f' 74.9% tal-pazjenti bi kwalunkwe grad ta' ipergličemija u f' 84.7% tal-pazjenti b'ipergličemija fi grad 3 jew 4 (ara sezzjoni 4.4).

Raxx

L-ghoti ta' antistamini orali jista' jiġi kkunsidrat b'mod profilattiku, meta jinbeda t-trattament b'Piqray. Barra minn hekk, huma rrakkomandati antistamini biex jiġu mmaniġġati s-sintomi ta' raxx.

Għandu jinbeda trattament b'kortikosterojdi topiċi mal-ewwel sinjali ta' raxx u għandhom jiġu kkunsidrati kortikosterojdi sistemici għal raxx moderat sa sever. Abbażi tas-severità tar-raxx, Piqray jaf jeħtieg interruzzjoni, tnaqqis jew twaqqif tad-doża kif deskrirt fit-Tabella 3 (ara sejjjoni 4.8).

Tabella 3 Modifika u ġestjoni tad-doża għal raxx

Grad¹	Rakkomandazzjoni
Il-gradi kollha	Għandha tiġi dejjem ikkunsidrata konsultazzjoni ma' dermatologist.
Grad 1 (<10% erja tas-superfiċie tal-ġisem [BSA] b'tossiċità attiva tal-ġilda)	Mhu meħtieg l-ebda aġġustament fid-doża ta' Piqray. Ibda trattament b'kortikosterojdi topiċi. Ikkunsidra li żżid trattament b'antistamina orali biex timmaniġġja s-sintomi. Jekk ir-raxx attiv ma jmurx 'il quddiem fi żmien 28 ġurnata ta' trattament xieraq, žid doża baxxa ta' kortikosterojd sistemiku.
Grad 2 (10-30% BSA b'tossiċità attiva tal-ġilda)	Mhux meħtieg aġġustament fid-doża ta' Piqray. Ibda jew intensifika trattament b'kortikosterojdi topiċi jew antistamini orali. Ikkunsidra trattament b'kortikosterojdi sistemici ta'doża baxxa. Jekk ir-raxx imur 'il quddiem għal grad ≤ 1 fi żmien 10 ijiem, jista' jitwaqqaf il-kortikosterojd sistemiku.
Grad 3 (eż. raxx sever li ma jirrispondix għal ġestjoni medika) (>30% BSA b'tossiċità attiva tal-ġilda)	Interrompi Piqray sakemm il-grad tar-raxx imur 'il quddiem għal ≤ 1 . Ibda jew intensifika trattament b'kortikosterojdi u antistamini topiċi/sistemici. Ladarba r-raxx imur 'il quddiem għal grad < 1 , kompli Piqray fil-livell ta' doża aktar baxxa li jmiss.
Grad 4 (eż. infafet severi, kundizzjonijiet bi nafafet jew qxur mal-ġilda) (kwalunkwe % BSA assoċjata ma' superinfezzjoni estensiva, b'indikazzjoni ta' antibijotici ġol-vini, konsegwenzi ta' theddida ghall-ħajja)	Waqqaf għalkollox Piqray.

¹ Gradazzjoni skont CTCAE Verżjoni 5.0

Dijarrea jew kolite

Tabella 4 Modifika u ġestjoni tad-doża għad-dijarrea jew kolite

Grad¹	Rakkomandazzjoni
Grad 1	Mhux meħtieg aġġustament fid-doża ta' Piqray. Ibda t-terapija medika xierqa u ssorveljaha skont kif klinikament indikat.
Grad 2 ²	Interrompi d-doża ta' Piqray. Ibda jew intensifika terapija medika li tixraq u ssorveljaha skont kif indikat klinikament. Jekk id-dijarrea jew il-kolite tmur 'il quddiem għal grad ≤ 1 , imbagħad kompli Piqray fil-livell ta' doża aktar baxxa li jmiss. F'każ ta' dijarrea jew kolite rikorrenti bħala grad ≥ 2 , interrompi d-doża ta' Piqray sakemm ikun hemm titjib għal grad ≤ 1 , u wara kompli Piqray fil-livell ta' doża aktar baxxa li jmiss.
Grad 3 ^{2,3}	Interrompi d-doża ta' Piqray. Ibda jew intensifika t-terapija medika li tixraq u ssorveljaha skont kif indikat klinikament. Jekk id-dijarrea jew il-kolite tmur 'il quddiem għal grad ≤ 1 , imbagħad kompli Piqray fil-livell ta' doża aktar baxxa li jmiss.
Grad 4 ^{2,3}	Waqqaf Piqray għal kollo.

¹ Gradazzjoni skont CTCAE Veržjoni 5.0.

² F'każ ta' grad ≥ 2 ikkunsidra trattament addizzjonal, bħall-isteroġdi.

³ Barra minn hekk, il-pazjenti għandhom ikunu ġestiti skont l-istandard lokali ta' kura, li tinkludi monitoraġġ tal-elettroliti, l-għotxi ta' antiemetiċi u prodotti mediċinali għal kontra d-dijarrea u/jew supplimenti ta' sostituzzjoni tal-fluwidi u tal-elettroliti, kif klinikament indikat.

Tossiċitajiet oħrajn

Tabella 5 Modifika u ġestjoni tad-doża għal tossiċitajiet oħra (eskużi ipergliċemija, raxx u dijarrea jew kolite)

Grad¹	Rakkomandazzjoni
Grad 1 jew 2	Mhux meħtieg aġġustament fid-doża ta' Piqray. Ibda terapija medika xierqa u ssorveljaha kif klinikament indikat ^{2,3} .
Grad 3	Interrompi d-doża ta' Piqray sakemm ikun hemm titjib għal grad ≤ 1 , imbagħad kompli Piqray fil-livell ta' doża aktar baxxa li jmiss ² .
Grad 4	Waqqaf għalkollox Piqray ³ .

¹ Gradazzjoni skont CTCAE Veržjoni 5.0

² Għal pankreatite ta' grad 2 u 3, interrompi d-doża ta' Piqray sakemm ikun hemm titjib għal grad ≤ 1 u kompli bil-livell ta' doża aktar baxxa li jmiss. Huwa permess biss tnaqqis fid-doża ta' darba. Jekk it-tossiċità terġa' titfaċċa, waqqaf għalkollox it-trattament b'Piqray.

³ F'każ ta' žieda tal-bilirubina totali għal grad 2, waqqaf id-doża b'Piqray sakemm ikun hemm titjib għal grad < 1 u kompli bl-istess doża jekk il-problema tissolva fi żmien ≤ 14 -il ġurnata jew kompli fil-livell ta' doża aktar baxxa li jmiss jekk il-problema tissolva f'>14-il ġurnata.

Popolazzjonijiet specjali

Anzjani

Mhux meħtieg aġġustament fir-regim tad-doża f'pazjenti li għandhom 65 sena jew aktar (ara sezzjoni 5.2). Teżisti data limitata f'pazjenti li għandhom ≥ 75 sena, u b'mod specjali f'dawk li għandhom ≥ 85 sena.

Indeboliment tal-kliewi

Abbażi tal-analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni, mhux meħtieg aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi (ara sezzjoni 5.2). Għandha tintuża kawtela f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever peress li m'hemm l-ebda esperjenza b'Piqray f'din il-popolazzjoni.

Indeboliment tal-fwied

Fuq il-baži ta' studju tal-indeboliment tal-fwied f'individwi li ma għandhomx kanċer b'indeboliment tal-funzjoni tal-fwied, mhux meħtieg aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif, moderat jew sever (Child-Pugh klassi A, B jew C, rispettivament) (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċċja ta' Piqray fit-tfal li għandhom jitwieldu sa 18-il sena ma gewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Piqray huwa għal użu orali. Il-pilloli għandhom jinbelgħu shah. Dawn ma għandhomx jintmagħdu, jitgħaffgu jew jinqasmu qabel jinbelgħu. Il-pilloli li huma mkissra, maqsuma jew inkella huma mittiefsa ma għandhomx jinbelgħu.

Il-pilloli għandhom jittieħdu immedjatament wara l-ikel, bejn wieħed u iehor fl-istess īn kuljum (ara sezzjoni 5.2).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Fulvestrant

Minħabba *data* limitata f'pazjenti li qabel kienu jużaw fulvestrant (n=39, l-istudju CBYL719X2101), l-effikaċċja mhijiex meqjusa bħala ddeterminati f'din il-popolazzjoni (ara sezzjoni 5.1).

Sensittività eċċessiva (inkluża reazzjoni anafilattika)

Reazzjonijiet serji ta' sensittività eċċessiva (inkluża reazzjoni anafilattika, xokk anafilattiku u angioedema) immanifestati b'sintomi li jinkludu, iżda mhumiex limitati għal, dispnea, fwawar, raxx, deni jew takikardija, kienu rrappurtati f'pazjenti ttrattati b'Piqray (ara sezzjoni 4.8). Piqray għandu jitwaqqaf għalkollox u ma għandux jerġa' jinbeda f'pazjenti b'reazzjonijiet serji ta' sensittività eċċessiva. Għandu jinbeda minnufih trattament xieraq.

Reazzjonijiet severi tal-ġilda

Kienu rrappurtati reazzjonijiet severi tal-ġilda b'alpelisib. Waqt studju kliniku ta' fażi III, kienu rrappurtati s-sindrome ta' Stevens-Johnson (SJS) u eritema multiformi (EM) f'pazjent 1 (0.4%) u fi 3 pazjenti (1.1%), rispettivament. Kienet irrappurta reazzjoni medika b'eosinofilija u sintomi sistemiċi (DRESS) wara t-tqegħid tal-prodott fis-suq (ara sezzjoni 4.8).

It-trattament ma għandux jinbeda f'pazjenti bi storja ta' reazzjonijiet severi tal-ġilda.

Il-pazjenti għandhom jiġu avżati dwar is-sinjali u s-sintomi ta' reazzjoni severi tal-ġilda (eż. prodromu ta' deni, sintomi qishom tal-influwenza, feriti mukużi jew raxx tal-ġilda progressiv). Jekk ikunu preżenti sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet severi tal-ġilda, Piqray għandu jitwaqqaf sakemm tkun giet iddeterminata l-etjologija tar-reazzjoni. Hija rrakkomandata konsultazzjoni ma' dermatologist.

Jekk tiġi kkonfermata reazzjoni severa tal-ġilda, Piqray għandu jitwaqqaf għalkollox. Dan ma għandux jerġa' jinbeda f'pazjenti li jkunu esperenzaw reazzjonijiet severi precedenti tal-ġilda. Jekk ma tiġix ikkonfermata reazzjoni severa tal-ġilda, Jaf ikun jeħtieg l-interruzzjoni tat-trattament b'Piqray, li titnaqqas id-doża jew li jitwaqqaf it-trattament kif deskritt fit-Tabella 3 (ara sezzjoni 4.2).

Iperglicemija

Iperglicemija severa, f'xi kažijiet assoċjata mas-sindrome iperglicemika-iperosmolari mhux ketotika (*hyperglycaemic hyperosmolar nonketotic syndrome*, HHNKS) jew ketoacidoži, dehret f'pazjenti ttrattati b'Piqray. Uħud mill-kažijiet ta' ketoacidoži b'konsegwenzi fatali kienu rrappurtati wara t-tqeħħid tal-prodott fis-suq.

Fl-istudju kliniku ta' fażi III, kien hemm iperglicemija b'mod aktar frekwenti f'pazjenti li kienu dijabetici (0 minn 12-il pazjent [0%] bi grad 1-2, u 10 minn 12-il pazjent [83.3%] bi grad 3-4), fi stat prediabetiku (43 minn 159 pazjent [27.0%] bi grad 1-2, u 77 minn 159 pazjent [48.4%] bi grad 3-4), kellhom BMI ta' ≥ 30 meta saritilhom l-eżaminazzjoni (14 minn 74 pazjent [18.9%] bi grad 1-2, u 38 minn 74 pazjent [51.4%] bi grad 3-4) jew età ta' ≥ 75 sena (6 minn 34 pazjent [17.6%] bi grad 1-2, u 19 minn 34 pazjent [55.9%] bi grad 3-4).

Peress li iperglicemija tista' sseħħ malajr fil-bidu wara li jinbeda t-trattament, huwa rrakkomandat li l-pazjenti jimmonitorjaw lilhom infushom fl-ewwel 4 ġimħat u specjalment fl-ewwel ġimħtejn tat-trattament, kif klinikament indikat. Hija rrakkomandata skeda speċifika għall-monitoraġġ tal-glukożju waqt sawm f'Tabella 6.

Fl-istudju kliniku ta' fażi III, pazjenti bi storja ta' dijabete mellitus intensifaw l-użu tal-prodotti medicinali antidijabetici waqt li kienu qed jiġu ttrattati b'Piqray.

Il-pazjenti kollha għandhom jingħataw istruzzjonijiet dwar tibdil fl-istil tal-ħajja li jista' jnaqqas l-iperglicemija (eż. restrizzjonijiet fid-dieta u attività fizika).

Tabella 6 Skeda tal-monitoraġġ tal-glokożju waqt sawm

	Skeda rrakkodata għall-monitoraġġ tal-livelli tal-glukożju waqt sawm u HbA1c fil-pazjenti kollha ttrattati b'Piqray	Skeda rrakkodata ta' monitoraġġ tal-livelli tal-glukożju waqt sawm u HbA1c f'pazjenti bid-dijabete, fi stat predijabetiku, b'BMI ta' ≥ 30 jew li għandhom ≥ 75 sena ttrattati b'Piqray
Mal-eżaminazzjoni, qabel jinbeda t-trattament b'Piqray	Ittestja għall-glukożju fil-plażma waqt sawm (FPG), HbA1c, u tejjeb il-livell ta' glukosju fid-demm tal-pazjent (ara Tabella 2).	
Wara li jinbeda t-trattament b'Piqray	<p>Monitoraġġ tal-glukożju waqt sawm fl-1, it-2, ir-4, is-6 u t-8 ġimgha wara t-tnedja tat-trattament u mbagħad wara kull xahar.</p> <p>Immonitorja/iċċekkja inti stess il-glukożju waqt sawm b'mod regolari, b'mod aktar frekwenti fl-ewwel 4 ġimħat u speċjalment fl-ewwel ġimaginej tat-trattament, skont l-istruzzjonijiet ta' professjonist tal-kura tas-saħħa*.</p>	<p>Immonitorja/iċċekkja inti stess il-glukożju waqt sawm kuljum matul l-ewwel ġimaginej mit-trattament. Wara kompli ċċekkja l-glukożju waqt sawm b'mod frekwenti skont il-ħtieġa sabiex tikkontrolla l-ipergliċemija skont l-istruzzjonijiet ta' professjonist tal-kura tas-saħħa*.</p> <p>HbA1c għandha tiġi mmonitorjata wara 4 ġimħat mit-trattament u mbagħad wara kull 3 xħur.</p>
Jekk tiżviluppa ipergliċemija wara li jinbeda t-trattament b'Piqray	<p>Immonitorja l-glukożju waqt sawm b'mod regolari, skont l-istandard lokali ta' kura u tal-inqas sakemm il-glukożju waqt sawm jonqos għal livelli normali.</p> <p>Matul it-trattament b'medikazzjoni kontra d-dijabete, kompli mmonitorja l-glukożju waqt sawm tal-inqas darba fil-ġimħa għal 8 ġimħat, segwit minn darba kull ġimaginej, u ċċekkja l-glukożju waqt sawm skont l-istruzzjonijiet ta' professjonist tal-kura tas-saħħa b'għarfien espert fit-trattament ta' ipergliċemija.</p>	
* Il-monitoraġġ tal-glukożju għandu jitwettaq skont id-diskrezzjoni tat-tabib hekk kif indikat klinikament.		

Il-pazjenti għandhom jiġu avżati dwar is-sinjali u s-sintomi ta' ipergliċemija (eż. għatx eċċessiv, li jgħaddu l-awrina iktar mis-soltu jew ammont akbar ta' awrina mis-soltu, aptit akbar b'telf fil-piż).

Fost il-191 pazjent b'ipergliċemija, 86.9% (166/191) kienu kkontrollati bi trattamenti antidiabetici, u 75.9% (145/191) irrappurtaw li użaw metformin bhala aġġent waħdu jew flimkien ma' trattamenti antidiabetici oħra rajn (eż. insulina, inibituri ta' dipeptidil peptidasi-4 (DPP-4), inibituri ta' SGLT2 u sulfonilurea).

Il-medikazzjoni orali għal kontra d-dijabete ntużat minn 154 pazjent. Minn dawn il-154 pazjent, 17 (11.0%) ma komplewx jieħdu sehem fl-istudju dwar it-trattament minħabba ipergliċemija. Ma' 56 pazjent intuża fl-istess hin trattament bl-insulina; minnhom 13 (23.2%) ma komplewx jieħdu sehem fl-istudju dwar it-trattament minħabba ipergliċemija.

Minn 164 pazjent b'ipergliċemija fi grad ≥ 2 , 157 kellhom titjib ta' mill-inqas grad 1, iż-żmien medjan sa kemm seħħi titjib mill-ewwel episodju kien ta' 8 ijiem (95% CI: bejn 8 u 10 ijiem).

Mill-pazjenti b'livell għoli ta' FPG li komplew it-trattament b'fulvestrant wara li waqqfu Piqray (n=61), 93.4% (n=57) kellhom il-livelli ta' FPG li rritornaw lura għal-linja bażi.

Is-sigurtà ta' Piqray f'pazjenti b'dijabete tat-Tip 1 u tat-Tip 2 mhux ikkontrollata ma ġietx stabbilita peress li dawn il-pazjenti kienu eskuži mill-istudju kliniku ta' faži III. Il-pazjenti bi storja medika ta' dijabete tat-Tip 2 kienu inkluži. Il-pazjenti bi storja ta' dijabete mellitus jistgħu jeħtieġu trattament intensifikat għad-dijabete u għandhom jiġi ssorveljati mill-qrib.

Skont is-severità tal-ipergliċemija, Piqray jaf jeħtieġ interruzzjoni, tnaqqis jew twaqqif tad-doża kif deskrift fit-Tabella 2 (ara sezzjoni 4.2).

Pulmonite

Fi studji klinici ġiet irrapportata pulmonite, inklulż kažijiet serji ta' pulmonite/mard akut tal-pulmun interstizjali, f'pazjenti ttrattati b'Piqray. Il-pazjenti għandhom jiġi avżati biex jirrapportaw fil-pront kwalunkwe sintomu respiratorju ġdid jew li jmur għall-agħar. F'pazjenti b'sintomi respiratorji ġodda jew li jmorru għall-agħar jew huma ssuspettati li žviluppaw pulmonite, it-trattament b'Piqray għandu jiġi interrott immedjatament u l-pazjent għandu jiġi evalwat għal pulmonite. Dijanjozi ta' pulmonite mhux infettiva għandha tiġi kkunsidrata f'pazjenti li jippreżentaw sinjal u sintomi mhux specifiċi bħal ipoksa, sogħla, dispnea, jew infiltrati interstizjali f'eżaminazzjoni radjoloġika u li fihom kawżi infettużi, neoplastiči jew kawżi oħra gew eskuži permezz ta' investigazzjonijiet xierqa. Piqray għandu jitwaqqaf għal kollox fil-pazjenti kollha b'pulmonite kkonfermata.

Dijarrea jew kolite

Il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorati għal dijarrea u sintomi oħrajn ta' kolite, bħalma huma wġiġi fiz-żaqq u mukus jew demm mal-ippurgar.

Kien rrappurtati dijarrea u konsegwenzi klinici gravi, fosthom deidratazzjoni u leżjoni gravi fil-kliwi, matul it-trattament b'Piqray u ssolvew b'intervent xieraq. 59.9% tal-pazjenti (n=170) kellhom id-dijarrea waqt it-trattament b'Piqray. 7.4% (n=21) tal-pazjenti kellhom dijarrea fi grad 3 u ħadd ma rrapporta kažijiet fi grad 4. Fost il-pazjenti b'dijarrea fi grad 2 jew 3 (n=79), iż-żmien medjan sakemm seħħi dan kien ta' 54 jum (medda: bejn jum u 1 731 jum).

Kien meħtieġ tnaqqis fid-doża ta' Piqray f'6.3% tal-pazjenti u 2.8% tal-pazjenti waqfu jieħdu Piqray għal kollox minħabba d-dijarrea. Fil-170 pazjent li kellhom id-dijarrea, kien meħtieġa trattamenti għal kontra d-dijarrea (eż. loperamide) sabiex ikunu kkontrollati s-sintomi fi 65.3% (111/170).

Abbażi tas-severità tad-dijarrea jew tal-kolite, jaf ikun hemm bżonn li d-doża ta' Piqray tiġi interrotta, titwaqqas jew titwaqqaf għal kollox skont kif imfisser f'Tabella 4 (ara sezzjoni 4.2).

Il-pazjenti għandhom jingħataw il-parir biex jibdew trattament kontra d-dijarrea, iż-żidu l-fluwidi orali u jgħarrfu lit-tabib tagħhom jekk ikollhom id-dijarrea jew sintomi oħrajn ta' kolite waqt li qed jieħdu Piqray. Fil-każ ta' kolite, wieħed jista' jikkunsidra trattament addizzjonali, bħalma huma l-isterojdi, kif indikat klinikament.

Osteonekroži tax-xedaq

Wieħed għandu joqgħod attent meta Piqray u fisfosfonati jew inibituri ta' RANK-ligand (eż. denosumab) jintużaw flimkien jew wara xulxin. It-trattament b'Piqray m'għandux jinbeda f'pazjenti b'osteonekrožitax-xedaq minn trattament preċedenti jew li għadu għaddej b'bifosfonati/denosumab. Il-pazjenti għandhom jingħataw il-parir sabiex jirrapportaw minnufih kwalunkwe sintomu orali ġdid jew li mar għall-agħar (bħalma huma ċaqliq tas-snini, uġiġi jew nefha, infafet fil-ħalq li mhux qed ifiequ, jew tisfija) waqt it-trattament b'Piqray.

F'każ ta' pazjenti li jiżviluppaw osteonekroži tax-xedaq, għandu jitnieda trattament mediku standard.

Mard vixxerali sintomatiku

L-effikaċja u s-sigurtà ta' dan il-prodott mediċinali ma ġewx studjati f'pazjenti b'mard vixxerali sintomatiku.

Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola miksija b'rita, jiġifieri esenzzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Prodotti mediċinali li jistgħu jżidu l-konċentrazzjonijiet ta' alpelisib fil-plažma

Inhibituri tal-proteina ta' rezistenza tal-kanċer tas-sider (BCRP)

Alpelisib huwa sottostrat għal BCRP *in vitro*. BCRP hija involuta fl-esportazzjoni epatobiljari u s-sekrezzjoni intestinali ta' alpelisib, għalhekk l-inibizzjoni ta' BCRP fil-fwied u fl-imsaren matul l-eliminazzjoni tista' twassal għal żieda fl-espożizzjoni sistemika ta' alpelisib. Għaldaqstant, qed jingħata l-parir li wieħed joqgħod attent u jiċċekkja li ma jkunx hemm tosſiċità waqt li qed jingħata trattament flimkien ma' inibituri ta' BCRP (eż. eltrombopag, lapatinib, pantoprazole).

Prodotti mediċinali li jistgħu jnaqqsu l-konċentrazzjonijiet ta' alpelisib fil-plažma

Agenti li jnaqqsu l-aċidu

L-ghoti flimkien tal-antagonist tar-riċettur H2 ranitidine ma' doża orali waħda ta' 300 mg ta' alpelisib naqqas bi ffit il-bijodisponibbiltà ta' alpelisib u naqqas l-espożizzjoni globali ta' alpelisib. Fil-preżenza ta' ikla bi ffit xaham u ffit kalorji (LFLC), l-AUC_{inf} niżlet bhala medja b'21% u s-C_{max} b'36% b'ranitidine. Fin-nuqqas ta' ikel, l-effett kien aktar evidenti bi tnaqqis ta' 30% fl-AUC_{inf} u tnaqqis ta' 51% fis-C_{max} b'ranitidine meta mqabbel mal-istat sajjem mingħajr l-ghoti flimkien ta' ranitidine. Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni ma wriet l-ebda effett sinifikanti tal-ghoti flimkien ma' aġenti li jnaqqsu l-aċidu, inklużi l-inhibituri tal-pompa tal-protoni, l-antagonisti u l-antacidi tar-riċetturi H2, fuq il-farmakokinetika ta' alpelisib. Għaldaqstant, alpelisib jista' jingħata flimkien ma' aġenti li jnaqqsu l-aċidità, diment li alpelisib jittieħed minnufih wara l-ikel (ara sezzjoni 4.2).

Indutturi ta' CYP3A4

L-ghoti darba kuljum ta' 600 mg rifampin (induttur qawwi ta' CYP3A4) għal 7 ijiem segwit mill-ghoti flimkien ma' doża orali waħda ta' 300 mg alpelisib fil-jum 8, naqqas is-C_{max} ta' alpelisib bi 38% u l-AUC b'57% f'adulti f'sahħithom (N=25). L-ghoti ta' rifampin 600 mg darba kuljum għal 15-il jum flimkien ma' alpelisib 300 mg darba kuljum b'bidu mill-jum 8 sal-jum 15 naqqas is-C_{max} ta' alpelisib fi stat fiss b'59% u l-AUC b'74%.

L-ghoti flimkien ma' induttur qawwi ta' CYP3A4 inaqqas l-AUC ta' alpelisib, li jista' jnaqqas l-effikaċja ta' alpelisib. L-ghoti ta' alpelisib flimkien ma' indutturi qawwija ta' CYP3A4 (eż. apalutamide, carbamazepine, enzalutamide, mitotane, phenytoin, rifampin, St. John's wort) għandu jiġi evitat u għandha tīgħi kkunsidrata għażla ta' prodott mediċinali alternattiv mogħti fl-istess hin, bl-ebda potenzjal jew b'potenzjal minimu li jindu ċi CYP3A4.

Prodotti mediċinali li l-konċentrazzjonijiet fil-plažma tagħhom jistgħu jinbidlu minn alpelisib

Sottostrati ta' CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 u CYP2B6

Mhuwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża meta alpelisib jingħata flimkien ma' sottostrati CYP3A4 (eż. everolimus, midazolam), sottostrati CYP2C8 (eż. repaglinide), sottostrati CYP2C9 (eż. warfarin), sottostrati CYP2C19 (eż. omeprazole). Għas-sottostrat CYP2B6, ma ġiet osservata l-ebda bidla rilevanti fl-espożizzjoni meta ngħata flimkien ma' alpelisib, madankollu r-riżultati għandhom jitqiesu b'kawtela minħabba li d-data hija limitata (ara sezzjoni 5.2).

Fi studju tal-interazzjonijiet bejn medicina u ohra, l-ghti flimkien ta' alpelisib ma' everolimus, sottostrat sensitiv ta' CYP3A4, ikkonferma li m'hemm l-ebda interazzjoni farmakokinetika klinikament sinifikanti (żieda fl-AUC bi 11.2%) bejn alelisib u s-sottostrati ta' CYP3A4. Ma kienet osservata l-ebda bidla fl-espožizzjoni għal everolimus f'doži ta' alpelisib li jvarjaw bejn 250 u 300 mg.

F'individwi f'sahħithom, l-ghoti flimkien tas-sottostrat CYP2C9 (S-warfarin) ma' alpelisib żied l-espożizzjoni għal S-warfarin fuq medja b'34% u 19% għall-AUC_{inf} u s-C_{max} rispettivament, meta mqabbel mal-ghoti ta' S-warfarin waħdu, li jindika li alpelisib huwa inhibitur dghajnejf ta' CYP2C9.

Sustanzi li huma sottostrati tat-trasportaturi

Evalwazzjonijiet *in vitro* indikaw li alpelisib (u/jew il-metabolit tiegħu BZG791) għandhom il-potenzjal li jinibxxu l-attivitàjiet tat-trasportaturi medicinali u tal-BCRP intestinali u tal-P-gp ta' OAT3. Alpelisib għandu jintuża b'kawtela meta jingħata flimkien ma' sottostrati sensittivi ta' dawn it-trasportaturi li juru indiċi terapewtiku dejjaq minħabba li alpelisib jista' jżid l-espożizzjoni sistemika ta' dawn is-sottostrati.

Kontraccettivi ormonali

Ma twettaq l-ebda studju kliniku li jivvaluta l-potenzjal ta' interazzjoni bejn medicina u oħra li jista' jkun hemm bejn alpelisib u kontraċettivi ormonali.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Piqray huwa indikat għal irġiel u nisa li qabżu l-menopawża. M'għandux jintuża f'nisa li huma, jew jiistgħu jkunu, tqal jew qed ireddgħu (ara sezzjoni 4.1).

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal/Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

In-nisa b'potenzjal riproduttiv għandhom jiġu avżati li studji fuq l-annimali u l-mekkaniżmu ta' azzjoni wrew li alpelisib jista' jkun ta' ħsara għall-fetu li qed jiżviluppa. Studji ta' żvilupp embrijofetali f'firien u fnekk urew li l-ġhoti orali ta' alpelisib matul organogenesi induċew embrijotossicietà, fetotossicietà u teratogenicità (ara sezzjoni 5.3).

F'każ li nisa ta' potenzjal riproduttiv jieħdu Piqray, huma għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva (eż. metodu ta' barriera doppja) waqt it-terapija u ġhal tal-inqas ġimġha wara li jitwaqqaf it-trattament b'Piqray.

Il-pazjenti rgiel bi shab sesswali, li huma tqal, li huma possibbilment tqal jew li jistgħu jinqabdu tqal għandhom jużaw kondoms waqt is-sess meta jkun qegħdin jieħdu Piqray ġħal tal-inqas ġimġha wara li jitwaqqaf it-trattament.

Jekk jogħgbok irreferi għas-sezzjoni 4.6 tal-informazzjoni dwar il-preskriżżjoni għal fulvestrant.

Tqala

Piqray muwiex indikat u m'għandux jintuża f'nisa li huma, jew li jistgħu jkunu, tqal (ara sezzjoni 4.1).

M'hemmx *data* dwar l-užu ta' alpelisib f'nisa tqal. Studji f'animali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). L-užu ta' Piqray mhux irrikkmandat waqt it-tqala u fin-nisa f'età li jiusta' jkollhom it-tfal li mhumiex južaw kontracetivi.

L-istatus ta' tqala ta' nisa b'potenzjal riproduttiv għandu jiġi vverifikat qabel jinbeda t-trattament b'Piqray.

Treddigħ

Mhux magħruf jekk alpelisib huwiex eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem jew tal-annimali.

Minħabba l-potenzjal għal reazzjonijiet avversi serji fit-trabi li jitreddgħu, huwa rrakkomandat li n-nisa ma għandhomx ireddgħu matul it-trattament u għal tal-inqas ġimġha wara l-aħħar doža ta' Piqray.

Fertilità

M'hemmx *data* klinika disponibbli dwar l-effetti ta' alpelisib fuq il-fertilità. Abbażi ta' studji tat-tossicità u l-fertilità b'doži ripetuti f'annimali, alpelisib jista' jfixkel il-fertilità fl-irġiel u n-nisa b'potenzjal riproduttiv (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

Piqray għandu fit effett fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni. Il-pazjenti għandhom jiġu mwissija biex joqogħdu attenti meta jsuqu jew jużaw magni, f'każ li jesperjenzaw għeja jew vista mċajpra waqt it-trattament (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-profil tas-sigurtà jissejjes fuq *data* meħħuda minn 284 pazjent fil-grupp mogħti Piqray flimkien ma' fulvestrant waqt studju f'fażi III, double-blind, ikkontrollat bil-plačebo.

L-aktar ADRs komuni (irrapportati fi frekwenza ta' >20% fil-popolazzjoni mutant u mhux mutanti mħallta flimkien waqt l-istudju) kienu żieda fil-glukożju fil-plażma (79.2%), żieda fil-kreatinina (68.0%), dijarrea (59.9%), tnaqqis fl-ġħadd ta' limfoċiti (55.6%), żieda fil-gamma-glutamyltransferase (54.2%), raxx (52.1%), nawsja (46.8%), anemija (45.4%) żieda fl-alanine aminotransferase (45.1%), għeja (44.0%), żieda fil-lipase (43.3%), nuqqas ta' aptit (37.0%), stomatite (30.6%), rimettar (29.6%), tnaqqis fil-piż (28.2%), ipokalċemija (27.8%), tnaqqis fil-glukożju fil-plażma (27.5%), titwil tal-ħin tat-tromboplastin parżjali attivat (aPTT) (23.9%) u allopeċċa (20.4%).

L-aktar ADRs ta' grad 3 jew 4 komuni rrapportati bi frekwenza ta' aktar minn 2%) kienu żieda fil-glukożju fil-plażma (39.4%), raxx (19.4%), żieda fil-gamma-glutamyltransferase (12.3%), tnaqqis fl-ġħadd ta' limfoċiti (9.9%), dijarrea (7.4%), żieda fil-lipase (7.0%), ipokalemja (6.7%), tnaqqis fil-piż (6.0%), għeja (5.6%), anemija (5.3%), ipertensjoni (5.3%), żieda fl-alanine aminotransferase (4.6%), żieda fil-kreatinina (3.2%), nawsja (2.8%), osteonekrozi tax-xedaq (2.8%), stomatite (2.5%), ipokalċemija (2.1%), ħsara akuta tal-kliewi (2.1%) u infjammazzjoni tal-mukuża (2.1%).

L-ADRs l-aktar komuni li jwasslu għal twaqqif tat-trattament kienu ipergliċemija (6.3%), raxx (4.2%), dijarrea (2.8%) u għeja (2.5%).

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

L-ADRs minn studju kliniku ta' fażi III u wara li l-prodott tqiegħed fis-suq (Tabella 7) huma elenkti mis-sistema tal-klassifikazzjoni tal-organi MedDRA. F'kull klassi tal-klassifikazzjoni tas-sistema tal-organi, l-ADRs huma kklassifikati skont il-frekwenza, bl-aktar reazzjonijiet frekwenti jiġu l-ewwel. F'kull grupp ta' frekwenza, l-ADRs huma ppreżentati skont l-ordni ta' kemm huma serji. Barra minn hekk il-kategorija ta' frekwenza korrispondenti għal kull reazzjoni avversa għall-medċina hija bbażata fuq il-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10\,000$ sa $< 1/1\,000$); rari ħafna ($< 1/10\,000$); mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-*data* disponibbli).

Tabella 7 ADRs osservati fi studju kliniku ta' faži III u waqt li l-prodott tqiegħed fis-suq

Reazzjoni avversa għal mediciċina	Kwalunkwe grad (%)		Gradi 3 jew 4 (%)
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet			
Infezzjoni fl-apparat tal-awrina ¹	Komuni ħafna	29 (10.2)	2 (0.7)*
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika			
Anemija	Komuni ħafna	129 (45.4)	15 (5.3)*
Tnaqqis fl-ghadd ta' limfociti	Komuni ħafna	158 (55.6)	28 (9.9)
Tnaqqis fl-ghadd ta' plejtlits	Komuni ħafna	42 (14.8)	3 (1.1)
Disturbi fis-sistema immuni			
Sensittivită eċċessiva ²	Komuni	12 (4.2)	2 (0.7)*
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni			
Żieda fil-glukozju fil-plażma	Komuni ħafna	225 (79.2)	112 (39.4)
Tnaqqis fil-glukozju fil-plażma	Komuni ħafna	78 (27.5)	1 (0.4)
Nuqqas ta' aptit	Komuni ħafna	105 (37.0)	3 (1.1)*
Ipokalimja	Komuni ħafna	43 (15.1)	19 (6.7)
Ipokalċemja	Komuni ħafna	79 (27.8)	6 (2.1)
Tnaqqis fil-manjeżju	Komuni ħafna	36 (12.7)	1 (0.4)*
Deidratazzjoni	Komuni	10 (3.5)	1 (0.4)*
Ketoacidoži ³	Komuni	3 (1.1)	3 (1.1)
Sindrome ipergliċemika-iperosmolari mhux ketotika (HHNKS) [#]	Mhux magħruf	Mhux magħruf	Mhux magħruf
Disturbi psikjatriċi			
Nuqqas ta' rqad	Komuni	22 (7.7)	
Disturbi fis-sistema nervuża			
Uġiġ ta' ras	Komuni ħafna	55 (19.4)	2 (0.7)*
Disgewżja ⁴	Komuni ħafna	44 (15.5)	1 (0.4)*
Disturbi fl-ghajnejn			
Vista mċajpra	Komuni	15 (5.3)	1 (0.4)*
Ġħajnejn xotti	Komuni	10 (3.5)	
Uveite	Mhux magħruf	Mhux magħruf	Mhux magħruf
Disturbi vaskulari			
Ipertensjoni	Komuni ħafna	30 (10.6)	15 (5.3)
Limfoedema	Komuni	17 (6.0)	
Disturbi respiratorji, toraċċi u medjastinali			
Pulmonite ⁵	Komuni	5 (1.8)	1 (0.4)*
Disturbi gastro-intestinali			
Dijarrea	Komuni ħafna	170 (59.9)	21 (7.4)*
Nawsja	Komuni ħafna	133 (46.8)	8 (2.8)*
Stomatite ⁶	Komuni ħafna	87 (30.6)	7 (2.5)*
Rimettar	Komuni ħafna	84 (29.6)	2 (0.7)*
Uġiġ fl-addome	Komuni ħafna	53 (18.7)	4 (1.4)*
Dispepsja	Komuni ħafna	33 (11.6)	
Uġiġ fis-snien	Komuni	13 (4.6)	1 (0.4)*
Ġingivite	Komuni	11 (3.9)	1 (0.4)*
Uġiġ fil-hanek	Komuni	11 (3.9)	
Kejlite	Komuni	8 (2.8)	
Pankreatite	Mhux komuni	1 (0.4)	1 (0.4)
Kolite [#]	Mhux magħruf	Mhux magħruf	Mhux magħruf

Reazzjoni avversa għal medicina	Kwalunkwe grad (%)	Gradi 3 jew 4 (%)	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda			
Raxx ⁷	Komuni ħafna	148 (52.1)	55 (19.4)*
Alopeċja	Komuni ħafna	58 (20.4)	
Prurite	Komuni ħafna	54 (19.0)	2 (0.7)*
Ġilda xotta ⁸	Komuni ħafna	53 (18.7)	1 (0.4)*
Eritema ⁹	Komuni	19 (6.7)	2 (0.7)*
Dermatite ¹⁰	Komuni	10 (3.5)	2 (0.7)*
Sindrome tal-eritrodisasteżija palmar-plantari	Komuni	5 (1.8)	
Eritema multiforme	Komuni	3 (1.1)	2 (0.7)*
Sindrome ta' Stevens-Johnson	Mhux komuni	1 (0.4)	1 (0.4)*
Reazzjoni medika b'eosinofilija u sintomi sistemiċi (DRESS) [#]	Mhum magħruf	Mhux magħruf	Mhux magħruf
Angjoeđema [#]	Mhux magħruf	Mhux magħruf	Mhux magħruf
Disturbi muskoluskeletriċi u tat-tessuti konnettivi			
Spażmi fil-muskoli	Komuni	23 (8.1)	
Majalgja	Komuni	20 (7.0)	1 (0.4)*
Osteonekroži tax-xedaq	Komuni	16 (5.6)	8 (2.8)*
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja			
Hsara akuta tal-kliewi	Komuni	17 (6.0)	6 (2.1)
Disturbi generali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata			
Għeja ¹¹	Komuni ħafna	125 (44.0)	16 (5.6)*
Infjammazzjoni tal-mukuża	Komuni ħafna	56 (19.7)	6 (2.1)*
Edema periferali	Komuni ħafna	48 (16.9)	
Deni	Komuni ħafna	48 (16.9)	2 (0.7)
Mukuża niexfa ¹²	Komuni ħafna	37 (13.0)	1 (0.4)
Edema ¹³	Komuni	20 (7.0)	
Investigazzjonijiet			
Tnaqqis fil-piż	Komuni ħafna	80 (28.2)	17 (6.0)*
Żieda fil-kreatinina fid-demm	Komuni ħafna	193 (68.0)	9 (3.2)
Żieda fil-gamma-glutamyltransferase	Komuni ħafna	154 (54.2)	35 (12.3)
Żieda fl-alanine aminotransferase	Komuni ħafna	128 (45.1)	13 (4.6)
Żieda fil-lipase	Komuni ħafna	123 (43.3)	20 (7.0)
Titwil tal-ħin tat-tromboplastin parżjali attivat (aPTT)	Komuni ħafna	68 (23.9)	2 (0.7)*
Tnaqqis fl-albumina	Komuni ħafna	44 (15.5)	1 (0.4)*
Żieda fl-emoglobina glikosilata	Komuni	9 (3.2)	

* L-ebda ADR ta' grad 4 ma kienet osservata

Reazzjoni jiet avversi rrappurtati waqt li l-prodott tqiegħed fis-suq. Dawn ġejjin minn rapporti spontanji li mhux dejjem tista' tistabilixxi b'validità r-relazzjoni ta' frekwenza jew każwalitā b'rabta mal-espożizzjoni ghall-prodott medicinali.

1 Infezzjoni fl-apparat urinarju: tinkleudi wkoll każ wieħed ta' urosepsi

2 Sensittività eċċessiva: tinkleudi wkoll dermatite allergika

3 Ketoacidozi: tinkleudi wkoll ketoacidozi dijabetika (ara sejjoni 4.4)

4 Disgewżja: tinkleudi wkoll agewżja, ipogeusia

5 Pulmonite: tinkleudi wkoll mard interstizjali tal-pulmun

6 Stomatite: tinkleudi wkoll ulċeri afta u ulċeri fil-ħalq

7 Raxx: tinkleudi wkoll raxx makulopapulari, raxx makulari, raxx ġeneralizzat, raxx papulari, raxx b'ħakk

8 Ġilda xotta: tinkleudi wkoll fissuri fil-ġilda, xeroži, xeroderma

9 Eritema: tinkleudi wkoll eritema ġeneralizzata

10 Dermatite: tinkleudi wkoll dermatite akneiforma

11 Għeja: tinkleudi wkoll astenja

12 Mukuża niexfa: tinkleudi wkoll ħalq xott, niexfa vulvovaginali

13 Edema: tinkleudi wkoll nefha tal-wiċċ, edema tal-wiċċ, edema ta' tebqet il-ġħajnej

Deskrizzjoni tal-ADRs magħżula

Ipergħiċemija

Kienet irrappurtata ipergħiċemija f' 191 (67.3%) pazjent; kienu rrappurtati episodji ta' grad 2 (FPG >160-250 mg/dl), 3 (FPG >250-500 mg/dl) u 4 (FPG >500 mg/dl) f' 15.8%, 34.5% u 4.6% tal-pazjenti, rispettivament.

Abbaži ta' valuri FPG u HbA1c fil-linjal baži, 56% tal-pazjenti kienu kkunsidrati fi stat pre-dijabetiku (FPG >100-125 mg/dl [5.6 sa 6.9 mmol/l] u/jew HbA1c 5.7-6.4%) u 4.2% tal-pazjenti kienu kkunsidrati fi stat dijabetiku (FPG ≥126 mg/dl [≥ 7.0 mmol/l] u/jew HbA1c $\geq 6.5\%$). 75.5% tal-pazjenti li kienu predijabetici fil-linjal baži esperjenzaw ipergħiċemija (kwalunkwe grad) meta ġew ittrattati b'alpelisib. Fost il-pazjenti kollha b'ipergħiċemija ta' grad ≥ 2 (FPG >160 mg/dl), iż-żmien medjan sal-ewwel okkorrenza kien ta' 15-il jum (medda: bejn 5 ijiem u 1 458 jum) (abbaži ta' sejbiet tal-laboratorju). Id-durata medjana ta' ipergħiċemija ta' grad ≥ 2 kienet ta' 10 ijiem (95% CI: bejn 8 u 13-il jum). F'pazjenti b'ipergħiċemija ta' grad ≥ 2 , iż-żmien medju għal titjib (mill-inqas grad wieħed mill-ewwel episodju) kien ta' 8 ijiem (95% CI: bejn 8 sa 10 ijiem). F'93.4% tal-pazjenti kollha li komplew b'fulvestrant wara li waqqfu għal kollox Piqray, il-livelli tal-FPG niżlu lura għal linjal baži (għan-normal).

L-ipergħiċemija kienet ġestita bi prodotti mediciinali kontra d'diabete, ara sezzjoni 4.4.

Raxx

Kienu rrappurtati avvenimenti ta' raxx (inkluż raxx makulopapulari, makulari, ġeneralizzat, papulari u b'hakk, dermatite u dermatite akneiforma) f'154 pazjent (54.2%). Ir-raxx kien fil-biċċa l-kbira ħafif jew moderat (grad 1 jew 2) u li irrisponda għat-terapija, u f'xi każijiet ir-raxx kien akkumpanjat minn prurit u ġilda xotta. Kienu rrappurtati avvenimenti ta' grad 2 u 3 fi 13.7% u 20.1% tal-pazjenti, rispettivament, bi żmien medjan sal-ewwel darba li beda r-raxx ta' 12-il jum (medda: bejn jumejn u 220 jum).

Fost il-pazjenti li nghataw trattament profilattiku għal kontra r-raxx inkluż antistamini, ir-raxx kien irrapportat b'mod inqas frekwenti fil-popolazzjoni globali; 25.8% vs 54.2% għall-gradi kollha, 11.2% vs 20.1% għal grad 3, u 3.4% vs 4.2% għal raxx li jwassal sabiex jitwaqqaf għal kollox b'mod permanenti Piqray. Għaldaqstant, jistgħu jinbdew antistamini b'mod profilattiku, meta jinbeda t-trattament b'Piqray.

Tossicità gastrointestinale (nawsja, diarrea, rimettar)

Kienu rrappurtati dijarrea, nawsja u rimettar f'59.9%, f'46.8% u fi 29.6% tal-pazjenti, rispettivament (ara t-Tabella 7).

Kienu rrappurtati avvenimenti ta' dijarrea ta' grad 2 u 3 f'20.4% u 7.4% tal-pazjenti, rispettivament, bi żmien medjan sal-bidu ta' dijarrea ta' grad ≥ 2 ta' 54 jum (medda: bejn jum u 1 731 jum).

Konsegwenzi ta' dijarrea u kliniči gravi, bħal deidrazzjoni u īxsara akuta fil-kliewi, ġew irrappurtati matul it-trattament b'Piqray u għaddew b'intervent xieraq (ara t-Tabella 4). L-antiemetici (eż. ondansetron) u prodotti mediciinali kontra d-diarrea (eż. loperamide) intużaw fi 29/153 (19.0%) u 111/170 (65.3%) tal-pazjenti, rispettivament, biex jiġu mmaniġġati s-sintomi.

Osteonekroži tax-xedaq (ONJ)

ONJ kienet irrappurtata f'6.0% tal-pazjenti (17/284) fil-fergħa ta' Piqray flimkien ma' fulvestrant. Il-pazjent kollha li esperjenzaw ONJ kienu esposti preċedenti jew fl-istess ħin għal bisfosfonati (eż. zoledronic acid) jew inibituri ta' RANK-ligand (eż. denosumab). Għalhekk, f'pazjenti li jirċievu Piqray u bisfosfonati jew inibituri ta' RANK-ligand, riskju akbar ta' žvilupp ta' ONJ ma jistax jiġi eskuż.

Popolazzjonijiet specjali

Anzjani

F'pazjenti ≥ 65 sena li ġew ittrattati b'alpelisib flimkien ma' fulvestrant, kien hemm incidenza ogħla ta' ipergliċemija ta' grad 3-4 (45.3%) meta mqabbel ma' pazjenti < 65 sena (34.7%), filwaqt li f'pazjenti li kellhom < 75 sena, l-iperġliċemija fi grad 3-4 kienet ta' 36.8% imqabbel ma' 55.9% tal-pazjenti li kellhom ≥ 75 sena.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediciċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediciċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħha huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doža eċċessiva

Sintomi

Ir-reazzjonijiet avversi assoċjati ma' doža eċċessiva kienu konsistenti mal-profil tas-sigurtà ta' Piqray u inkludew ipergliċemija, nawsja, astenja u raxx.

Kontroll

Għandhom jinbdew miżuri sintomatici u ta' appoġġ ġenerali fil-każijiet kollha ta' doža eċċessiva meta meħtieġ. M'hemm l-ebda antidotu magħruf għal Piqray.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOGIČI

5.1 Proprietajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti antineoplastici, Inhibituri ta' kinase tal-proteini, Inhibituri ta' Phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K), Kodiċi ATC: L01EM03

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Alpelisib huwa inibitur ta' phosphatidylinositol3kinase ta' klassi I speċifiku α (PI3K α). Mutazzjonijiet li jwasslu għal żieda ta' funzjonijiet fil-ġene li jikkoodifika s-sottounità α katalitika ta' PI3K (PIK3CA) iwasslu għal attivazzjoni ta' sinjalar PI3K α u AKT, trasformazzjoni cellulari u l-ġenerazzjoni ta' tumuri f'mudelli *in vitro* u *in vivo*.

Fil-linji ta' ċelloli tal-kanċer tas-sider, alpelisib inibixxa l-fosforilazzjoni tal-miri downstream ta' P13K inkluż AKT, u wera attività fil-linji taċ-ċelloli li kienu qed jaħbu mutazzjoni PIK3CA.

In vivo, alpelisib inibixxa l-mogħdija tas-sinjalazzjoni P13K/AKT u naqqas it-tkabbir tat-tumur f'mudelli ta' xenografts, inkluži mudelli ta' kanċer tas-sider.

L-inibizzjoni PI3K bit-trattament ta' alpelisib uriet li tinduċi żieda fit-traskrizzjoni tar-riċetturi tal-estrogenu (ER) fiċ-ċelloli tal-kanċer tas-sider. Il-kombinazzjoni ta' alpelisib u fulvestrant uriet żieda fl-attività kontra t-tumur meta mqabbel jew ma' trattament waħdu fil-mudelli ta' xenografts derivati minn linji taċ-ċelloli tas-sider pożittivi għal ER u b'mutazzjoni PIK3CA.

Il-mogħdija tas-sinjalazzjoni PI3K/AKT hija responsabbi għall-omejostasi tal-glukożju, u l-iperġliċemija hija reazzjoni avversa mmirata mistennija tal-inibizzjoni PI3K.

Effikaċċja klinika u sigurtà

Piqray kien evalwat fi studju kkontrollat bi plaċebo, double-blind, randomizzat, ta' faži III pivotali ta' alpelisib flimkien ma' fulvestrant f' nisa wara l-menopawża, u rgiel b'kanċer tas-sider avvanzat (rikorrenti jew metastatiku lokoreġjonalment) b'HR+, HER2- li l-marda tagħhom avvanzat jew reġgħet tfaċċat fi jew wara trattament ibbażat fuq inibitur ta' aromatase (bi jew mingħajr kombinazzjoni ta' CDK4/6).

Total ta' 572 pazjent kienu rregjistrati f'żewġ gruppi, grupp minnhom b'kanċer tas-sider b'mutazzjoni PIK3CA u grupp iehor mingħajr mutazzjoni PIK3CA. Il-pazjenti kienu randomizzati biex jirċievu jew alpelisib 300 mg flimkien ma' fulvestrant jew plaċebo flimkien ma' fulvestrant fi proporzjon ta' 1:1. Ir-randomizzazzjoni ġiet stratifikata skont il-preżenza ta' metastasi fil-pulmun u/jew il-fwied u trattament preċedenti b'inibitur(i) CDK4/6.

Fil-grupp b'mutazzjoni PIK3CA, 169 pazjent b'mutazzjonijiet PIK3CA waħda jew aktar (C420R, E542K, E545A, E545D [1635G>T biss], E545G, E545K, Q546E, Q546R, H1047L, H1047R jew H1047Y) kienu randomizzati biex jirċievu alpelisib flimkien ma' fulvestrant u 172 pazjent kienu randomizzati biex jirċievu plaċebo flimkien ma' fulvestrant. F'dan il-grupp 170 (49.9%) pazjent kellhom metastasi fil-fwied/pulmun u 20 (5.9%) pazjent irċevew trattament minn qabel bl-inibitur CDK4/6.

Il-pazjenti kellhom età medjana ta' 63 sena (medda: bejn 25 u 92 sena). 44.9% tal-pazjenti kienu 65 sena jew ikbar u ≤85 sena. Il-pazjenti kienu Bojod (66.3%), Asjatici (21.7%) u Suwed jew Afrikani Amerikani (1.2%). Il-popolazzjoni tal-istudju inkludiet individwu wieħed raġel ir-registrat fi grupp ta' mutant PIK3CA u ttrattat b'alpelisib u fulvestrant. 66.0% u 33.4% tas-suġġetti kellhom performance status tal-ECOG ta' 0 u 1, rispettivament.

97.7% tal-pazjenti kienu rċevew terapija endokrinali minn qabel. F'67.7% tal-individwi, l-aħħar terapija qabel ir-registrazzjoni għall-istudju kienet terapija endokrinali. Letrozole u anastrozole kienu l-aktar terapiji endokrinali użati komunement. L-isfond tal-aħħar terapija endokrinali qabel ir-registrazzjoni għall-istudju kien terapewtiku f'47.8% tal-individwi u terapija miżjudha f'51.9% tal-individwi. B'mod ġenerali, 85.6% tal-pazjenti kienu kkunsidrati li għandhom mard reżistenti għall-endokrina; reżistenza endokrinali primarja (reżistenza *de novo*) kienet osservata fi 13.2% u reżistenza endokrinali sekondarja (rikaduta/progressjoni wara respons inizjali) fi 72.4% tal-pazjenti.

Il-karatteristiċi tad-demografija u l-marda fil-linja baži, l-istatus ta' prestazzjoni ECOG, il-piż tat-tumur u t-terapija antineoplastika minn qabel kienu bbilanċċjati sew bejn il-fergħ ta' studju.

Matul il-faži ta' trattament randomizzata, ingħataw mill-ħalq alpelisib 300 mg jew plaċebo darba kuljum fuq baži kontinwa. Fulvestrant 500 mg ingħata ġol-muskolu fil-jiem 1 u 15 taċ-ċiklu 1 u mbagħad fil-jum 1 ta' čiklu ta' 28 jum matul il-faži ta' trattament (għotि±3 ijiem).

Il-pazjenti ma thallewx jaqilbu minn plaċebo għal alpelisib matul l-istudju jew wara l-progressjoni tal-marda.

Il-punt aħħari primarju għall-istudju kienet is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS) permezz tal-Kriterji ta' Evalwazzjoni tar-Rispons f'Tumuri Solidi (RECIST v1.1), abbaži tal-valutazzjoni tal-investigatur f'pazjenti b'mutazzjoni PIK3CA. Il-punt aħħari sekondarju ewljeni kienet is-sopravivenza globali (OS) għall-pazjenti b'mutazzjoni PIK3CA.

Punti aħħarin sekondarji oħra inkludew PFS għal pazjenti mingħajr mutazzjoni PIK3CA, OS għal pazjenti mingħajr mutazzjoni PIK3CA.

Analizi tal-effikaċja primarja

L-istudju lahaq l-ghan ewljeni tiegħu waqt l-analiżi finali tal-PFS (data cut-off tat-12 ta' Ĝunju 2018), li juri titjib statistikament sinifikanti f'PFS għal kull evalwazzjoni minn investigatur fil-grupp b'mutazzjoni PIK3CA għal pazjenti li nghataw alpelisib flimkien ma' fulvestrant, meta mqabbel ma' pazjenti li jingħataw plaċebo flimkien ma' fulvestrant bi tnaqqis ta' riskju stmat ta' 35% ta' progress tal-marda jew mewt favur it-trattament b'alpelisib flimkien ma' fulvestrant (ara Tabella 8).

Tabella 8 Studju C2301 analizi primarja dwar l-effikaċja - Sommarju tar-riżultati tal-effikaċja abbaži ta' RECIST (FAS, grupp b'mutazzjoni PIK3CA). Data mid-data cut-off: 12 ta' Ĝunju 2018

	Piqray + fulvestrant (n=169)	Plaċebo + fulvestrant (n=172)
Sopravivenza medjana mingħajr progressjoni (PFS) (xhur, 95% CI)		
Valutazzjoni radjoloġika tal-investigatur [#]		
Grupp tal-mutanti PIK3CA (N=341)	11.0 (7.5 sa 14.5)	5.7 (3.7 sa 7.4)
Proporjon ta' periklu (95% CI)		0.65 (0.50 sa 0.85)
valur p ^a		0.00065
Valutazzjoni tal-kumitat tar-reviżjoni indipendenti blinded**		
Grupp tal-mutanti PIK3CA (N=173)	11.1 (7.3 sa 16.8)	3.7 (2.1 sa 5.6)
Proporjon ta' periklu (95% CI)		0.48 (0.32 sa 0.71)
valur p		N/A

CI = intervall ta' kufidenza; N = numru ta' pazjenti; N/A = mhux applikabbli
^a il-valur p jinkiseb mit-test log-rank stratifikat ta' naħha waħda.
[#] Skont RECIST 1.1
^{*} Abbaži ta' approċċ ta' verifika bbażat fuq kampjun ta' 50%

Fil-koorti b'mutazzjoni PIK3CA, l-analiżiżiet tas-sottogrupp PFS skont l-evalwazzjoni tal-investigatur b'fatturi ta' stratifikazzjoni tar-randomizzazzjoni wrew effett ta' trattament generalment konsistenti għal kull valutazzjoni tal-investigatur favur il-grupp mogħti alpelisib, irrisspettivament mill-preżenza jew in-nuqqas ta' metastasi tal-pulmun/fwied.

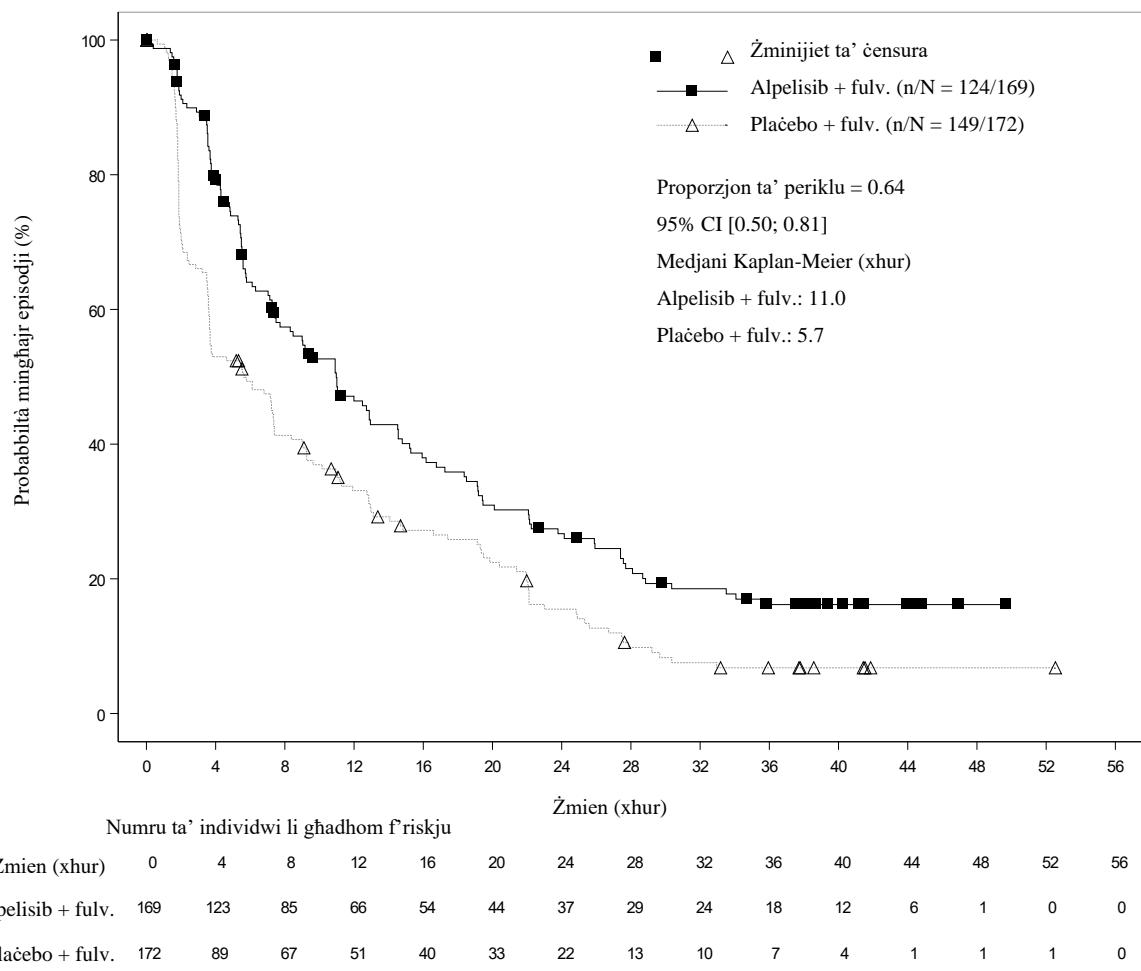
Fost 20 pazjent bi qabel kien użaw l-inibitur CDK4/6 il-proporzjon ta' periklu (HR) għall-PFS kien ta' 0.48 (95% CI: 0.17, 1.36); il-PFS medjana kienet ta' 1.8 xhur (95% CI: 1.7, 3.6) fil-grupp mogħti l-plaċebo flimkien ma' fulvestrant u ta' 5.5 xhur (95% CI: 1.6, 16.8) fil-grupp mogħti alpelisib flimkien ma' fulvestrant.

Billi ntużat id-data cut-off tat-12-Ġun-2018, ir-riżultati tal-PFS għas-sottogrupp ta' pazjenti rezistenti għal endocrine (HR=0.64; 95% CI: 0.49, 0.85, n=292) u pazjenti sensittivi għal endocrine (HR=0.87; 95% CI: 0.35, 2.17, n=39) kien favur il-grupp mogħti alpelisib flimkien ma' fulvestrant. L-ġhadd ta' pazjenti sensittivi għal endocrine li għandhom mutazzjoni PIK3CA kien limitat (n=39) u r-riżultati għandhom ikunu interpretati b'kawtela.

Meta ntużat id-data cut-off tad-data tat-12-Ġun-2018, ir-rata tar-rispons globali f'pazjenti bil-marda mkejla fil-linjal bażi kienet ta' 35.7% (95% CI: 27.4, 44.7) fil-grupp mogħti alpelisib flimkien ma' fulvestrant u 16.2% (95% CI: 10.4, 23.5) fil-grupp mogħti l-plaċebo flimkien ma' fulvestrant.

Fil-mument meta l-analiżi finali tal-OS twettqet (data mid-data cut-off tat-23 ta' April 2020) sarej analiżi tal-effikaċja bhala follow-up għall-PFS. Bi żmien medju mir-randomizzazzjoni sad-data cut-off ta' madwar 42 xahar, ir-riżultati tal-PFS irappurtati baqgħu konsistenti ma' dawk mill-analiżi primarja tal-PFS. Kien stmat tnaqqis ta' 36% tar-riskju ta' progressjoni jew mewt favur trattament b'alpelisib flimkien ma' fulvestrant (HR=0.64; 95% CI: 0.50, 0.81) (Figura 1).

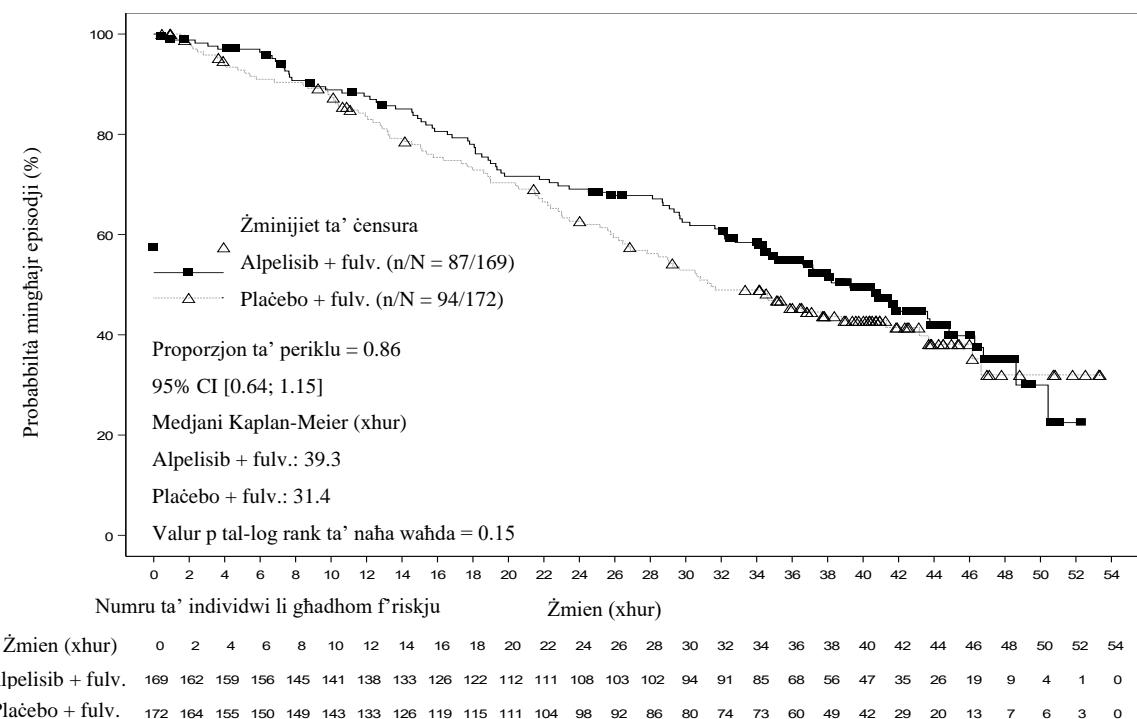
Figura 1 Plott Kaplan-Meier ta' PFS għal kull valutazzjoni tal-investigatur (FAS, koorti b'mutazzjoni PIK3CA): tiġidid deskrittiv bid-data mid-data cut-off tat-23 ta' April 2020



Analizi finali tas-sopravivenza globali

Fl-aħħar analizi tal-OS, l-istudju ma laħaqx l-għan sekondarju ewljeni tiegħu. Skont id-data mid-data cut-off tat-23 ta' April 2020, total ta' 87 (51.5%) mewta kienu rrappurtati fil-grupp mogħti alpelisib flimkien ma' fulvestrant u 94 (54.7%) fil-grupp mogħti plaċebo flimkien ma' fulvestrant. L-HR kien ta' 0.86 (95% CI: 0.64, 1.15; p=0.15, naħha waħda) u l-bordura tal-effikaċċja spċificata minn qabel skont O'Brien-Fleming ta' p≤0.0161 ma nqabżitx. L-OS medjana kienet ta' 39.3 xhur (95% CI: 34.1, 44.9) fil-grupp mogħti alpelisib flimkien ma' fulvestrant u ta' 31.4 xhur (95% CI: 26.8, 41.3) fil-grupp mogħti plaċebo flimkien ma' fulvestrant (Figura 2).

Figura 2 Studju C2301 analizi sekondarja ewlenija – Plott Kaplan-Meier tal-OS (FAS, koorti b'mutazzjoni PIK3CA) bid-data cut-off tat-23 ta' April 2020



Pazjenti li nghataw trattament minn qabel b'CDK4/6i (n=20), l-OS medjana fil-grupp mogħti alpelisib flimkien ma' fulvestrant kienet ta' 29.8 xhur (95% CI: 6.7, 38.2) imqabbel ma' 12.9 xhur (95% CI: 2.5, 34.6) fil-grupp mogħti placebo flimkien ma' fulvestrant (HR=0.67; 95% CI: 0.21, 2.18).

Grupp mingħajr mutazzjoni PIK3CA

L-ebda beneficiċju PFS ma kien osservat f'pazjenti li t-tumuri tagħhom ma kelhomx mutazzjoni tat-tessut PIK3CA.

L-užu minn qabel ta' fulvestrant waqt l-istudju CBYL719X2102

Pazjenti li qabel kienu jużaw fulvestrant ma kenux inkluži fl-istudju pivotali. Waqt fażi I tal-istudju CBYL719X2101, 39 parteċipant irappurtaw li qabel kienu jużaw fulvestrant. L-ahjar reazzjonijiet kolloks ma' kolloks għat-trattament b'alpelisib flimkien ma' fulvestrant ghall-21 parteċipant li kellhom mutazzjonijiet PIK3CA u bil-marda mkejla fil-linjal bażi kienu reazzjoni parżjali f'7 parteċipanti, marda stabbli fi 11-il parteċipant, u marda progressiva f'żewwg parteċipanti. Għaldaqstant, l-evidenza tal-effikaċċa ta' dan it-trattament f'pazjenti li qabel ingħataw trattament b'fulvestrant mhixiex stabbilita minħabba d-data limitata f'dak il-perjodu (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea ghall-Mediċini irrinunzjat ghall-obbligu li jigu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'Piqray f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kanċer tas-sider (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-užu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' alpelisib kienet investigata f'pazjenti b'regim ta' dožagg orali li jvarja minn 30 sa 450 mg kuljum. L-individwi b'saħħithom rċevew doži orali waħdieni li jvarjaw minn 300 sa 400 mg. Il-farmakokinetika kienet komparabbi kemm fil-pazjenti tal-onkoloġija u dawk b'saħħithom.

Assorbiment

Wara l-għoti orali ta' alpelisib, iż-żmien medjan biex tintlaħaq l-ogħla konċentrazzjoni fil-plažma (T_{max}) varja bejn 2.0 u 4.0 sigħat, indipendentement mid-doża, iż-żmien jew ir-regim. Abbaži tal-assorbiment, il-bijodisponibbiltà tal-immudellar kienet stmata li hija għolja ħafna (>99%) f'kundizzjonijiet ta' stat mitmugħi iżda anqas minn kundizzjonijiet fi stat sajjem (~68.7% f'doża ta' 300 mg). Il-livelli fil-plažma fi stat fiss ta' alpelisib wara d-dožagg ta' kuljum jistgħu jkunu mistennija li jintlaħqu fil-jum 3 wara l-bidu tat-terapija fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti.

Effetti tal-ikel

L-assorbiment ta' alpelisib huwa affettwat mill-ikel. F'voluntiera b'saħħithom wara doża orali waħda ta' 300 mg ta' alpelisib, meta mqabel ma' stat sajjem, ikla b'ħafna xaħam u b'ħafna kaloriji (HFHC) (985 kalorija bi 58.1 g ta' xaħam) żiedet l-AUC_{inf} b'73% u s-C_{max} b'84%, u ikla LFLC (334 kalorija bi 8.7 g ta' xaħam) żiedet l-AUC_{inf} b'77% u s-C_{max} b'145%. Ma nstabet l-ebda differenza sinifikanti għall-AUC_{inf} bejn LFLC u HFHC bi proporzjon ta' medja ġeometrika ta' 0.978 (CI: 0.876, 1.09), li turi la l-kontenut ta' xaħam u lanqas it-teħid globali ta' kaloriji ma għandu impatt konsiderevoli fuq l-assorbiment. Iż-żieda fis-solubbiltà gastrointestinali bil-bili, sekretati b'reazzjoni għall-konsum tal-ikel, hija l-kawża potenzjali tal-effett tal-ikel. Għalhekk, Piqray għandu jittieħed immedjament wara l-ikel bejn wieħed u ieħor fl-istess hin kuljum.

Distribuzzjoni

Alpelisib jeħel b'mod moderat mal-proteina bi frazzjoni īvelha ta' 10.8% irrisspettivament mill-konċentrazzjoni. Alpelisib tqassam b'mod ugħali bejn ċelloli ħomor tad-demm u l-plažma bi proporzjon ta' demm għal plažma *in vivo* ta' 1.03. Peress li alpelisib huwa sottostrat tat-trasportaturi tal-effluss uman, il-penetrazzjoni tal-barriera ta' bejn id-demm u l-mohħi mhixiex mistennija li sseħħ fil-bnedmin. Il-volum ta' distribuzzjoni ta' alpelisib fi stat fiss (Vss/F) huwa stmat għal 114-il litru (CV% intersuġġett ta' 49%).

Bijotrasformazzjoni

Studji *in vitro* wrew li l-formazzjoni tal-metabolit tal-idrolisi BZG791 b'idrolisi tal-amide kimika u enżimati kienet mogħidja metabolika ewlenja, segwita minn idrossilazzjoni medjata b'CYP3A4. L-idrolisi ta' alpelisib isseħħi sistemikament kemm bid-dekompożizzjoni kimika kif ukoll bl-idrolizi enżimati permezz ta' enzimi ta' kapaċità għolja espressi b'mod uniformi (esterases, amidases, choline esterase) mhux limitat għall-fwied. Metaboliti u glukuronidi medjati b'CYP3A4- ammontaw għal ~15% tad-doża; BZG791 ammonta għal ~40-45% tad-doża. Il-bqija tad-doża, li nstabet bħala alpelisib mhux mibdul fl-awrina u fl-ippurgar, kienet jew imneħħija bħala alpelisib jew ma għietx assorbita.

Eliminazzjoni

Alpelisib juri livell ta' tnejħħija baxxa b'9.2 l/h (CV% 21%) abbaži tal-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni f'kundizzjonijiet ta' stat mitmugħi. Il-half-life derivata tal-popolazzjoni, indipendentement mid-doża u l-hin, kienet bejn 8 u 9 sigħat fi stat fiss bi 300 mg darba kuljum.

Fi studju tal-bilanċċi tal-massa fil-bnedmin, wara għoti orali, alpelisib u l-metaboliti tiegħi nstabu primarjament fl-ippurgar (81.0%) bħala alpelisib, jew metabolizzati bħala BZG791. It-tnejħħija fl-awrina hija minuri (13.5%), b'alpelisib kif inhu (2%). Wara doża orali waħda ta' [14C]-alpelisib, 94.5% tat-total tad-doża radjuattiva mogħiġi kienet irkuprata fi żmien 8 ijiem.

Linearità/nuqqas ta' linearità

Il-farmakokinetika nstabet li hija linear fir-rigward tad-doža u l-hin taħt kundizzjonijiet ta' stat mitmugħi bejn 30 u 450 mg. Wara aktar minn doža waħda, l-espożizzjoni għal alpelisib (AUC) fi stat fiss hija biss ffit akbar minn dik ta' doža waħda, b'akkumulazzjoni medja bejn 1.3 u 1.5 b'regim ta' dožaġġ ta' kuljum.

Interazzjoni metabolika

Sottostrati ta' CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 u CYP2B6

Fi studju tal-interazzjoni bejn medicina u oħra, l-ghoti flimkien ta' doži ripetuti ta' alpelisib 300 mg ma' doža waħda ta' sottostrati sensittivi ta' CYP3A4 (midazolam), CYP2C8 (repaglinide), CYP2C9 (warfarin), CYP2C19 (omeprazole) u CYP2B6 (bupropion), mogħtija bħala cocktail, wera li m'hemm l-ebda interazzjoni farmakokinetika klinikament sinifikanti. Id-data mis-sottostrat CYP2B6 (bupropion) għandha tiġi interpretata b'kawtela minħabba d-daqs żgħir tal-kampjun.

F'individwi f'saħħithom, l-ghoti flimkien tas-sottostrat CYP2C9 (S-warfarin) ma' doži ripetuti ta' alpelisib 300 mg fi stat fiss, żied l-espożizzjoni għal S-warfarin fuq medja b'34% u 19% ghall-AUC_{inf} u s-C_{max} rispettivament, meta mqabel mal-ghoti ta' S-warfarin waħdu. Dan jindika li alpelisib huwa inibitur dgħajnejf ta' CYP2C9.

Fi studju dwar l-interazzjoni bejn medicina u oħra bis-sottostrat sensittiv ta' CYP3A4 and P-gp everolimus, f'pazjenti b'tumuri solidi avanzati, l-AUC ždied bi 11.2%. Mhuwiex mistenni tibdil sinifikanti klinikament bħala riżultat tal-interazzjoni medicinali mas-sustrati ta' CYP3A4.

Indutturi ta' CYP3A4

Fi studju dwar l-interazzjoni bejn medicina u oħra, l-ghoti ta' alpelisib flimkien ma' rifampin, induttur qawwi ta' CYP3A4, ikkonferma li hemm interazzjoni farmakokinetika klinikament sinifikanti bejn alpelisib u indutturi qawwija ta' CYP3A4 (ara sezzjoni 4.5).

Interazzjoni bbażata fuq trasportatur

Skont *data in vitro*, l-inibizzjoni tat-trasportatur anjoniku organiku OAT3 tal-kliewi b'alpelisib (u/jew il-metabolit tiegħu BZG791) ma tistax titwarrab f'pazjenti mogħtija d-doža terapewtika.

Alpelisib wera biss inibizzjoni *in vitro* dgħajfa lejn it-trasportaturi tal-effluss espressi b'mod uniformi (P-gp, BCRP, MRP2, BSEP), trasportaturi soluti fid-dħul tal-fwied (OATP1B1, OATP1B3, OCT1) u trasportaturi soluti fil-kliewi (OAT1, OCT2, MATE1, MATE2K). Peress li l-konċentrazzjonijiet sistematiċi mhux marbutin fi stat fiss (jew konċentrazzjonijiet fid-dħul tal-fwied) kemm fid-doža terapewtika kif ukoll id-doža ttollerata massima huma sinifikament aktar baxxi mill-kostanti tal-inibizzjoni mhux marbutin iddeterminati b'mod esperimental jew IC₅₀, l-inibizzjoni mhux se tissarraf f'sinifikat kliniku. Minħabba l-konċentrazzjonijiet għolja ta' alpelisib fil-lumen intestinali, l-effett fuq il-P-gp u l-BCRP intestinali ma jistgħux ikunu eskużi għal kollox.

Popolazzjoni speċjali

Effett tal-età, il-piż u s-sess

L-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni wriet li m'hemm l-ebda effett klinikament rilevanti tal-età, il-piż tal-ġisem, jew is-sess fuq l-espożizzjoni sistemika ta' alpelisib li jkun meħtieġ aġġustament fid-doža ta' Piqray.

Pazjenti pedjatriċi (taħt it-18-il sena)

Il-farmakokinetika ta' Piqray fit-tfal li għadhom kemm jitwieldu sa 18-il sena ma gietx stabbilita. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Anzjani (li għandhom 65 sena jew aktar)

Minn 284 pazjent li nghataw Piqray fl-istudju ta' fażi III (fil-fergħa ta' alpelisib flimkien ma' fulvestrant), 117-il pazjent kienu ≥ 65 sena u 34 pazjent kellhom bejn 75 u 87 sena. Ma ġiet osservata l-ebda differenza fl-espożizzjoni ta' Piqray bejn dawn il-pazjenti u pazjenti iżgħar (ara sezzjoni 4.2).

Razza/Etniċità

L-analizijiet tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni u l-analizijiet tal-farmakokinetika minn studju ta' fażi I f'pazjenti Ĝappuniżi bil-kanċer urew li m'hemm l-ebda effett klinikament rilevanti tal-etniċità fuq l-espożizzjoni sistemika ta' Piqray.

Il-parametri farmakokinetici mhux kompartimentali wara doža ta' kuljum waħda u aktar minn waħda ta' Piqray għal pazjenti Ĝappuniżi kienu simili ħafna għal dawk irrapportati fil-popolazzjoni Kawkasi.

Indeboliment tal-kliewi

Abbaži ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni li inkludiet 117-il pazjent b'funzjoni tal-kliewi normali ($eGFR \geq 90 \text{ ml/min}/1.73 \text{ m}^2$) / ($CL_{cr} \geq 90 \text{ ml/min}$), 108 pazjenti b'indeboliment tal-kliewi ħrif (eGFR 60 sa <90 ml/min/1.73 m²) / ($CL_{cr} 60 \text{ sa } <90 \text{ ml/min}$), u 45 pazjent b'indeboliment tal-kliewi moderat (eGFR 30 sa <60 ml/min/1.73 m²), indeboliment tal-kliewi ħrif u moderat ma kellu l-ebda effett fuq l-espożizzjoni ta' alpelisib (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-fwied

Abbaži ta' studju farmakokinetiku f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied, indeboliment tal-fwied moderat u sever kelli effett neglīgħibbi fuq l-espożizzjoni għal alpelisib (ara sezzjoni 4.2). L-espożizzjoni medja għal alpelisib żidiet 1.26 drabi f'pazjenti b'indeboliment severi (GMR: 1.00 għal C_{max} ; 1.26 għal AUC_{last}/AUC_{inf}).

Abbaži ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni li inkludiet 230 pazjent b'funzjoni tal-fwied normali, 41 pazjent b'indeboliment tal-fwied ħrif u l-ebda pazjent b'indeboliment tal-fwied moderat, li appoġġjaw aktar is-sejbiet mill-istudju ddedikat għall-indeboliment tal-fwied, indeboliment tal-fwied ħrif u moderat ma kellu l-ebda effett fuq l-espożizzjoni ta' alpelisib (ara sezzjoni 4.2).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Sigurtà farmakologika u effett tossiku minn doži ripetuti

Il-maġġoranza tal-effetti osservati ta' alpelisib kienu relatati mal-attività farmakologika ta' alpelisib bhala inhibitur speċifiku għal p110α tal-mogħdija PI3K, bħall-influwenza fuq l-omejostasi tal-glukozju li tirriżulta f'ipergliċemija u r-riskju ta' žieda fil-pressjoni tad-demm. Il-mudullun u t-tessut limfojde, il-frixa u xi organi riproduttivi taż-żewġ sessi kienu l-organi fil-mira ewlenin għal avvenimenti avversi. L-effetti fuq il-mudullun u t-tessut limfatiku ġeneralment kienu riversibbli mal-waqfien tat-trattament. L-effetti fuq il-frixa u l-organi riproduttivi ma reggħux lura komplettament kif kienu qabeliżda wrew tendenza lejn riverżjoni. Fi studji esploratorji fuq il-firien instabiet evidenza ta' bidliet infjammatorji tal-ġilda.

Farmakologija ta' sigurtà kardjovaskulari

Dehret inibizzjoni tal-kanali ta' hERG *in vitro* (IC_{50} ta' 9.4 μM) f'konċentrazzjonijiet ~13-il darba oħla mill-espożizzjoni fil-bnadmin, meta mogħtija d-doža rakkomandata ta' 300 mg/kuljum. Ma deherx effett elettrofiziologiku fil-klieb.

Karċinoġenitā u mutaġenicità

Ma twettaq l-ebda studju tal-karċinoġenicità.

Ir-riżultati tal-istudji *in vitro* dwar ġenotossicità standard b'alpelisib kienu negattivi. Alpelisib ma kienx ġenotossiku fi studju dwar it-tossicità fost il-firien b'doža ripetuta li matulu ntiġet analiżi mikronukleali, sa livelli ta' espożizzjoni madwar darbtejn l-espożizzjoni stmata (AUC) fil-bnadmin bid-doža rakkomandata ta' 300 mg.

Tossicità riproduttiva

Studji ta' žvilupp embrijofetali f'firien u fniek urew li l-ghoti orali ta' alpelisib matul embrijotossicità, fetotossicità u teratoġenicità indotta b'organoġenesi. Fil-firien u l-fniek, wara espożizzjoni qabel it-twield għal alpelisib, kienu osservati żieda fl-inċidenzi ta' telfiet qabel u wara l-impjantazzjoni, tnaqqis fil-piż tal-fetu u żieda fl-inċidenzi ta' anormalitajiet fil-fetu (tkabbir tal-ventrikolu tal-mohħ, tnaqqis fl-ossifikazzjoni tal-ġħadam u malformazzjonijiet skeletriċi), billi jibdew f'espożizzjonijiet taħt dawk fil-bnedmin fl-ogħla doža rakkomandata ta' 300 mg, li jindika relevanza klinika potenzjali.

Fi studji tat-tossicità b'doži ripetuti, kienu osservati avvenimenti avversi fl-organi riproduttivi, bħal atrofija vaġinali jew uterina u varjazzjonijiet fiċ-ċiklu tal-ostru fil-firien, tnaqqis fil-piż tal-prostata u t-testikoli fil-firien u l-klieb u atrofija tal-prostata fil-klieb meta mogħtija doži relevanti klinikament skont l-AUC.

Fi studji tal-fertilità mwettqa f'firien rgħiel u nisa, kienu osservati effetti avversi fuq il-fertilità. Fin-nisa, kienu osservati żidiet fit-telfien qabel u wara l-impjantazzjoni, li wasslu għal tnaqqis fin-numru ta' siti tal-impjantazzjoni u embrijuni hajjin, f'livelli ta' espożizzjoni (AUC) madwar darbtejn id-doža rakkomandata għall-bniedem ta' 300 mg. Fl-irġiel, il-fertilità u l-prestazzjoni riproduttiva, inklużi l-parametri tal-ġħadd tal-isperma u tal-motilità, ma kinux affettwati f'livelli ta' espożizzjoni madwar darbtejn l-espożizzjoni stmata (AUC) fil-bnedmin bid-doža rakkomandata ta' 300 mg. Madankollu, f'livelli ta' espożizzjoni (AUC) bid-doža rakkomandata għall-bniedem ta' 300 mg jew b'inqas, il-piżżejjiet tal-glandoli aċċessorji (vexxikoli seminali, prostata) tnaqqsu u kienu korrelatati mikroskopikament ma' atrofija u/jew sekrezzjoni mnaqqsa fil-prostata u fil-vexxikoli seminali, rispettivament.

Fototossicità

Test tal-fototossicità *in vitro* fuq il-linja ta' ćelloli fibroblastici Balb/c 3T3 tal-ġrieden ma identifikatx potenzjal ta' fototossicità rilevanti għal alpelisib.

6. TAGHRIF FARMAČEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċepjenti

Qalba tal-pillola

Cellulose microcrystalline
Mannitol
Sodium starch glycolate
Hypromellose
Magnesium stearate

Kisja tar-rita

Hypromellose
Iron oxide, iswed (E172)
Iron oxide, aħmar (E172)
Titanium dioxide (E171)
Macrogol
Talc

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbi.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott medicinali

4 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott medicinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenit ur ta' dak li hemm go fih

Folja tal-PVC/PCTFE/alu (polyvinylchloride/polychlorotrifluoroethylene/aluminju) issigillata f'kard tal-folji li fihom 14-il pillola miksijin b'rita.

Piqray 50 mg u 200 mg pilloli miksijin b'rita

Pakketti li fihom 28 pillola miksijin b'rita (14 ta' 50 mg u 14 ta' 200 mg) jew 56 pillola miksijin b'rita (28 ta' 50 mg u 28 ta' 200 mg).

Pakketti multipli li fihom 168 pillola miksijin b'rita (3x 56, li kull wieħed minnhom fih 28 pillola ta' 50 mg u 28 pillola ta' 200 mg).

Piqray 150 mg pilloli miksijin b'rita

Pakketti li fihom 28 jew 56 pillola miksijin b'rita.

Pakketti multipli li fihom 168 (3x 56) pillola miksijin b'rita.

Piqray 200 mg pilloli miksijin b'rita

Pakketti li fihom 14 jew 28 pillola miksijin b'rita.

Pakketti multipli li fihom 84 (3x 28) pillola miksijin b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott medicinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitkolu l-ligħiġiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1455/001-009

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIÖID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 27 Lulju 2020

Data tal-ahħar tiġid: 07 Frar 2025

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott medicinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>

ANNESS II

- A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUġ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŽU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŽU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbi għall-ħruġ tal-lott

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Il-Ġermanja

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenja

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott medicinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbi għall-ħruġ tal-lott konċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŽU

Prodott medicinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiziti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott medicinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŽU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-aktivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbūl ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbūl tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tīġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġidha li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-risk).

- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel ma jitnieda Piqray f'kull Stat Membru d-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq (MAH) għandu jaqbel mal-kontenut u l-format tal-programm edukattiv, li jinkludi mezzi ta' komunikazzjoni, tqassim tal-modalitajiet, u kull aspett ieħor tal-programm, mal-Awtorità Kompetenti Nazzjonali.

Il-programm edukattiv għandu l-għan li jżid l-gharfien u jipprovdi tagħrif dwar is-sinjal u s-sintomi ta' ipergliċemija severa, li tinkludi ketaoċidoži, u kif tikkontrollahom.

L-MAH għandu jara li f'kull Stat Membru fejn Piqray jinbiegħ, il-professionisti kollha tal-kura tas-saħħha li huma mistennija jippreskrivu Piqray ikollhom aċċess għal/jingħataw il-materjal edukattiv għat-tabib.

Il-materjal edukattiv għat-tabib għandu jinkludi:

- Is-Sommarju tal-Karatteristici tal-Prodott
- Il-Gwida għall-professionisti tal-kura tas-saħħha

Il-Gwida għall-professionisti tal-kura tas-saħħha għandu jkollha l-elementi ewlenin li ġejjin:

Ipergliċemija severa, f'xi każijiet assoċjata mas-sindrome ipergliċemika-iperosmolari mhux ketotika (HHNKS) jew ketoċidoži, dehret f'pazjenti ttrattati b'Piqray. Uħud mill-każijiet ta' ketoċidoži b'konsegwenzi fatali kienu rrappurtati wara t-tqegħid tal-prodott fis-suq.

- **Qabel it-tnedija tat-trattament**

- Piqray huwa assoċjat ma' żieda fir-riskju ta' ipergliċemija.
- Pazjenti f'riskju oħla (dijabetiċi, predijabetiċi, FPG ta' >250 mg/dl, BMI ta' ≥ 30 , jew ta' ≥ 75 sena) jeħtieġ konsulta ma' professionist tal-kura tas-saħħha bl-esperjenza fit-trattament tal-ipergliċemija.
- Għandu jsir test għall-FPG u l-HbA1c u jitjieb il-livell taz-zokkor tad-demm fil-pazjent qabel ma jinbeda t-trattament b'alpelisib.
- Agħti parir lill-pazjent dwar ir-riksju ta' ipergliċemija, il-ħtieġa ta' tibdiliet fil-mod kif jgħixx ħajtu, sinjal u sintomi ta' ipergliċemija (eż. għatx eċċessiv, jagħmel aktar awrina mis-soltu jew jagħmel ammont akbar ta' awrina mis-soltu, żieda fl-apptit filwaqt li jittlef il-piż, diffikultà biex jieħu n-nifs, ugħiġi ta' ras, dardir, rimettar) u l-ħtieġa li jikkuntattja minnufih professionist tal-kura tas-saħħha jekk iseħħu s-sintomi.

- **Matul it-trattament**

- Imxi mal-iskema biex tiċċekkja l-glukożju waqt sawm skont it-tikketta ta' Piqray. Jekk jogħġebok innota li hemm skemi differenti għal pazjenti b'fatturi riskjuži jew mingħajrhom.
- F'każ ta' ipergliċemija imxi mat-tabella dwar il-modifikazzjoni u l-ġestjoni tad-doża b'rabta mal-ipergliċemija skont it-tikketta Piqray.
- Meta tibda t-trattament antidijabetiku, għandek toqgħod attent minħabba interazzjonijiet li jista' jkun hemm bejn medicina u ohra.

ANNESS III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA TA' PAKKETTI LI FIHOM PILLOLI TA' 150 MG****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI**

Piqray 150 mg pilloli miksijin b'rita
alpelisib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg ta' alpelisib.

3. LISTA TA' EĆCIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĆEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita

28 pillola
Provista ta' 14-il jum għal **doža ta' 300 mg kuljum**.
56 pillola
Provista ta' 28 jum għal **doža ta' 300 mg kuljum**.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

6. TWISSIJA SPEĆJALI LI L-PRODOTT MEDIĆINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĆJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĆJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, JEKK HEMM BŽONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1455/001 28 pillola mikstijin b'rita ta' 150 mg
EU/1/20/1455/002 56 pillola mikstijin b'rita ta' 150 mg

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĢENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Piqray 150 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA TA' PAKKETT MULTIPLU LI FIH PILLOLI TA' 150 MG
(B'KAXXA BLU)****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI**

Piqray 150 mg pilloli miksin b'rita
alpelisib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg ta' alpelisib.

3. LISTA TA' EĆCIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĆEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita

Pakkett multiplu: 168 (3x 56) pillola
Provista ta' 3x 28 jum għal **doża ta' 300 mg kuljum.**

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEċJALI LI L-PRODOTT MEDIĆINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, JEKK HEMM BŽONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1455/003 168 (3x 56) pillola miksijin b'rita ta' 150 mg

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĢENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Piqray 150 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

**KARTUNA LI TMISS MAL-PRODOTT TA' PAKKETT MULTIPLU LI FIH PILLOLI TA'
150 MG (MINGHAJR KAXXA BLU)**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI

Piqray 150 mg pilloli miksijin b'rita
alpelisib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg ta' alpelisib.

3. LISTA TA' EĆCIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĆEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

56 pillola
Provvista ta' 28 jum għal **doža ta' 300 mg kuljum**.
Komponent ta' pakkett multiplu. M'għandux jinbiegħ b'mod separat.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEċJALI LI L-PRODOTT MEDIĆINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, JEKK HEMM BŽONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1455/003

168 (3x 56) pillola miksijin b'rita ta' 150 mg

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĜENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Piqray 150 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

KARD TAL-FOLJI TA' PAKKETTI LI FIHOM PILLOLI TA' 150 MG

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Piqray 150 mg pilloli
alpelisib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Tne
Tli
Erb
Ham
Gim
Sib
Had

Hu ż-żewġ pilloli fir-ringiela bil-kulur immedjatament wara l-ikel fil-jum indikat.

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA TA' PAKKETTI LI FIHOM PILLOLI TA' 200 MG****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI**

Piqray 200 mg pilloli miksijin b'rita
alpelisib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 200 mg ta' alpelisib.

3. LISTA TA' EĆCIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĆEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita

14-il pillola
Provista ta' 14-il jum għal **doža ta' 200 mg kuljum**.
28 pillola
Provista ta' 28 jum għal **doža ta' 200 mg kuljum**.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEċJALI LI L-PRODOTT MEDIĆINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, JEKK HEMM BŽONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1455/007 14 pillola miksjin b'rita ta' 200 mg
EU/1/20/1455/008 28 pillola miksjin b'rita ta' 200 mg

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĢENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Piqray 200 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

**KARTUNA TA' BARRA TA' PAKKETT MULTIPLU LI FIH PILLOLI TA' 200 MG
(B'KAXXA BLU)**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI

Piqray 200 mg pilloli miksijin b'rita
alpelisib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 200 mg ta' alpelisib.

3. LISTA TA' EĆCIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĆEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita

Pakkett multiplu: 84 (3x 28) pillola
Provista ta' 3x 28 jum għal **doża ta' 200 mg kuljum**.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEċJALI LI L-PRODOTT MEDIĆINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, JEKK HEMM BŽONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1455/009 84 (3x 28) pillola miksjin b'rita ta' 200 mg

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĢENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Piqray 200 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA LI TMISS MAL- PRODOTT TA' PAKKETT MULTIPLU LI FIH PILLOLI TA' 200 MG (MINGHAJR KAXXA BLU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI

Piqray 200 mg pilloli miksin b'rita
alpelisib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 200 mg ta' alpelisib.

3. LISTA TA' EĆCIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĆEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

28 pillola
Provvista ta' 28 jum għal **doža ta' 200 mg kuljum**.
Komponent ta' pakkett multiplu. M'għandux jinbiegħ b'mod separat.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEċJALI LI L-PRODOTT MEDIĆINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, JEKK HEMM BŽONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1455/009 84 (3x 28) pillola miksjin b'rita ta' 200 mg

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĜENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Piqray 200 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

KARD TAL-FOLJI TA' PAKKETTI LI FIHOM PILLOLI TA' 200 MG

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Piqray 200 mg pilloli
alpelisib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Tne
Tli
Erb
Ham
Gim
Sib
Had

Hu pillola wahda immedjatament wara l-ikel fil-jum indikat.

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA TA' PAKKETTI LI FIHOM PILLOLI TA' 50 MG U 200 MG

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI

Piqray 50 mg pilloli mikсijin b'rita

Piqray 200 mg pilloli mikсijin b'rita

alpelisib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola mikсija b'rita fiha 50 mg jew 200 mg ta' alpelisib.

3. LISTA TA' EĆCIPJENTI

4. GHAMLA FARMAČEWTIKA U KONTENUT

Pillola mikсija b'rita

14-il pillola ta' 50 mg

14 il-pillola ta' 200 mg

Provista ta' 14-il jum għal **doža ta' 250 mg kuljum.**

28 pillola ta' 50 mg

28 pillola ta' 200 mg

Provista ta' 28 jum għal **doža ta' 250 mg kuljum.**

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

6. TWISSIJA SPEċJALI LI L-PRODOTT MEDIĆINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĆJALI TA' KIF JINHAŽEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZAZZJONI GHAT-TQEGLID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGLID FIS-SUQ

EU/1/20/1455/004 14-il pillola mikstur b'rita ta' 50 mg +14-il pillola mikstur b'rita ta' 200 mg

EU/1/20/1455/005 28 pillola mikstur b'rita ta' 50 mg + 28 pillola mikstur b'rita ta' 200 mg

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĜENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Piqray 50 mg + 200 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

**KARTUNA TA' BARRA TA' PAKKETT MULTIPLU LI FIH PILLOLI TA' 50 MG U 200 MG
(B'KAXXA BLU)**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI

Piqray 50 mg pilloli miksijin b'rita
Piqray 200 mg pilloli miksijin b'rita
alpelisib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 50 mg jew 200 mg ta' alpelisib.

3. LISTA TA' EĆCIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĆEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita

Pakkett multiplu:

84 (3x28) pillola ta' 50 mg

84 (3x28) pillola ta' 200 mg

Provista ta' 3x 28 jum għal **doža ta' 250 mg kuljum.**

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

6. TWISSIJA SPEċJALI LI L-PRODOTT MEDIĆINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHA ŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, JEKK HEMM BŽONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1455/006 84 (3x28) pillola miksijin b'rita ta' 50 mg + 84 (3x28)
pillola miksijin b'rita ta' 200 mg

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĢENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Piqray 50 mg + 200 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

**KARTUNA LI TMISS MAL-PRODOTT TA' PAKKETT MULTIPLU LI FIH PILLOLI TA'
50 MG U 200 MG (MINGHAJR KAXXA BLU)**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI

Piqray 50 mg pilloli mikstur b'rita
Piqray 200 mg pilloli mikstur b'rita
alpelisib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola mikstura b'rita fiha 50 mg jew 200 mg ta' alpelisib.

3. LISTA TA' EĆCIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĆEWTIKA U KONTENUT

Pillola mikstura b'rita

28 pillola ta' 50 mg

28 pillola ta' 200 mg

Provvista ta' 28 jum għal **doża ta' 250 mg kuljum.**

Komponenti ta' pakkett multiplu. M'għandux jinbiegħ b'mod separat.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu orali

6. TWISSIJA SPEċJALI LI L-PRODOTT MEDIĆINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEċJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHA ŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, JEKK HEMM BŽONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1455/006 84 pillola miksijin b'rita ta' 50 mg + 84 pillola miksijin b'rita ta' 200 mg (3x 28 + 28)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĢENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Piqray 50 mg + 200 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

KARD TAL-FOLJI TA' PAKKETTI LI FIHOM PILLOLI TA' 50 MG U 200 MG

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Piqray 50 mg pilloli

Piqray 200 mg pilloli

alpelisib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Tne

Tli

Erb

Ham

Ćim

Sib

Had

Hu ż-żewġ pilloli fir-ringiela bil-kultur immedjatament wara l-ikel fil-jum indikat.

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

**Piqrax 50 mg pilloli mikṣijin b'rita
Piqrax 150 mg pilloli mikṣijin b'rita
Piqrax 200 mg pilloli mikṣijin b'rita
alpelisib**

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina ġiet mogħtija lilek biss. M'ghandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan sejjon 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Piqrax u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Piqrax
3. Kif għandek tieħu Piqrax
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżeen Piqrax
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Piqrax u għalxiex jintuża

X'inhu Piqrax

Piqrax fih is-sustanza attiva alpelisib, li tagħmel parti minn grupp ta' mediċini msejħha inibituri ta' phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K).

Għalxiex jintuża Piqrax

Piqrax jintuża għat-trattament ta' nisa wara l-menopawża, u rġiel, b'tip ta' kanċer tas-sider imsejja ġiġi kanċer tas-sider tar-riċettur tal-ormoni avvanzat (HR) pozittiv, riċettur 2 tal-fattur tat-tkabbir epidermali tal-bniedem (HER2) negattiv. Piqrax jintuża flimkien ma' fulvestrant, terapija ormonali kontra l-kanċer, f'pazjenti li l-kanċer tagħhom ma rrispondiex għal trattamenti ormonali oħrajn u li għandhom certi tibdili (mutazzjonijiet) fil-ġene msejja ġi PIK3CA.

It-tabib tiegħek se jieħu kampjun tad-demm tiegħek u/jew tat-tessut tat-tumur, li se jiġu ttestjati għal dawn il-mutazzjonijiet PIK3CA. Jekk ir-riżultat ikun pozittiv, il-kanċer tiegħek x'aktarx li jirrispondi għat-trattament b'Piqrax.

Kif jaħdem Piqrax

Piqrax jaħdem billi jimbllokka l-effetti tal-enzimi msejħha phosphatidylinositol-3-kinases (PI3K). Dawn l-enzimi jgħiġi li ċ-celloli tal-kanċer biex jikbru u jimmultiplikaw. Billi jimbllokka l-azzjoni tagħhom, Piqrax jista' jnaqqas it-tkabbir u l-firxa tal-kanċer u jgħiġ biex jinquerdu ċ-ċelluli tal-kanċer.

Jekk għandek xi mistoqsija dwar kif jaħdem Piqrax jew għaliex din il-mediċina ġiet ordnata għalik, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Piqray

Segwi bir-reqqa l-istruzzjonijiet kollha tat-tabib tiegħek, peress li jaf ikunu differenti mill-informazzjoni ġenerali f'dan il-fuljett. Iċċekkja mat-tabib tiegħek jekk m'intix cert.

Tieħux Piqray

- jekk inti allergiku għal alpelisib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6). Jekk taħseb li tista' tkun allergiku, staqsi lit-tabib tiegħek għal parir.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel tieħu Piqray.

Jekk kwalunkwe waħda minn dawn li ġejjin tgħodd għalik qabel ma tieħu Piqray, għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek:

- jekk għandek jew qatt kellek livelli għoljin ta' zokkor fid-demmin tiegħek jew id-dijabete (jew sinjalji ta' żieda fil-livelli ta' zokkor, bħal għatx żejjed u ħalq xott, bżonn li tgħaddi l-awrina aktar spiss mis-soltu, tipproduči ammonti akbar ta' awrina mis-soltu, għejja, nawsja, aptit akbar b'telf tal-piż).
- jekk qatt kellek is-sindrome ta' Stevens-Johnson (SJS, reazzjoni serja ħafna b'sintomi li jixbhu lill-influwenza u raxx bl-uġiġħ li jaffettwa l-għilda, il-ħalq, l-ghajnejn u l-ġenitali), eritema multiforme (EM, reazzjoni tal-ġilda li tikkawża tikek homor jew iraqaja fuq il-ġilda, li tista' tidher qisha bersall jew "bullseye" b'ċentru aħmar skur imdawwar b'ċrieki homor aktar čari, reazzjoni medika b'eosinofilija u sintomi sistemiċi (DRESS, reazzjoni tal-ġilda flimkien ma' deni, nefha fil-wiċċ, glandoli tal-limfa mkabba u hsara fil-kliewi jew fil-fwied) jew nekrolizi epidermali tossika (TEN, reazzjoni serja tal-ġilda bi ħmura fil-ġilda, nefha fix-xufftejn, fl-ghajnejn jew fil-ħalq, tqaxxir tal-ġilda, b'deni u b'raxx jew mingħajrhom).
- jekk għandek mard sever tal-ħadad li jaffettwa x-xedaq (osteonekroži tax-xedaq, ONJ).

Jekk kwalunkwe waħda minn dawn li ġejjin tgħodd għalik matul it-trattament b'Piqray, għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek minnufi:

- Raxx, ħakk, ħorriqja, qtugħi ta' nifs, diffikultà biex tieħu nifs, tharħir, sogħla, thossok sturdut, sturdament, bidliet f'kemm thossok f'sensik, pressjoni baxxa tad-demm, ħmura tal-ġilda, nefha tal-wiċċ jew il-grizmejn, kulur jagħti fil-blu fix-xufftejn, l-ilsien jew il-ġilda (sinjalji possibbli ta' reazzjoni allergiċi severi).
- Problemi ġodda jew li qed jinbidlu biex tieħu n-nifs bħal diffikultà jew ugħiġ biex tieħu n-nifs, sogħla, nifs mgħaggel, kulur jagħti fil-blu fix-xufftejn, l-ilsien jew il-ġilda, sulluzzu (sinjalji possibbli ta' pulmonite jew pnewmonja mhux infettiva).
- Żieda fl-ġħatx u ħalq xott, tgħaddi l-awrina aktar mis-soltu, għejja, żieda fl-apptit b'telf ta' piż, konfużjoni, dardir, rimettar, nifs riħa ta' frott, diffikultà biex jittieħed in-nifs u ġilda xotta jew ħamranja, li jistgħu jkunu sinjalji ta' żieda fil-livelli ta' zokkor fid-demmin (ipergligemja) u l-kumplikazzjoni alliegħi tagħha.
- Raxx, ħmura tal-ġilda, nefha fix-xufftejn, fl-ghajnejn jew fil-ħalq, tqaxxir tal-ġilda, xi drabi b'deni (sinjalji possibbli ta' waħda mill-kundizzjonijiet tal-ġilda li ġejjin: sindrome ta' Stevens-Johnson (SJS), eritema multiforme (EM), reazzjoni medika b'eosinofilija u sintomi sistemiċi (DRESS) jew nekrolizi epidermali tossika (TEN)).
- Sintomi ġodda jew li marru ghall-aġħar li jaffettwaw lil-ħalqek (bħalma huma snien jiċċaqlqu, ugħiġ jew nefha, infafet fil-ħalq li ma jfiqux, jew tifsfija).
- Dijarrea gravi jew ugħiġ gravi fiż-żaqqa jew ippurgar bil-mukus jew bid-demm, li jistgħu jkunu sinjalji ta' infjammazzjoni tal-imsaren tiegħek (kolite).

It-tabib tiegħek jaf ikollu bżonn jittratta dawn is-sintomi, iwaqqaf temporanġament it-trattament tiegħek, inaqqas id-doża tiegħek, jew iwaqqaf għalkollox it-trattament tiegħek b'Piqray.

Testijiet tad-demm qabel u matul it-trattament tiegħek b'Piqray

It-tabib tiegħek se jwettaq testijiet tad-demm qabel u b'mod regolari matul it-trattament b'Piqray biex jimmonitorja l-livell ta' zokkor fid-demm tiegħek. Abbaži tar-riżultati, it-tabib tiegħek se jieħu kwalunkwe azzjoni meħtieġa, bhal li jordnalek medicina biex tnaqqas il-livelli ta' zokkor fid-demm. Jekk ikun meħtieġ, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jwaqqaf temporanġament it-trattament b'Piqray jew inaqqsas id-doża tiegħek ta' Piqray biex iz-zokkor fid-demm tiegħek ikun jista' jonqos. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi wkoll li jwaqqaf għalkollox it-trattament b'Piqray.

Kun żgur li tagħmel testijiet fuq bażi regolari taz-zokkor fid-demm tiegħek qabel tibda t-trattament tiegħek, matul it-trattament u wara li twaqqaf it-trattament b'Piqray.

- It-tabib tiegħek se jgħidlek eżattament meta u fejn għandek tagħmel it-testijiet tad-demm. It-trattament b'Piqray jista' jinbeda biss jekk it-testijiet juru li għandek l-livelli t-tajba ta' zokkor fid-demm tiegħek. Dan minħabba li Piqray jista' jgħolli z-zokkor fid-dejjem tiegħek (ipergliċemija), li tista' tkun serja u teħtieġ trattament. Testijiet regolari biss tad-demm waqt sawm jistgħu juru lit-tabib jekk intix qed tiżviluppa ipergliċemija.
- It-tabib tiegħek se jgħidlek eżatt meta u fejn tħittesta l-livelli taz-zokkor fid-demm tiegħek. Dan sejkun meħtieġ aktar ta' spiss fl-ewwel 4 ġimħat ta' trattament u b'mod speċjali fl-ewwel ġimaginej ta' trattament b'Piqray. Wara dan, sejkunu meħtieġa testijiet tad-demm tal-inqas darba fix-xahar, skont il-livelli tiegħek ta' zokkor fid-demm.

Tfal u adolexxenti

Piqray m'għandux jintuża fit-tfal u l-adolexxenti li għandhom inqas minn 18-il sena.

Mediċini oħra u Piqray

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadu dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċina oħra. Dan jinkludi b'mod partikolari:

- eltrombopag, mediċina użata biex tittratta ghadd baxx ta' plejtlits
- mediċini użati għat-trattament tal-kanċer tas-sider (bhal lapatinib, ribociclib)
- everolimus, apalutamide, enzalutamide u mitotane, mediċini użati għat-trattament ta' certi tipi ta' kanċers
- pantoprazole, mediċina użata għat-trattament ta' ħruq ta' stonku u biex jitnaqqas l-ammont ta' aċċidu prodott fl-istonku tiegħek
- midazolam, mediċina użata għas-sedazzjoni jew id-disturbi fl-irraqad
- rifampicin, mediċina biex tittratta t-tuberkuloži u xi infezzjonijiet oħra jn-niżżejjen serji
- carbamazepine u phenytoin, mediċini użati għat-trattament ta' aċċessjonijiet jew konvulżjoni St. John's Wort, prodott mill-ħnejjex użat għat-trattament tad-depressjoni u kondizzjonijiet oħra
- encorafenib, mediċina użata għat-trattament ta' certu tip ta' kanċer tal-ġilda
- warfarin, mediċina użata biex titnaqqas l-abbiltà tad-demm biex jagħeqqad

Staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk m'intix cert jekk il-mediċina tiegħek hijiex waħda mill-mediċini mnizzjalha hawn fuq.

Tqala, treddiġi u fertilità

Piqray m'għandux jintuża minn nisa tqal, jew li jistgħu jkunu tqal jew qed ireddgħu. Piqray jista' jaġħmel ħsara lit-tarbija mhux imwielda. Jekk taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina. In-nisa m'għandhomx ireddgħu waqt it-trattament u għal mill-inqas ġimħa wara l-aħħar doża ta' Piqray. It-tabib tiegħek se jiddiskuti miegħek ir-riskji potenzjali li jista' jkun hemm meta tieħu Piqray meta tkun tqila jew qed treddha'.

Jekk inti mara li tista' tinqabad tqila, it-tabib tiegħek se jelmina l-possibbiltà li tista' tkun tqila qabel jibdilek it-trattament b'Piqray. Dan jista' jinkludi li jsir test tat-tqala.

In-nisa li jistgħu jinqabdu tqal għandhom jużaw metodu effettiv ta' kontraċezzjoni matul it-trattament u ġħal tal-inqas ġimġha wara li jitwaqqaf Piqray. Staqsi lit-tabib tiegħek dwar metodi xierqa. Jekk taħseb li tista' tkun tqila wara li tibda t-trattament b'Piqray, għid lit-tabib tiegħek immedjatamente.

Matul it-trattament u ġħal tal-inqas ġimġha wara li jitwaqqaf it-trattament, il-pazjenti rgiel għandhom jużaw kondom meta jagħmlu sess mas-shab nisa tagħhom li jistgħu jinqabdu tqal. Jekk is-sieħba ta' pazjent raġel tissuspetta li nqabdet tqila matul dan iż-żmien, għandha tinforma lil tabib immedjatamente.

Sewqan u thaddim tal-magni

It-trattament b'Piqray jista' jwassal ġħal għeja jew vista mċajpra. Għalhekk trid toqghod attent meta ssuq jew tuża magni waqt it-trattament tiegħek b'Piqray.

Piqray fih is-sodium

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola miksija b'rita, jiġifieri esenzzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif għandek tieħu Piqray

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eż-żarru tat-tieb. Iċċekkja mat-tabib tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Kemm għandek tieħu Piqray

Id-doža tal-bidu tas-soltu ta' Piqray hija ta' 300 mg darba kuljum. It-tabib se jiddeċiedi d-doža t-tajba ġħaliex.

Skont id-doža ordnata, in-numru ta' pilloli li trid tieħu huwa kif ġej:

- doža ta' 300 mg: żewġ pilloli ta' 150 mg
- doža ta' 250 mg: pillola waħda ta' 200 mg u pillola waħda ta' 50 mg
- doža ta' 200 mg: pillola waħda ta' 200 mg

Skont kif jirrispondi ġismek għat-trattament b'Piqray, it-tabib tiegħek jaf ikun irid jaġġusta d-doža tiegħek ta' Piqray. Huwa importanti ħafna li ssegwi l-istruzzjonijiet tat-tabib tiegħek. Jekk għandek ċerti effetti sekondarji, it-tabib tiegħek jaf jitrol bok taqleb għal doža aktar baxxa, li tinterrompi t-trattament għal ċertu żmien, jew twaqqaf it-trattament.

It-tabib tiegħek se jiddetermina d-doža ta' fulvestrant li għandek tirċievi u meta għandek tirċeviha.

Meta għandek tieħu Piqray

Il-pilloli ta' Piqray jiġi f'pakketti li fihom kards tal-folji. Kull kard tal-folji turi l-pillola/pilloli li għandha/għandhom jittieħdu f'kull jum tal-ġimġha. Segwi l-istruzzjonijiet fuq il-kard tal-folji.

Hu Piqrat darba kuljum, immedjatamente wara l-ikel. Jekk tieħu Piqray fl-istess ħin kuljum, dan se jgħinek biex tiftakar tieħu l-mediċina tiegħek.

Jekk tirremetti wara li tieħu l-pillola/pilloli ta' Piqray, tiħux aktar pilloli sakemm ikun imissek tieħu d-doža li jmiss.

Kif għandek tieħu Piqray

Il-pilloli ta' Piqray għandhom jinbelgħu sħaħ, m'għandhomx jintmagħdu, jitgħaffgu jew jinqas mu qabel jinbelgħu. Ma għandek tibla' l-ebda pillola li hija mkissra, maqsuma jew inkella għandha xi hsarat minħabba li jaf ma tkun qed tieħu d-doža shiħa.

Għal kemm żmien għandek tieħu Piqray

Hu Piqray għat-tul ta' żmien li jgħidlek it-tabib tiegħek.

Dan huwa trattament li jieħu t-tul, u jista' jdum ix-xhur jew is-snini. It-tabib tiegħek se jimmonitorja l-kundizzjoni tiegħek b'mod regolari sabiex jara li t-trattament qed ikollu l-effett mixtieq.

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar għal kemm żmien għandek tieħu Piqray, tkellem mat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek.

Jekk tieħu Piqray aktar milli suppost

Persuni li ġadu wisq pilloli ta' Piqray ġarrbu effetti li huma effetti sekondarji magħrufin ta' Piqray, inkluż livelli għoljin ta' zokkor fid-demm, dardir, għeja u raxx. Jekk bi żball tieħu wisq pilloli, jew jekk xi ħaddieħor bi żball jieħu l-mediċina tiegħek, ikkuntattja lil tabib jew lill-isptar għal parir immedjatament. Jista' jkun meħtieg trattament mediku.

Jekk tinsa tieħu Piqray

Jekk tinsa tieħu doža ta' Piqray, tista' teħodha xorta waħda, immedjatament wara l-ikel, sa 9 sīġħat wara l-hin li suppost hadha fi. Jekk tiftakar biss aktar minn 9 sīġħat wara li suppost hadha, aqbeż id-doža għal dak il-jum. L-ġħada, hu d-doža tas-soltu tiegħek. M'għandekx tieħu doža doppja biex tpatti għal dik li tkun qbiżt.

Jekk tieqaf tieħu Piqray

Jekk twaqqaf it-trattament tiegħek b'Piqray, dan jista' jikkawza biex il-kundizzjoni tiegħek taggrava. Tiqafx tieħu Piqray, ħlief meta t-tabib tiegħek jgħidlek biex tagħmel hekk.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din ta' Piqray, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulħadd.

Xi effetti sekondarji jistgħu jkunu serji

Jekk iġġarrab xi effetti sekondarju serji, **tibqax tieħu din il-mediċina u għid lit-tabib tiegħek immedjatament.**

Komuni hafna (jistgħu jaftettwaw lil aktar minn persuna 1 minn kull 10):

- Ikollok hafna għatx, tgħaddi aktar awrina mis-soltu jew tgħaddi ammonti akbar ta' awrina mis-soltu, żieda fl-apptit b'telf ta' piż (sintomi possibbli ta' livelli għoljin ta' zokkor fid-demm, imsejħa wkoll ipergħiġemija)
- Deni, soġħla, imnieħer iqattar, glandoli tal-limfa mkabbra, uġiġi fil-ġoggi, raxx, għaraq billejl, telf ta' piż (sintomi possibbli ta' livell baxx ta' limfoċċiti, tip ta' ċelloli bojod tad-demm)

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni):

- Raxx, ħakk, horriqija, qtugħ ta' nifs, diffikultà biex tieħu nifs, tħarħir, sogħla, thossok sturdut, sturdament, thossok inqas f'sensik, pressjoni baxxa tad-dem, ħmura tal-ġilda, nefha tal-wieċċ u/jew il-grizzejn, kulur jagħti fil-blu fix-xufftejn, l-ilsien jew il-ġilda (sinjalib possibbli ta' reazzjonijiet allerġiči severi)
- Diffikultà biex tieħu nifs, ugħiġi ta' ras, dardir, rimettar (sintomi possibbli ta' kundizzjoni msejħha ketoacidożi li tinvolvi livell ġholi ta' aċċidi fid-dem)
- Problemi biex tieħu n-nifs inkluż diffikultà jew ugħiġ biex tieħu n-nifs, sogħla, nifs mgħaġġel, kulur jagħti fil-blu fix-xufftejn, l-ilsien jew il-ġilda, sulluzzu (sintomi possibbli ta' pulmonite)
- Tgħaddi l-awrina anqas ta' spiss mis-soltu jew tgħaddi ammonti żgħar ta' awrina mis-soltu, nefha fis-saqajn u madwar l-ġħajnejn, għeja, konfużjoni, nawsja, aċċessjonijiet, ugħiġ fis-sider (sintomi possibbli ta' insuffiċjenza akuta tal-kliewi)
- Ugħiġi, nefha jew tnemnim fix-xedaq, thoss ix-xedaq tqil jew qisu se taqgħalek xi sinna (sintomi possibbli ta' osteonekroži tax-xedaq)
- Raxx, ħmura tal-ġilda, nefha tax-xufftejn, l-ġħajnejn jew il-ħalq, tqaxxir tal-ġilda (sintomi possibbli ta' eritema multiforme)

Mħux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna):

- Ugħiġi severi fil-parti ta' fuq tal-istonku (sintomi possibbli ta' pankreatite)
- Raxx, ġilda ħamra, nefha fix-xufftejn, l-ġħajnejn jew il-ħalq, tqaxxir tal-ġilda, deni (sintomi possibbli tas-sindrome ta' Stevens-Johnson)

Mħux magħruf (ma tistax tingħata stima tal-frekwenza mid-data disponibbli):

- Dijarrea, żieda fid-drabi ta' ippurgar mis-soltu, demm mal-ippurgar jew ippurgar ta' lewn aktar skur, ugħiġ fiż-żona ta' madwar żaqqek (sintomi possibbli ta' kolite, infammazzjoni tal-imsaren)
- Konfużjoni, ħalq xott, ġilda xotta jew ħamranija, dardir, rimettar, għeja, bżonn li tgħaddi l-awrina ta' spiss, għatx (sintomi possibbli tas-sindrome ipergliċemika-iperosmolari mhux ketotika (HHNKS))
- Nefha f'wiċċek jew fi grizzejk u jkollok diffikultà biex tieħu n-nifs (sintomi possibbli ta' angħjoedema, tip ta' reazzjoni allerġika gravi)
- Raxx, deni (sintomi possibbli ta' raxx minħabba eosinofilija u sintomi sistemiċi (DRESS))
- Ħmura ta' l-ġħajnejn, ugħiġ fl-ġħajnejn, sensittivită għad-dawl, floaters skuri fil-kamp tal-vista tiegħek, vista mċajpr, tnaqqis fil-vista, pupilla żgħira (sintomi possibbli ta' uveite)

Effetti sekondarji possibbli oħrajn

Effetti sekondarji oħrajn jinkludu dawk elenkti hawn taħt. Jekk dawn l-effetti sekondarji jsiru severi, għid lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw lil aktar minn persuna 1 minn kull 10):

- Ugħiġi meta tgħaddi l-awrina u tgħaddi l-awrina aktar spiss(sintomi possibbli ta' infezzjoni fl-apparat urinarju)
- Għeja, ġilda pallida (sintomi possibbli ta' anemija, kundizzjoni li tinvolvi livell baxx ta' ċelloli ġħomor tad-dem)
- Fsada jew tbengħil spontanju (sinjalib ta' livell baxx ta' tromboċi, imsejħha wkoll plejtlis, fid-dem)
- Nuqqas ta' aptit
- Ugħiġi ta' ras
- Togħma stramba fil-ħalq (disgewżja)
- Dijarrea
- Dardir
- Rimettar
- Feriti fil-ħalq jew ulċeri b'infammazzjoni tal-ħanek (stomatite)
- Ugħiġ fl-addome
- Taqlib tal-istonku, indigestjoni (dispepsja)
- Raxx
- Telf ta' xagħar jew xagħar jeħfief (alopecja)

- Hakk (prurite)
- Ĝilda xotta
- Gheja
- Uğigh, hmura u nefha tal passaġgi tan-nifs jew tal-pajp tal-ikel jew mukoža ġenitali (infjammazzjoni tal-mukuža)
- Nefha fl-idejn, l-għekkiesi jew is-saqajn (edema periferali)
- Deni (piressija)
- Mukuža niexfa
- Tnaqqis fil-piż
- Tnaqqis fil-livell ta' kalċju fid-demmm, li xi drabi jista' jwassal għal bugħawwieg (ipokalċimija)
- Tnaqqis fil-livell ta' potassju fid-demmm, assocjat ma' dghjufija fil-muskoli, spażmi fil-muskoli u/jew ritmu anormali tal-qalb (ipokalemija)
- Uğigh ta' ras, sturdament (sintomi possibbli ta' pressjoni għolja tad-demmm)

Komuni (jistgħu jaffettaw sa 1 minn kull 10 persuni):

- Deidratazzjoni
- Problemi biex torqod (insomnja)
- Ghajnejn xotti
- Vista mċājpra
- Nefha f'dirgħajk jew f'sieqek kollha jew f'parti minnha (inkluži s-swaba'), thossok tqil, moviment ristrett, skumdità, ġilda ħoxna u infezzjonijiet rikorrenti (sintomi possibbli ta' limfoedema)
- Uğigh fis-snien
- Fsada, hanek sensittivi jew imkabbra (sinjali ta' infjammazzjoni tal-ħanek)
- Xufftejn maqsuma (kejlite)
- Uğigh fil-ħanek
- Eritema
- Infjammazzjoni tal-ġilda b'raxx (dermatite)
- Hmura u/jew nefha u possibilment tqaxxir fil-pali tal-idejn u l-qiegħ tas-saqajn, li jistgħu jkunu akkumpanjati minn sensazzjoni ta' tnemnin u ta' ħruq (sinjali ta' sindrome tal-idejn u s-saqajn)
- Spażmi fil-muskoli
- Uğigh fil-muskoli (mijalġiġa)
- Nefha ġeneralizzata (edema)

Matul it-trattament b'Piqray, ir-riżultati ta' xi testijiet tad-demmm jistgħu jkunu anormali, kif ġej:

Komuni hafna (jistgħu jaffettaw lil aktar minn persuna 1 minn kull 10):

- Livelli għoljin fid-demmm tal-enzimi li ġejjin: gamma glutamyl transferase, alanine aminotransferase, lipase
- Livell ġħoli ta' zokkor fid-demmm
- Livell ġħoli ta' kreatinina u/jew kalċju fid-demmm
- Livell baxx ta' limfoċċi, plejtlits, zokkor, emoglobina u/jew albumina fid-demmm
- Żieda fil-ħin tat-tromboplastina parżjali attivat (kejl tal-ħila tad-demmm li jagħqad)

Komuni (jistgħu jaffettaw sa 1 minn kull 10 persuni):

- Livell ġħoli ta' emoglobina glikosilata fid-demmm (indikatur tal-livell ta' zokkor fid-demmm matul l-aħħar 8 ġimħat sa 12-il ġimħa)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effetti sekondarji, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendix V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħżeen Piqray

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-kard tal-folji wara "EXP". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi ghall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn hażna speċjali.

Tihux din il-medicina jekk tinnota xi ħsara fil-pakkett jew jekk hemm sinjal ta' tbagħbis.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadex tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Piqray

- Is-sustanza attiva ta' Piqray hi alpelisib.
- Kull pillola mikṣija b'rita ta' Piqray 50 mg fiha 50 mg ta' alpelisib.
- Kull pillola mikṣija b'rita ta' Piqray 150 mg fiha 150 mg ta' alpelisib.
- Kull pillola mikṣija b'rita ta' Piqray 200 mg fiha 200 mg ta' alpelisib.
- Is-sustanzi l-oħra huma:
 - Qalba tal-pillola: cellulose microcristalline, mannitol, sodium starch glycolate (ara sezzjoni 2 "Piqray fih is-sodium"), hypromellose, magnesium stearate.
 - Materjal tal-kisi: Hypromellose, iron oxide aħmar u iswed (E172), titanium dioxide (E171), macrogol, talc.

Kif jidher Piqray u l-kontenut tal-pakkett

Piqray 50 mg pilloli mikṣijin b'rita huma pilloli roža ċar, tondi, ittrimbrati b'"L7" fuq naħha waħda u "NVR" fuq in-naħha l-oħra. Dijametru bejn wieħed u ieħor: 7.2 mm.

Piqray 150 mg pilloli mikṣijin b'rita huma pilloli aħmar ċar, b'forma ovali, ittrimbrati b'"UL7" fuq naħha waħda u "NVR" fuq in-naħha l-oħra. Daqs bejn wieħed u ieħor: 14.2 mm (tul); 5.7 mm (wisa').

Piqray 200 mg pilloli mikṣijin b'rita huma pilloli aħmar ċar, b'forma ovali, ittrimbrati b'"YL7" fuq naħha waħda u "NVR" fuq in-naħha l-oħra. Daqs bejn wieħed u ieħor: 16.2 mm (tul); 6.5 mm (wisa').

Piqray jiġi bħala pilloli mikṣijin b'rita f'folji. Piqray jiġi fid-daqsijiet tal-pakkett li ġejjin:

- Pakketti li fihom 50 mg u 200 mg pilloli mikṣijin b'rita (għal pazjenti fuq doža ta' kuljum ta' 250 mg):
 - Pakketti li fihom provvista għal 14-il jum: 28 pillola mikṣija b'rita (14 ta' 50 mg u 14 ta' 200 mg).
 - Pakketti li fihom provvista għal 28 jum: 56 pillola mikṣijin b'rita (28 ta' 50 mg u 28 ta' 200 mg).
 - Pakketti multipli li fihom 168 pillola mikṣijin b'rita (3x 56, li kull wieħed minn hom fih 28 pillola ta' 50 mg u 28 pillola ta' 200 mg).
- Pakketti li fihom 150 mg pilloli mikṣijin b'rita (għal pazjenti fuq doža ta' kuljum ta' 300 mg):
 - Pakketti li fihom provvista għal 14-il jum: 28 pillola mikṣijin b'rita.
 - Pakketti li fihom provvista għal 28 jum: 56 pillola mikṣijin b'rita.
 - Pakketti multipli li fihom 168 (3x 56) pillola mikṣijin b'rita.
- Pakketti li fihom 200 mg pilloli mikṣijin b'rita (għal pazjenti fuq doža ta' kuljum ta' 200 mg):
 - Pakketti li fihom provvista għal 14-il jum: 14-il pillola mikṣijin b'rita.
 - Pakketti li fihom provvista għal 28 jum: 28 pillola mikṣijin b'rita.
 - Pakketti multipli li fihom 84 (3x 28) pillola mikṣijin b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

Manifattur

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Il-Ġermanja

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenja

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġibok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

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 filial
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

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

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahħar f'**Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <https://www.ema.europa.eu/>