

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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 ta' alpelisib.

Piqray 150 mg pilloli miksijin b'rita

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

Piqray 200 mg pilloli miksijin b'rita

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

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

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Piqray 50 mg pilloli miksijin b'rita

Pillola miksija b'rita, roża ċara, tonda, ġeġja għat-tond, b'xifer imżerżaq, ittimbrata b'"L7" fuq naħa waħda u "NVR" fuq in-naħa l-oħra. Dijametru approssimattiv: 7.2 mm.

Piqray 150 mg pilloli miksijin b'rita

Pillola miksija b'rita, hamra ċassa, ovali, b'għamla li tagħti fit-tond b'xifer imżerżaq, ittimbrata b'"UL7" fuq naħa waħda u "NVR" fuq in-naħa l-oħra. Daqs approssimattiv: 14.2 mm (tul); 5.7 mm (wisa').

Piqray 200 mg pilloli miksijin b'rita

Pillola miksija b'rita, hamra ċara, ovali, b'għamla li tagħti fit-tond b'xifer imżerżaq, ittimbrata b'"YL7" fuq naħa waħda u "NVR" fuq in-naħa l-oħra. Daqs approssimattiv: 16.2 mm (tul); 6.5 mm (wisa').

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Piqray huwa indikat flimkien ma' fulvestrant għat-trattament ta' nisa wara l-menopawża, u rġiel, 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 endokrinale bħala monoterapija (ara sezzjoni 5.1).

### 4.2 Pożoloġija 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 pożittiv, b'HER2 negattiv għandhom jintgħażlu għat-trattament b'Piqray abbażi tal-preżenza ta' mutazzjoni PIK3CA fil-kampjuni tat-tumur jew tal-plażma, permezz ta' test invalidat. Jekk ma tinstabx mutazzjoni fil-kampjun tal-plażma, għandu jiġi ttestjat it-tessut tat-tumur jekk huwa disponibbli.

#### Požoloġija

Id-doża rakkomandata hija 300 mg alpelisib (2x 150 mg pilloli-miksijin b'rita) meħuda kuljum fuq bażi kontinwa. Piqray għandu jittiehed immedjatament wara l-ikel, bejn wieħed u ieħor fl-istess hin kuljum (ara s-sezzjoni 5.2). Id-doża massima rakkomandata ta' kuljum ta' Piqray hija ta' 300 mg.

Jekk doża ta' Piqray tinqabeż, din tista' tittiehed immedjatament 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, Piqray għandu jittiehed fil-hin tas-soltu. Jekk il-pazjent jirremetti wara li jieħu d-doża ta' Piqray, il-pazjent ma għandux jieħu doża addizzjonali f'dak il-jum u għandu jkompli l-iskeda ta' dożaġġ tas-soltu l-jum li jmiss fil-hin tas-soltu.

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

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

### Modifiki fid-doża

Il-ġestjoni ta' reazzjonijiet avversi għall-medicina (ADRs) severi jew intollerabbli 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 elenkati fit-Tabella 1. Huwa rrakkomandat li jitnaqqsu 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-aġar tossiċità ta' qabel.

**Tabella 1 Linji gwida rrakkomandati għat-tnaqqis fid-doża għall-ADRs għal Piqray<sup>1</sup>**

| <b>Livell tad-doża ta' Piqray</b> | <b>Doża u skeda</b>          | <b>Numru u qawwa tal-pilloli</b>     |
|-----------------------------------|------------------------------|--------------------------------------|
| 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                    |

<sup>1</sup> Huwa permess biss tnaqqis ta' darba fid-doża għal pankreatite.

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

### Iperglicemija

Għandha dejjem tiġi kkunsidrata u hija rrakkomandata konsultazzjoni ma' professjonist tal-kura tas-saħħa b'esperjenza fit-trattament ta' iperglicemija 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-saħħa b'esperjenza fit-trattament ta' iperglicemija.

**Tabella 2 Modifika u għestjoni tad-doża għal iperglicemija**

| <b>Valuri ta' glukożju waqt sawm (FG)<sup>1</sup></b>  | <b>Rakkomandazzjoni</b>  |
|--|--|
| <b>It-tibdil u l-immaniġġjar tad-doża għandhom jittqiesu biss skont il-valuri (fil-plażma/fid-dem) tal-glukożju waqt sawm.</b> |  |
| >ULN-160 mg/dl jew >ULN-8.9 mmol/l   | Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' Piqray. Ibda jew intensifika t-trattament antidijabetiku orali <sup>2</sup> .  |
| >160-250 mg/dl jew >8.9-13.9 mmol/l  | Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' Piqray. Ibda jew intensifika t-trattament antidijabetiku orali <sup>2</sup> . Jekk l-FG ma jonqosx għal ≤160 mg/dl jew 8.9 mmol/l fi żmien 21 jum bi trattament antidijabetiku orali xieraq <sup>2,3</sup> , naqqas id-doża ta' Piqray b'livell ta' doża wiehed u segwi r-rakkomandazzjonijiet speċifiċi għall-valur FG.   |
| >250-500 mg/dl jew >13.9-27.8 mmol/l   | Interrompi Piqray. Ibda jew intensifika t-trattament antidijabetiku orali <sup>2</sup> u kkunsidra prodotti mediċinali antidijabetiċi oħra bħall-insulina <sup>3</sup> għal bejn jum u jumejn sakemm tghaddi l-iperlicemija, kif indikat klinikament. Idrata minn ġol-vina u kkunsidra trattament xieraq (eż. intervent għal disturbi fl-elettroliti / ketoacidożi / ipermosmolari). Jekk l-FG jonqos għal ≤160 mg/dl jew 8.9 mmol/l fi żmien 3 sa 5 ijiem taħt trattament antidijabetiku 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 antidijabetiku xieraq, hija rakkomandata konsultazzjoni ma' professjonist tal-kura tas-saħħa b'għarfien espert fit-trattament ta' iperglicemija. Jekk l-FG ma jonqosx għal ≤160 mg/dl jew 8.9 mmol/l fi żmien 21 jum wara trattament antidijabetiku xieraq <sup>2,3</sup> , waqqaf għalkollox it-trattament b'Piqray. |
| >500 mg/dl jew >27.8 mmol/l  | Interrompi Piqray. Ibda jew intensifika trattament antidijabetiku xieraq <sup>2,3</sup> (idrata minn ġol-vina u kkunsidra trattament xieraq [eż. intervent għal disturbi fl-elettroliti / ketoacidożi / ipermosmolari]), erga' ċekkja fi żmien 24 siegħa u kif klinikament indikat. Jekk l-FG jonqos għal ≤500 mg/dl jew ≤27.8 mmol/l, segwi r-rakkomandazzjonijiet speċifiċi 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.   |
| <sup>1</sup>   | Il-livelli ta' glukożju waqt sawm jirriflettu gradazzjoni ta' iperglicemija skont il-Verżjoni 4.03 ta' CTCAE = Kriterji ta' Terminologija Komuni għal Avvenimenti Avversi.   |
| <sup>2</sup>   | Għandhom jinbdeu il-prodotti mediċinali antidijabetiċi applikabbli, bħal metformin, inibituri ta' SGLT2 jew sensitizzaturi tal-insulina (bħal thiazolidinediones jew l-inibituri ta' dipeptidyl peptidase-4), u l-informazzjoni dwar il-preskrizzjoni rispettiva għandha tiġi riveduta għar-rakkomandazzjonijiet dwar id-dożaġġ u t-titrazzjoni tad-doża, inklużi linji gwida lokali għat-trattament tad-dijabete. Metformin kien irrakkomandat fl-istudju kliniku ta' fażi III bil-gwida li ġejja: Metformin għandu jinbeda b'500 mg darba kuljum. Skont it-tollerabbiltà, id-doża ta' metformin tista' titnaqqas għal 500 mg darbtejn kuljum, segwita minn 500 mg mal-kolazzjon, u 1 000 mg mal-ikla ta' filgħaxija, segwita b'żieda oħra għal 1 000 mg darbtejn kuljum jekk meħtieġ (ara sezzjoni 4.4).   |
| <sup>3</sup>   | Kif irrakkomandat fl-istudju kliniku ta' fażi III, tista' tintuża l-insulina għal bejn jum u jumejn sakemm tghaddi l-iperlicemija. Madankollu, dan jista' jkun meħtieġ fil-maġġoranza tal-każijiet ta' iperglicemija indotta minn alpelisib, minhabba n-nofs haġja qasira ta' alpelisib u l-aspettattiva li l-livelli ta' glukożju se jinnormalizzaw wara l-interruzzjoni ta' Piqray.  |

Instab li pazjenti bid-dijabete u fi stat predijabetiku fil-linja bażi, b'BMI fil-linja bażi ta'  $\geq 30$  u b'età fil-linja bażi ta'  $\geq 75$  sena ttrattati b'alpelisib jinsabu f'riskju li jkollhom iperglicemija. Dawn il-fatturi riskjużi kienu pprezentati f'74.7% tal-pazjenti bi kwalunkwe grad ta' iperglicemija u f'86.2% tal-pazjenti b'iperlicemija 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 rakkomandati antistamini biex jiġu mmaniġġjati s-sintomi ta' raxx.

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

**Tabella 3 Modifika u ġestjoni tad-doża għal raxx**

| <b>Grad<sup>1</sup></b>  | <b>Rakkomandazzjoni</b>  |
|--|--|
| Il-grad i kollha   | Għandha tiġi dejjem ikkunsidrata konsultazzjoni ma' dermatoloġist.   |
| Grad 1<br>(<10% erja tas-superfċje tal-ġisem [BSA] b'tossicità attiva tal-ġilda)   | Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' Piqray. Ibda trattament b'kortikosteroidi 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, żid doża baxxa ta' kortikosteroid sistemiku.      |
| Grad 2<br>(10-30% BSA b'tossicità attiva tal-ġilda)  | Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Piqray. Ibda jew intensifika trattament b'kortikosteroidi topiċi jew antistamini orali. Ikkunsidra trattament b'kortikosteroidi sistemċi ta' doża baxxa. Jekk ir-raxx imur 'il quddiem għal grad $\leq 1$ fi żmien 10 ijiem, jista' jitwaqqaf il-kortikosteroid sistemiku. |
| Grad 3 (eż. raxx sever li ma jirrispondix għal ġestjoni medika) (>30% BSA b'tossicità attiva tal-ġilda)  | Interrompi Piqray sakemm il-grad tar-raxx imur 'il quddiem għal $\leq 1$ . Ibda jew intensifika trattament b'kortikosteroidi u antistamini topiċi/sistemċi. 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 nfafet jew qxur mal-ġilda) (kwalunkwe % BSA assoċjata ma' superinfezzjoni estensiva, b'indikazzjoni ta' antibijotiċi ġol-vini, konsegwenzi ta' theddida għall-ħajja) | Waqqaf għalkollox Piqray.  |

<sup>1</sup> Gradazzjoni skont CTCAE Verżjoni 5.0

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

| <b>Grad<sup>1</sup></b> | <b>Rakkomandazzjoni</b>   |
|-------------------------|---|
| Grad 1                  | Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Piqray. Ibda t-terapija medika xierqa u ssorveljaha skont kif klinikament indikat.  |
| Grad 2 <sup>2</sup>     | Interrompi d-doża ta' Piqray.<br>Ibda jew intensifika terapija medika li tixraq u ssorveljaha skont kif indikat klinikament.<br>Jekk id-dijarrea jew il-kolite tmur 'il quddiem għal grad $\leq 1$ , imbagħad kompli Piqray fil-livell ta' doża aktar baxxa li jmiss.<br>F'każ ta' dijarrea jew kolite rikorrenti bħala grad $\geq 2$ , interrompi d-doża ta' Piqray sakemm ikun hemm titjib għal $\leq 1$ , u wara kompli Piqray fil-livell ta' doża aktar baxxa li jmiss. |
| Grad 3 <sup>2,3</sup>   | Interrompi d-doża ta' Piqray.<br>Ibda jew intensifika t-terapija medika li tixraq u ssorveljaha skont kif indikat klinikament.<br>Jekk id-dijarrea jew il-kolite tmur 'il quddiem għal grad $\leq 1$ , imbagħad kompli Piqray fil-livell ta' doża aktar baxxa li jmiss.   |
| Grad 4 <sup>2,3</sup>   | Waqqaf Piqray għal kollox.  |
| <sup>1</sup>            | Gradazzjoni skont CTCAE Verżjoni 5.0.   |
| <sup>2</sup>            | F'każ ta' grad $\geq 2$ ikkunsidra trattament addizzjonali, bħall-isterojdi.  |
| <sup>3</sup>            | Barra minn hekk, il-pazjenti għandhom ikunu ġestiti skont l-istandard lokali ta' kura, li tinkludi monitoraġġ tal-elettroliti, l-għoti 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 (eskluzi ipergliċemija, raxx u dijarrea jew kolite)**

| <b>Grad<sup>1</sup></b> | <b>Rakkomandazzjoni</b>  |
|-------------------------|--|
| Grad 1 jew 2            | Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' Piqray. Ibda terapija medika xierqa u ssorveljaha kif klinikament indikat <sup>2,3</sup> .   |
| Grad 3                  | Interrompi d-doża ta' Piqray sakemm ikun hemm titjib għal grad $\leq 1$ , imbagħad kompli Piqray fil-livell ta' doża aktar baxxa li jmiss <sup>2</sup> .   |
| Grad 4                  | Waqqaf għalkollox Piqray <sup>3</sup> .  |
| <sup>1</sup>            | Gradazzjoni skont CTCAE Verżjoni 5.0   |
| <sup>2</sup>            | Għal pankreatite ta' grad 2 u 3, interrompi d-doża ta' Piqray sakemm ikun hemm titjib għal grad $\leq 1$ 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.                     |
| <sup>3</sup>            | F'każ ta' zieda tal-bilirubina totali għal grad 2, waqqaf id-doża b'Piqray sakemm ikun hemm titjib għal grad $\leq 1$ u kompli bl-istess doża jekk il-problema tissolva fi żmien $\leq 14$ -il ġurnata jew kompli fil-livell ta' doża aktar baxxa li jmiss jekk il-problema tissolva f' $>14$ -il ġurnata. |

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Anzjani*

Mhux meħtieġ aġġustament fir-reġim tad-doża f'pazjenti li għandhom 65 sena jew aktar (ara sezzjoni 5.2). Teżisti *data* limitata f'pazjenti li għandhom  $\geq 75$  sena, u b'mod speċjali f'dawk li għandhom  $\geq 85$  sena.

#### *Indeboliment tal-kliewi*

Abbażi tal-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, mhux meħtieġ 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-bażi ta' studju tal-indeboliment tal-fwied f'individwi li ma għandhomx kanċer b'indeboliment tal-funzjoni tal-fwied, mhux meħtieġ aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif, moderat jew sever (Child-Pugh klassi A, B jew C, rispettivament) (ara sezzjoni 5.2).

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

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

### Metodu ta' kif għandu jingħata

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

## **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

Minhabba *data* limitata f'pazjenti li qabel kienu jużaw fulvestrant (n=39, l-istudju CBYL719X2101), l-effikaċja 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 anġjoedema) 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 rrapportati reazzjonijiet severi tal-ġilda b'alpelisib. Waqt studju kliniku ta' fażi III, kienu rrapportati 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 sistemici (DRESS) wara t-tqeghid tal-prodott fis-suq (ara sezzjoni 4.8).

It-trattament b'Piqray 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-influenza, 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-etjoloġija tar-reazzjoni. Hija rakkomandata konsultazzjoni ma' dermatoloġist.

Jekk tiġi kkonfermata reazzjoni severa tal-ġilda, Piqray għandu jitwaqqaf għalkollox. Piqray ma għandux jerġa' jinbeda f'pazjenti li jkunu esperjenzaw reazzjonijiet severi preċedenti tal-ġilda. Jekk ma tiġix ikkonfermata reazzjoni severa tal-ġilda, Jaf ikun jehtieg 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 każijiet assoċjata mas-sindrome iperglicemika-iperosmolari mhux ketotika (*hyperglycaemic hyperosmolar nonketotic syndrome*, HHNKS) jew ketoacidożi, dehret f'pazjenti ttrattati b'Piqray. Uħud mill-każijiet ta' ketoacidożi b'konsegwenzi fatali kienu rrapportati wara t-tqeghid tal-prodott fis-suq.

Fl-istudju kliniku ta' fażi III, kien hemm iperglicemija b'mod aktar frekwenti f'pazjenti li kienu dijabetiċi (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 (42 minn 159 pazjent [26.4%] bi grad 1-2, u 77 minn 159 pazjent [48.4%] bi grad 3-4), kellhom BMI ta'  $\geq 30$  meta saritilhom l-eżaminazzjoni (13 minn 74 pazjent [17.6%] bi grad 1-2, u 38 minn 74 pazjent [51.4%] bi grad 3-4) jew età ta'  $\geq 75$  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 rakkomandat li l-pazjenti jimmonitorjaw lilhom infushom fl-ewwel 4 ġimgħat u speċjalment fl-ewwel ġimagħtejn tat-trattament, kif klinikament indikat. Hija rakkomandata 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 mediċinali antidijabetiċi waqt li kienu qed jiġu ttrattati b'Piqray.

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

**Tabella 6 Skeda tal-monitoraġġ tal-glokożju waqt sawm**

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

Il-pazjenti għandhom jiġu avzati dwar is-sinjali u s-sintomi ta' iperglicemija (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-190 pazjent b'iperglicemija, 87.4% (166/190) kienu kkontrollati bi trattamenti antidijabetiċi, u 75.8% (144/190) irrappurtaw li użaw metformin bħala aġent waħdu jew flimkien ma' trattamenti antidijabetiċi oħrajn (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 jiehdu sehem fl-istudju dwar it-trattament minhabba iperglicemija. Ma' 54 pazjent intuża fl-istess hin trattament bl-insulina; minnhom 13 (24.1%) ma komplewx jiehdu sehem fl-istudju dwar it-trattament minhabba iperglicemija.

Minn 162 pazjent b'iperglicemija fi grad  $\geq 2$ , 155 kellhom titjib ta' mill-inqas grad 1, iż-żmien medjan sa kemm seħħ 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=58), 98.3% (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 esklużi mill-istudju kliniku ta' fażi III. Il-pazjenti bi storja medika ta' dijabete tat-Tip 2 kienu inkluzi. Il-pazjenti bi storja ta' dijabete mellitus jistgħu jeħtieġu trattament intensifikat għad-dijabete u għandhom jiġu ssorveljati mill-qrib.

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

### Pulmonite

Fi studji kliniċi giet irrappurtata pulmonite, inklulż każijiet serji ta' pulmonite/mard akut tal-pulmun interstizjali, f'pazjenti ttrattati b'Piqray. Il-pazjenti għandhom jiġu avżati biex jirrapurtaw fil-pront kwalunkwe sintomu respiratorju ġdid jew li jmur għall-aġħar. F'pazjenti b'sintomi respiratorji ġodda jew li jmorru għall-aġħar jew huma ssuspettati li żviluppaw pulmonite, it-trattament b'Piqray għandu jiġi interrott immedjatament u l-pazjent għandu jiġi evalwat għal pulmonite. Dijanjożi ta' pulmonite mhux infettiva għandha tiġi kkunsidrata f'pazjenti li jippreżentaw sinjali u sintomi mhux speċifiċi bħal ipoksja, sogħla, dispnea, jew infiltrati interstizjali f'eżaminazzjoni radjoloġika u li fihom kawżi infettużi, neoplastiċi jew kawżi oħra ġew esklużi 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 wġiġħ fiż-żaqq u mukus jew demm mal-ippurgar.

Kienu rrapportati dijarrea u konsegwenzi kliniċi gravi, fosthom deidratazzjoni u leżjoni gravi fil-kliewi, matul it-trattament b'Piqray u ssolvew b'intervent xieraq. 59.5% tal-pazjenti (n=169) kellhom id-dijarrea waqt it-trattament b'Piqray. 7% (n=20) tal-pazjenti kellhom dijarrea fi grad 3 u hadd ma rrapporta każijiet fi grad 4. Fost il-pazjenti b'dijarrea fi grad 2 jew 3 (n=76), iż-żmien medjan sakemm seħħ dan kien ta' 50 jum (medda: bejn jum u 954 jum).

Kien meħtieġ tnaqqis fid-doża ta' Piqray f'5.6% tal-pazjenti u 2.8% tal-pazjenti waqfu jieħdu Piqray għal kollox minhabba d-dijarrea. Fil-169 pazjent li kellhom id-dijarrea, kienu meħtieġa trattamenti għal kontra d-dijarrea (eż. loperamide) sabiex ikunu kkontrollati s-sintomi fi 64.5% (109/169).

Abbażi tas-severità tad-dijarrea jew tal-kolite, jaf ikun hemm bżonn li d-doża ta' Piqray tiġi interrotta, , titnaqqas 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, iżidu 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.

### Osteonekrozi 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'osteonekrozi tax-xedaq minn trattament preċedenti jew li għadu għaddej b'bisfosfonati/denosumab. Il-pazjenti għandhom jingħataw il-parir sabiex jirrapurtaw minnufih kwalunkwe sintomu orali ġdid jew li mar għall-aġħar (bħalma huma ċaqliq tas-snin, uġiġħ jew nefha, infafet fil-ħalq li mhux qed ifiequ, jew tisfija) waqt it-trattament b'Piqray.

F'każ ta' pazjenti li jiżviluppaw osteonekrozi 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 essenzjalment '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-plażma

##### Inibituri 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 wiehed 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-plażma

##### Aġenti li jnaqqsu l-aċidu

L-għoti flimkien tal-antagonist tar-riċettur H2 ranitidine ma' doża orali waħda ta' 300 mg ta' alpelisib naqqas bi ftit il-bijodisponibbiltà ta' alpelisib u naqqas l-espożizzjoni globali ta' alpelisib. Fil-preżenza ta' ikla bi ftit xaham u ftit kaloriji (LFLC), l-AUC<sub>inf</sub> niżlet bħala medja b'21% u s-C<sub>max</sub> b'36% b'ranitidine. Fin-nuqqas ta' ikel, l-effett kien aktar evidenti bi tnaqqis ta' 30% fl-AUC<sub>inf</sub> u tnaqqis ta' 51% fis-C<sub>max</sub> b'ranitidine meta mqabbel mal-istat sajjem mingħajr l-għoti flimkien ta' ranitidine. Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni ma wriet l-ebda effett sinifikanti tal-għoti flimkien ma' aġenti li jnaqqsu l-aċidu, inklużi l-inibituri tal-pompa tal-protoni, l-antagonisti u l-antaċidi tar-riċetturi H2, fuq il-farmakokinetika ta' alpelisib. Għaldaqstant, alpelisib jista' jingħata flimkien ma' aġenti li jnaqqsu l-aċidità, diment li alpelisib jittiehed minnufih wara l-ikel (ara sezzjoni 4.2).

##### Indutturi ta' CYP3A4

L-għoti darba kuljum ta' 600 mg rifampin (induttur qawwi ta' CYP3A4) għal 7 ijiem segwit mill-għoti flimkien ma' doża orali waħda ta' 300 mg alpelisib fil-jum 8, naqqas is-C<sub>max</sub> ta' alpelisib bi 38% u l-AUC b'57% f'adulti f'saħħithom (N=25). L-għoti 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<sub>max</sub> ta' alpelisib fi stat fiss b'59% u l-AUC b'74%.

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

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

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

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

Fi studju tal-interazzjonijiet bejn mediċina u oħra, l-għoti 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 alpelisib u s-sottostrati ta' CYP3A4. Ma kienet osservata l-ebda bidla fl-espożizzjoni għal everolimus f'doži ta' alpelisib li jvarjaw bejn 250 u 300 mg.

F'individwi f' saħħithom, l-għoti flimkien tas-sottostrat CYP2C9 (S-warfarin) ma' alpelisib zied l-espożizzjoni għal S-warfarin fuq medja b'34% u 19% għall-AUC<sub>inf</sub> u s-C<sub>max</sub> rispettivament, meta mqabbel mal-għoti ta' S-warfarin waħdu, li jindika li alpelisib huwa inibitur dgħajjed ta' CYP2C9.

#### Sustanzi li huma sottostrati tat-trasportaturi

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

#### Kontraċettivi ormonali

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

### **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

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

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

In-nisa b'potenzjal riproduttiv għandhom jiġu avżati li studji fuq l-annimali u l-mekkanizmu ta' azzjoni wrew li alpelisib jista' jkun ta' ħsara għall-fetu li qed jiżviluppa. Studji ta' żvilupp embrijofetali f'firien u fniek urew li l-għoti orali ta' alpelisib matul organogenezi induċew embrijotossicità, fetotossicità 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) meta jieħdu Piqray u għal tal-inqas ġimgħa wara li jitwaqqaf it-trattament b'Piqray.

Il-pazjenti rġiel bi sħab sesswali, li huma tqal, li huma possibbilment tqal jew li jistgħu jinqabdu tqal għandhom jużaw kondoms waqt is-sess meta jkun qegħdin jieħdu Piqray għal tal-inqas ġimgħa wara li jitwaqqaf it-trattament b'Piqray.

Jekk jogħġbok irreferi għas-sezzjoni 4.6 tal-informazzjoni dwar il-preskrizzjoni għal fulvestrant.

#### Tqala

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

M'hemmx *data* dwar l-użu ta' alpelisib f'nisa tqal. Studji f'annimali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). L-użu ta' Piqray mhux irrikmandat waqt it-tqala u fin-nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal li mhumiex jużaw kontraċettivi.

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

#### Treddigh

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

Minhabba 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 ġimgħa wara l-aħħar doża 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'dożi ripetuti f'annimali, alpelisib jista' jfixkel il-fertilità fl-irgħiel u n-nisa b'potenzjal riproduttiv (ara sezzjoni 5.3).

### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Piqray għandu ftit effett fuq il-hila 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 m'cajpra waqt it-trattament (ara sezzjoni 4.8).

### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

#### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

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

L-aktar ADRs komuni (irrapportati fi frekwenza ta' >20% fil-popolazzjoni mutanti u mhux mutanti mħallta flimkien waqt l-istudju) kienu żieda fil-glukożju fil-plażma (79.2%), żieda fil-kreatinina (67.6%), dijarrea (59.5%), żieda fil-gamma-glutamyltransferase (53.2%), raxx (51.8%), tnaqqis fl-għadd ta' limfoċiti (55.3%), nawsjja (46.8%), żieda fl-alanine aminotransferase (44.0%), anemija (44.0%), għeja (43.3%), żieda fil-lipase (42.6%), nuqqas ta' aptit (35.9%), stomatite (30.3%), rimettar (28.5%), tnaqqis fil-piż (27.8%), ipokalcemija (27.8%), tnaqqis fil-glukożju fil-plażma (26.8%), titwil tal-ħin tat-tromboplastin parzjali attiv (aPTT) (22.2%) u allopecija (20.4%).

L-aktar ADRs ta' grad 3 jew 4 komuni rrapportati bi frekwenza ta' aktar minn 2% kienu żieda fil-glukożju fil-plażma (39.1%), raxx (19.4%), żieda fil-gamma-glutamyltransferase (12.0%), tnaqqis fl-għadd ta' limfoċiti (9.2%), dijarrea (7.0%), żieda fil-lipase (7.0%), ipokalemija (6.3%), għeja (5.6%), tnaqqis fil-piż (5.3%), anemija (4.9%), ipertensjoni (4.6%), żieda fl-alanine aminotransferase (4.2%), nawsjja (2.8%), żieda fil-kreatinina (2.8%), stomatite (2.5%), ipokalcemija (2.1%) u infjammazzjoni tal-mukuża (2.1%).

L-ADR ta' aktar komuni li jwasslu għal twaqqif tat-trattament kienu iperglicemija (6.3%), raxx (4.2%), dijarrea (2.8%) u għeja (2.5%).

#### Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

L-ADR minn studju kliniku ta' fażi III u wara li l-prodott tqiegħed fis-suq (Tabella 7) huma elenkati mis-sistema tal-klassifikazzjoni tal-organi MedDRA. F'kull klassi tal-klassifikazzjoni tas-sistema tal-organi, l-ADR huma kklassifikati skont il-frekwenza, bl-aktar reazzjonijiet frekwenti jiġu l-ewwel. F'kull grupp ta' frekwenza, l-ADR huma pprezentati skont l-ordni ta' kemm huma serji. Barra minn hekk il-kategorija ta' frekwenza korrispondenti għal kull reazzjoni avversa għall-medicina hija bbażata fuq il-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1000$  sa  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10000$  sa  $< 1/1000$ ); rari ħafna ( $< 1/10000$ ); mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-*data* disponibbli).

**Tabella 7 ADRs osservati fi studju kliniku ta' fazi III u waqt li l-prodott tqieghed fis-suq**

| <b>Reazzjoni avversa ghal medicina</b>                      | <b>Kwalunkwe grad (%)</b> |              | <b>Gradi 3 jew 4 (%)</b> |
|---|---------------------------|--------------|--------------------------|
| <b>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</b>                   |                           |              |                          |
| Infezzjoni fl-apparat tal-awrina <sup>1</sup>               | Komuni hafna              | 29 (10.2)    | 2 (0.7)*                 |
| <b>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</b>           |                           |              |                          |
| Anemija   | Komuni hafna              | 125 (44.0)   | 14 (4.9)*                |
| Tnaqqis fl-għadd ta' limfoċiti                              | Komuni hafna              | 157 (55.3)   | 26 (9.2)                 |
| Tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits                              | Komuni hafna              | 43 (15.1)    | 4 (1.4)*                 |
| <b>Disturbi fis-sistema immuni</b>                          |                           |              |                          |
| Sensittività eċċessiva <sup>2</sup>                         | Komuni                    | 11 (3.9)     | 2 (0.7)*                 |
| <b>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</b>             |                           |              |                          |
| Żieda fil-glukożju fil-plażma                               | Komuni hafna              | 225 (79.2)   | 111 (39.1)               |
| Tnaqqis fil-glukożju fil-plażma                             | Komuni hafna              | 76 (26.8)    | 1 (0.4)                  |
| Nuqqas ta' aptit  | Komuni hafna              | 102 (35.9)   | 2 (0.7)*                 |
| Ipokalimja  | Komuni hafna              | 42 (14.8)    | 18 (6.3)                 |
| Ipokalċemja   | Komuni hafna              | 79 (27.8)    | 6 (2.1)                  |
| Tnaqqis fil-manjeżju  | Komuni hafna              | 34 (12.0)    | 1 (0.4)                  |
| Deidratazzjoni  | Komuni                    | 10 (3.5)     | 1 (0.4)*                 |
| Ketoacidożi <sup>3</sup>                                    | Mhux komuni               | 2 (0.7)      | 2 (0.7)                  |
| Sindrome iperglicemika-iperosmolari mhux ketotika (HHNKS) # | Mhux magħruf              | Mhux magħruf | Mhux magħruf             |
| <b>Disturbi psikjatriċi</b>                                 |                           |              |                          |
| Nuqqas ta' rquad  | Komuni                    | 22 (7.7)     |                          |
| <b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>                         |                           |              |                          |
| Ugħigh ta' ras  | Komuni hafna              | 55 (19.4)    | 2 (0.7)*                 |
| Disgewżja <sup>4</sup>                                      | Komuni hafna              | 44 (15.5)    | 1 (0.4)*                 |
| <b>Disturbi fl-għajnejn</b>                                 |                           |              |                          |
| Vista mċajpra   | Komuni                    | 15 (5.3)     | 1 (0.4)*                 |
| Għajnejn xotti  | Komuni                    | 10 (3.5)     |                          |
| <b>Disturbi vaskulari</b>                                   |                           |              |                          |
| Ipertensjoni  | Komuni                    | 27 (9.5)     | 13 (4.6)                 |
| Limfoedema  | Komuni                    | 16 (5.6)     |                          |
| <b>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</b>       |                           |              |                          |
| Pulmonite <sup>5</sup>                                      | Komuni                    | 5 (1.8)      | 1 (0.4)*                 |
| <b>Disturbi gastro-intestinali</b>                          |                           |              |                          |
| Dijarrea  | Komuni hafna              | 169 (59.5)   | 20 (7.0)*                |
| Nawsja  | Komuni hafna              | 133 (46.8)   | 8 (2.8)*                 |
| Stomatite <sup>6</sup>                                      | Komuni hafna              | 86 (30.3)    | 7 (2.5)*                 |
| Rimettar  | Komuni hafna              | 81 (28.5)    | 2 (0.7)*                 |
| Ugħigh fl-addome  | Komuni hafna              | 50 (17.6)    | 4 (1.4)*                 |
| Dispepsja   | Komuni hafna              | 33 (11.6)    |                          |
| Ugħigh fis-snien  | Komuni                    | 13 (4.6)     | 1 (0.4)*                 |
| Ġingivite   | Komuni                    | 11 (3.9)     | 1 (0.4)*                 |
| Ugħigh fil-ħanek  | Komuni                    | 9 (3.2)      |                          |
| Kejlite   | Komuni                    | 8 (2.8)      |                          |
| Pankreatite   | Mhux komuni               | 1 (0.4)      | 1 (0.4)                  |
| Kolite <sup>#</sup>   | Mhux magħruf              | Mhux magħruf | Mhux magħruf             |

| <b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</b>   |              |              |              |
|---|--------------|--------------|--------------|
| Raxx <sup>7</sup>   | Komuni hafna | 147 (51.8)   | 55 (19.4)*   |
| Alopeċja  | Komuni hafna | 58 (20.4)    |              |
| Prurite   | Komuni hafna | 53 (18.7)    | 2 (0.7)*     |
| Ġilda xotta <sup>8</sup>  | Komuni hafna | 53 (18.7)    | 1 (0.4)*     |
| Eritema <sup>9</sup>  | Komuni       | 18 (6.3)     | 2 (0.7)*     |
| Dermatite <sup>10</sup>   | 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 sistemici (DRESS) <sup>#</sup>  | Mhux magħruf | Mhux magħruf | Mhux magħruf |
| Anġjoedema <sup>#</sup>   | Mhux magħruf | Mhux magħruf | Mhux magħruf |
| <b>Disturbi muskuloskeletriċi u tat-tessuti konnettivi</b>  |              |              |              |
| Spazmi fil-muskoli  | Komuni       | 22 (7.7)     |              |
| Majalġja  | Komuni       | 19 (6.7)     | 1 (0.4)*     |
| Osteonekrozi tax-xedaq  | Komuni       | 16 (5.6)     | 5 (1.8)*     |
| <b>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</b>   |              |              |              |
| Ħsara akuta tal-kliewi  | Komuni       | 16 (5.6)     | 5 (1.8)      |
| <b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata</b>   |              |              |              |
| Gheja <sup>11</sup>   | Komuni hafna | 123 (43.3)   | 16 (5.6)*    |
| Infjammazzjoni tal-mukuża   | Komuni hafna | 56 (19.7)    | 6 (2.1)*     |
| Edema periferali  | Komuni hafna | 47 (16.5)    |              |
| Deni  | Komuni hafna | 45 (15.8)    | 2 (0.7)      |
| Mukuża niexfa <sup>12</sup>   | Komuni hafna | 36 (12.7)    | 1 (0.4)      |
| Edema <sup>13</sup>   | Komuni       | 18 (6.3)     |              |
| <b>Investigazzjonijiet</b>  |              |              |              |
| Tnaqqis fil-piż   | Komuni hafna | 79 (27.8)    | 15 (5.3)*    |
| Żieda fil-kreatinina fid-demem  | Komuni hafna | 192 (67.6)   | 8 (2.8)*     |
| Żieda fil-gamma-glutamyltransferase   | Komuni hafna | 151 (53.2)   | 34 (12.0)    |
| Żieda fl-alanine aminotransferase   | Komuni hafna | 125 (44.0)   | 12 (4.2)*    |
| Żieda fil-lipase  | Komuni hafna | 121 (42.6)   | 20 (7.0)     |
| Titwil tal-ħin tat-tromboplastin parzjali attiv (aPTT)  | Komuni hafna | 63 (22.2)    | 2 (0.7)      |
| Tnaqqis fl-albumina   | Komuni hafna | 41 (14.4)    | 1 (0.4)      |
| Żieda fl-emoglobina glikosilata   | Komuni       | 8 (2.8)      | 0            |
| * L-ebda ADR ta' grad 4 ma kienet osservata   |              |              |              |
| # Reazzjonijiet avversi rrapportati waqt li l-prodott tqiegħed fis-suq. Dawn ġejjin minn rapporti spontanji li mhux dejjem tista' tistabilixxi b'validità r-relazzjoni ta' frekwenza jew każwalità b'rabta mal-espożizzjoni għall-prodott mediċinali. |              |              |              |
| 1 Infezzjoni fl-apparat urinarju: tinkludi wkoll każ wiehed ta' urosepsi  |              |              |              |
| 2 Sensittività eċċessiva: tinkludi wkoll dermatite allergika  |              |              |              |
| 3 Ketoacidożi: tinkludi wkoll ketoacidożi dijabetika (ara sezzjoni 4.4)   |              |              |              |
| 4 Disġewżja: tinkludi wkoll agewżja, ipogeusia  |              |              |              |
| 5 Pulmonite: tinkludi wkoll mard interstizjali tal-pulmun   |              |              |              |
| 6 Stomatite: tinkludi wkoll ulċeri afta u ulċeri fil-ħalq   |              |              |              |
| 7 Raxx: tinkludi wkoll raxx makulopapulari, raxx makulari, raxx ġeneralizzat, raxx papulari, raxx b'ħakk  |              |              |              |
| 8 Ġilda xotta: tinkludi wkoll fissuri fil-ġilda, xerozi, xeroderma  |              |              |              |
| 9 Eritema: tinkludi wkoll eritema ġeneralizzata   |              |              |              |
| 10 Dermatite: tinkludi wkoll dermatite akneiforma   |              |              |              |
| 11 Gheja: tinkludi wkoll astenja  |              |              |              |
| 12 Mukuża niexfa: tinkludi wkoll ħalq xott, niexfa vulvovaginali  |              |              |              |
| 13 Edema: tinkludi wkoll nefha tal-wiċċ, edema tal-wiċċ, edema ta' tebqet il-ġħajn  |              |              |              |



## Deskrizzjoni tal-ADRs magħzula

### Iperglicemija

Kienet irrappurtata iperglicemija (FPG >160 mg/dl) f' 190 (66.9%) 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' 16.2%, 33.8% u 4.6% tal-pazjenti, rispettivament.

Abbażi ta' valuri FPG uHbA1c fil-linja bażi, 56% tal-pazjenti kienu kkunsidrati fi stat pre-dijabetiku (FPG >100-126 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 ≥6.5%). 74.8% tal-pazjenti li kienu predijabetiċi fil-linja bażi esperjenzaw iperglicemija (kwalunkwe grad) meta ġew ittrattati b'alpelisib. Fost il-pazjenti kollha b'iperglicemija ta' grad ≥2 (FPG ≥160 mg/dl), iż-żmien medjan sal-ewwel okkorrenza kien ta' 15-il jum (medda: bejn 5 ijiem u 900 jum) (abbażi ta' sejbiet tal-laboratorju). Id-durata medjana ta' iperglicemija ta' grad ≥2 kienet ta' 10 ijiem (95% CI: bejn 8 u 13-il jum). F'pazjenti b'iperglicemija ta' grad ≥2, iż-żmien medju għal titjib (mill-inqas grad wiehed mill-ewwel episodju) kien ta' 8 ijiem (95% CI: bejn 8 sa 10 ijiem). Fil-pazjenti kollha li komplew b'fulvestrant wara li waqqfu għal kollox Piqray, il-livelli tal-FPG niżlu lura għal linja bażi (għan-normal).

L-iperglicemija kienet ġestita bi prodotti mediċinali kontra d'dijabete, ara sezzjoni 4.4.

### Raxx

Kienu rrappurtati avvenimenti ta' raxx (inkluż raxx makulopapulari, makulari, ġeneralizzat, papulari u b'hakk, dermatite u dermatite akneiforma) f' 153 pazjent (53.9%). Ir-raxx kien fil-biċċa l-kbira ħafif jew moderat (grad 1 jew 2) u li rrisponda għat-terapija, u f'xi każijiet ir-raxx kien akkumpanjat minn prurite 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 nġataw trattament profilattiku għal kontra r-raxx inkluż antistamini, ir-raxx kien irrappurtat b'mod inqas frekwenti fil-popolazzjoni globali; 26.1% vs 53.9% għall-grad kollha, 11.4% 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 gastrointestinali (nawsja, dijarrea, rimettar)

Kienu rrappurtati dijarrea, nawsjja u rimettar f' 59.5%, f' 46.8% u fi 28.5% tal-pazjenti, rispettivament (ara t-Tabella 7).

Kienu rrappurtati avvenimenti ta' dijarrea ta' grad 2 u 3 f' 19.7% u 7.0% tal-pazjenti, rispettivament, bi żmien medjan sal-bidu ta' dijarrea ta' grad ≥2 ta' 50 jum (medda: bejn jum u 954 jum).

Konsegwenzi ta' dijarrea u kliniċi gravi, bħal deidrazzjoni u ħsara akuta fil-kliewi, ġew irrappurtati matul it-trattament b'Piqray u għaddew b'intervent xieraq (ara t-Tabella 4). L-antiemetiċi (eż. ondansetron) u prodotti mediċinali kontra d-dijarrea (eż. loperamide) intużaw fi 28/153 (17.6%) u 109/169 (64.5%) tal-pazjenti, rispettivament, biex jiġu mmanigġjati s-sintomi.

### Osteonekrozi tax-xedaq (ONJ)

ONJ kienet irrappurtata f' 5.6% tal-pazjenti (16/284) fil-fergħa ta' Piqray flimkien ma' fulvestrant. Ħmistax-il pazjent li esperjenzaw ONJ kienu esposti 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' żvilupp ta' ONJ ma jistax jiġi eskluż.

### Anzjani

F'pazjenti  $\geq 65$  sena li ġew ittrattati b'alpelisib flimkien ma' fulvestrant, kien hemm inċidenza oghla ta' iperglicemija ta' grad 3-4 (45.3%) meta mqabbel ma' pazjenti  $< 65$  sena (33.5%), filwaqt li f'pazjenti li kellhom  $< 75$  sena, l-iperglicemija fi grad 3-4 kienet ta' 36% imqabbel ma' 55.9% tal-pazjenti li kellhom  $\geq 75$  sena.

### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

## **4.9 Doża eċċessiva**

### Sintomi

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

### Kontroll

Għandhom jinbdeu miżuri sintomatiċi u ta' appoġġ ġenerali fil-każijiet kollha ta' doża eċċessiva meta meħtieġ. M'hemm l-ebda antidotu magħruf għal Piqray.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti antineoplastiċi, aġenti antineoplastiċi oħrajn, Kodiċi ATC: L01EM03

### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Alpelisib huwa inibitur ta' phosphatidylinositol3kinase ta' klassi I speċifiku  $\alpha$  (PI3K $\alpha$ ). Mutazzjonijiet li jwasslu għal żieda ta' funzjonijiet fil-gene li jikkoodifika s-sottounità  $\alpha$  katalitika ta' PI3K (PIK3CA) iwasslu għal attivazzjoni ta' sinjalari PI3K $\alpha$  u AKT, trasformazzjoni ċellulari u l-generazzjoni 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' PI3K inkluż AKT, u wera attività fil-linji taċ-ċelloli li kienu qed jaħbu mutazzjoni PIK3CA.

*In vivo*, alpelisib inibixxa l-mogħdija tas-sinjalazzjoni PI3K/AKT u naqqas it-tkabbir tat-tumur f'mudelli ta' xenografts, inklużi 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 responsabbli għall-omejostasi tal-glukożju, u l-iperglicemija hija reazzjoni avversa mmirata mistennija tal-inibizzjoni PI3K.

## Effikaċja klinika u sigurtà

Piqray kien evalwat fi studju kkontrollat bi placebo, double-blind, randomizzat, ta' fażi III pivotali ta' alpelisib flimkien ma' fulvestrant f'nisa wara l-menopawża, u rġiel 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 rreġistrati f'żewġ gruppi, grupp minnhom b'kanċer tas-sider b'mutazzjoni PIK3CA u grupp ieħor mingħajr mutazzjoni PIK3CA. Il-pazjenti kienu randomizzati biex jirċievu jew alpelisib 300 mg flimkien ma' fulvestrant jew placebo flimkien ma' fulvestrant fi proporzjon ta' 1:1. Ir-randomizzazzjoni giet 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 wahda 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 placebo flimkien ma' fulvestrant. F'dan il-grupp 170 (49.9%) pazjent kellhom metastasi fil-fwied/pulmun u 20 (5.9%) pazjent irċewew 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%), Asjatiċi (21.7%) u Suwed jew Afrikani Amerikani (1.2%). Il-popolazzjoni tal-istudju inkludiet individwu wiehed raġel irreġistrat fi grupp ta' mutanti PIK3CA u ttrattat b'alpelisib u fulvestrant. 66.0% u 33.4% tas-sugġetti kellhom performance status tal-ECOG ta' 0 u 1, rispettivament.

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

Il-karatteristiċi tad-demografija u l-marda fil-linja bażi, l-istatus ta' prestazzjoni ECOG, il-piż tatumur u t-terapija antineoplastika minn qabel kienu bbilanċjati sew bejn il-fergħat ta' studju.

Matul il-faży ta' trattament randomizzata, ingħataw mill-ħalq alpelisib 300 mg jew placebo darba kuljum fuq baży kontinwa. Fulvestrant 500 mg ingħata għol-muskolu fil-jiem 1 u 15 taċ-ċiklu 1 u mbagħad fil-jum 1 ta' ċiklu ta' 28 jum matul il-faży ta' trattament (għoti±3 ijiem).

Il-pazjenti ma tħallewx jaqilbu minn placebo 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), abbaży tal-valutazzjoni tal-investigatur f'pazjenti b'mutazzjoni PIK3CA. Il-punt aħħari sekondarju ewlieni 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 ewlieni tiegħu waqt l-analizi finali tal-PFS (data cut-off tat-12 ta' Ġunju 2018), li juri titjib statistikament sinifikanti f'PFS għal kull evalwazzjoni minn investigatur fil-grupp b'mutazzjoni PIK3CA għal pazjenti li ngħataw alpelisib flimkien ma' fulvestrant, meta mqabbel ma' pazjenti li jingħataw placebo 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 abbażi ta' RECIST (FAS, grupp b'mutazzjoni PIK3CA). Data mid-data cut-off: 12 ta' Ġunju 2018**

|   | <b>Piqray + fulvestrant<br/>(n=169)</b> | <b>Placebo + fulvestrant<br/>(n=172)</b> |
|---|---|--|
| <b>Sopravivenza medjana mingħajr progressjoni (PFS) (xhur, 95% CI)</b>  |   |  |
| Valutazzjoni radjologika tal-investigatur <sup>#</sup>  |   |  |
| Grupp tal-mutanti PIK3CA<br>(N=341)   | 11.0<br>(7.5 sa 14.5)                   | 5.7<br>(3.7 sa 7.4)                      |
| Proporzjon ta' periklu (95% CI)   | 0.65 (0.50 sa 0.85)                     |  |
| valur p <sup>a</sup>  | 0.00065                                 |  |
| Valutazzjoni tal-kumitat tar-reviżjoni indipendenti blinded <sup>**</sup>   |   |  |
| Grupp tal-mutanti PIK3CA<br>(N=173)   | 11.1<br>(7.3 sa 16.8)                   | 3.7<br>(2.1 sa 5.6)                      |
| Proporzjon ta' periklu (95% CI)   | 0.48 (0.32 sa 0.71)                     |  |
| valur p   | N/A                                     |  |
| CI = intervall ta' kunfidenza; N = numru ta' pazjenti; N/A = mhux applikabbli<br><sup>a</sup> il-valur p jinkiseb mit-test log-rank stratifikat ta' naħa waħda.<br><sup>#</sup> Skont RECIST 1.1<br><sup>*</sup> Abbażi ta' approċċ ta' verifika bbażat fuq kampjun ta' 50% |   |  |

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

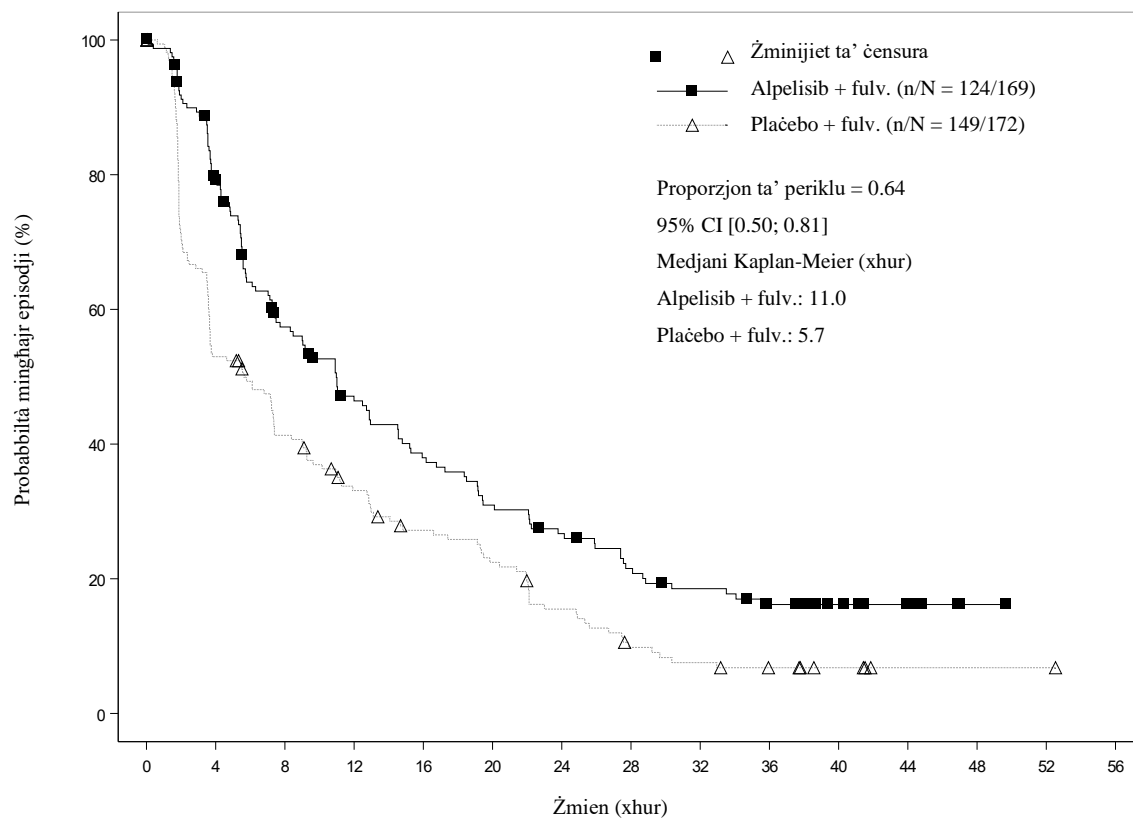
Fost 20 pazjent bi qabel kienu użaw l-inibitur CDK4/6 il-proporzjon ta' periklu (HR) għall-PFS kien ta' 0.48 (95% CI: 0.17, 1.36); il-PFS medjana kienet ta' 1.8 xhur (95% CI: 1.7, 3.6) fil-grupp mogħti l-placebo flimkien ma' fulvestrant u ta' 5.5 xhur (95% CI: 1.6, 16.8) fil-grupp mogħti alpelisib flimkien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

Billi ntuzat 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 sensitivi għal endocrine (HR=0.87; 95% CI: 0.35, 2.17, n=39) kienu favur il-grupp mogħti alpelisib flimkien ma' fulvestrant. L-għadd ta' pazjenti sensitivi għal endocrine li għandhom mutazzjoni PIK3CA kien limitat (n=39) u r-riżultati għandhom ikunu interpretati b'kawtela.

Meta ntuzat id-data cut-off tad-data tat-12-Ġun-2018, ir-rata tar-rispons globali f'pazjenti bil-marda mkejla fil-linja 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-placebo flimkien ma' fulvestrant.

Fil-mument meta l-analizi finali tal-OS twettqet (data mid-data cut-off tat-23 ta' April 2020) saret analizi tal-effikaċja bhala follow-up għall-PFS. Bi żmien medju mir-randomizzazzjoni sad-data cut-off ta' madwar 42 xahar, ir-riżultati tal-PFS irrappurtati baqgħu konsistenti ma' dawk mill-analizi 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 ghal kull valutazzjoni tal-investigatur (FAS, koorti b'mutazzjoni PIK3CA): tiġdid deskrittiv bid-data mid-data cut-off tat-23 ta' April 2020

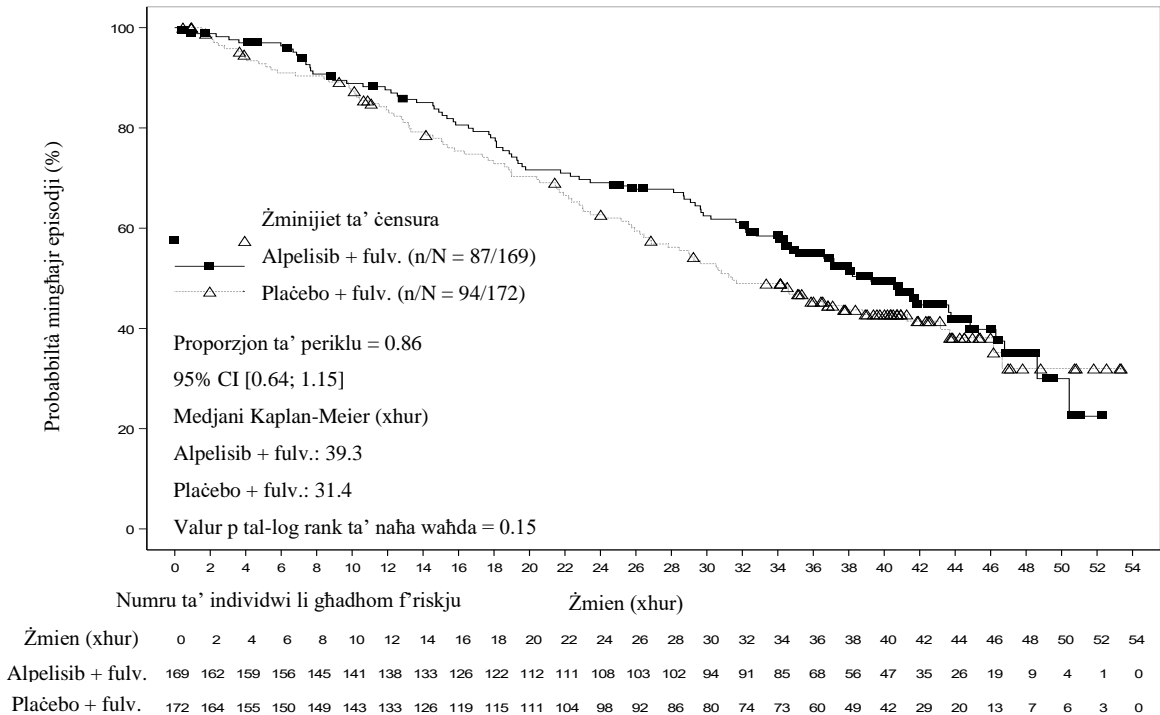


|                   | Numru ta' individwi li ghadhom f'riskju |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|-------------------|---|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Żmien (xhur)      | 0                                       | 4   | 8  | 12 | 16 | 20 | 24 | 28 | 32 | 36 | 40 | 44 | 48 | 52 | 56 |
| Alpelisib + fulv. | 169                                     | 123 | 85 | 66 | 54 | 44 | 37 | 29 | 24 | 18 | 12 | 6  | 1  | 0  | 0  |
| Placebo + fulv.   | 172                                     | 89  | 67 | 51 | 40 | 33 | 22 | 13 | 10 | 7  | 4  | 1  | 1  | 1  | 0  |

Analizi finali tas-sopravivenza globali

Fl-aħhar analizi tal-OS, l-istudju ma laħaqx l-għan sekondarju ewlieni tiegħu. Skont id-data mid-data cut-off tat-23 ta' April 2020, total ta' 87 (51.5%) mewta kienu rrapportati 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, naħa waħda) u l-bordura tal-effikaċja speċifikata minn qabel skont O'Brien-Fleming ta'  $p \leq 0.0161$  ma nqabzix. 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-toff tat-23 ta' April 2020**



Pazjenti li ngħataw 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 plaċebo flimkien ma' fulvestrant (HR=0.67; 95% CI: 0.21, 2.18).

Grupp mingħajr mutazzjoni PIK3CA

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

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

Pazjenti li qabel kienu jużaw fulvestrant ma kenux inkluzi fl-istudju pivotali. Waqt fażi I tal-istudju CBYL719X2101, 39 parteċipant irrappurtaw li qabel kienu jużaw fulvestrant. L-aħjar reazzjonijiet kollux ma' kollux għat-trattament b'alpelisib flimkien ma' fulvestrant għall-21 parteċipant li kellhom mutazzjonijiet PIK3CA u bil-marda mkejla fil-linja bażi kienu reazzjoni parzjali f'7 parteċipanti, marda stabbli fi 11-il parteċipant, u marda progressiva f'żewġ parteċipanti. Għaldaqstant, l-evidenza tal-effikaċja ta' dan it-trattament f'pazjenti li qabel ingħataw trattament b'fulvestrant mhijiex stabbilita minħabba d-data limitata f'dak il-perjodu (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-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-użu pedjatriku).

## 5.2 Taghrif farmakokinetiku

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

### Assorbiment

Wara l-ġħoti orali ta' alpelisib, iż-żmien medjan biex tintlaħaq l-ogħla koncentrazzjoni fil-plażma ( $T_{max}$ ) 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 mitmugħ iżda anqas minn kundizzjonijiet fi stat sajjem (~68.7% f'doża ta' 300 mg). Il-livelli fil-plażma fi stat fiss ta' alpelisib wara d-dożaġġ 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 mqabbel 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 ħin kuljum.

### Distribuzzjoni

Alpelisib jehel b'mod moderat mal-proteina bi frazzjoni ħielsa ta' 10.8% irrISPettivament mill-koncentrazzjoni. Alpelisib tqassam b'mod ugwali bejn ċelloli ħomor tad-demmu u l-plażma bi proporzjon ta' demm għal plażma *in vivo* ta' 1.03. Peress li alpelisib huwa sottostrat tat-trasportaturi tal-effluss uman, il-penetrazzjoni tal-barriera ta' bejn id-demmu u l-moħħ mhijiex mistennija li sseħħ fil-bnedmin. Il-volum ta' distribuzzjoni ta' alpelisib fi stat fiss ( $V_{ss}/F$ ) huwa stmat għal 114-il litru (CV% intersuġġett ta' 49%).

### Bijotrasformazzjoni

Studji *in vitro* wrew li l-formazzjoni tal-metaboliti tal-idrolisi BZG791 b'idrolisi tal-amide kimika u enzimatika kienet mogħdija metabolika ewlenija, segwita minn idrossilazzjoni medjata b'CYP3A4. L-idrolisi ta' alpelisib isseħħ sistemikament kemm bid-dekompożizzjoni kimika kif ukoll bl-idrolizi enzimatika 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 ġietx assorbita.

### Eliminazzjoni

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

Fi studju tal-bilanċ tal-massa fil-bnedmin, wara ġħoti orali, alpelisib u l-metaboliti tiegħu nstabu primarjament fl-ippurgar (81.0%) bħala alpelisib, jew metabolizzati bħala BZG791. It-tneħħija 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 mogħtija kienet irkuprata fi żmien 8 ijiem.

## Linearità/nuqqas ta' linearità

Il-farmakokinetika nstabet li hija lineari fir-rigward tad-doża u l-hin taht kundizzjonijiet ta' stat mitmugh bejn 30 u 450 mg. Wara aktar minn doża waħda, l-espożizzjoni għal alpelisib (AUC) fi stat fiss hija biss ftit akbar minn dik ta' doża waħda, b'akkumulazzjoni medja bejn 1.3 u 1.5 b'regim ta' dożaġġ ta' kuljum.

## Interazzjoni metabolika

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

Fi studju tal-interazzjonijiet bejn medicina u oħra, l-għoti flimkien ta' dozi ripetuti ta' alpelisib 300 mg ma' doża waħda ta' sottostrati sensitivi ta' CYP3A4 (midazolam), CYP2C8 (repaglinide), CYP2C9 (warfarin), CYP2C19 (omeprazole) u CYP2B6 (bupropion), mogħtija bhala 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-għoti flimkien tas-sottostrat CYP2C9 (S-warfarin) ma' dozi ripetuti ta' alpelisib 300 mg fi stat fiss, zied l-espożizzjoni għal S-warfarin fuq medja b'34% u 19% għall-AUC<sub>inf</sub> u s-C<sub>max</sub> rispettivament, meta mqabbel mal-għoti ta' S-warfarin waħdu. Dan jindika li alpelisib huwa inibitur dgħajef ta' CYP2C9.

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

### Indutturi ta' CYP3A4

Fi studju dwar l-interazzjoni bejn medicina u oħra, l-għoti 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-kliwi b'alpelisib (u/jew il-metabolit tiegħu BZG791) ma tistax titwarrab f'pazjenti mogħtija d-doża 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-dhul tal-fwied (OATP1B1, OATP1B3, OCT1) u trasportaturi soluti fil-kliwi (OAT1, OCT2, MATE1, MATE2K). Peress li l-koncentrazzjonijiet sistematiċi mhux marbutin fi stat fiss (jew koncentrazzjonijiet fid-dhul tal-fwied) kemm fid-doża terapewtika kif ukoll id-doża ttollerata massima huma sinifikament aktar baxxi mill-kostanti tal-inibizzjoni mhux marbutin iddeterminati b'mod sperimentali jew IC<sub>50</sub>, l-inibizzjoni mhux se tissarraf f'sinifikat kliniku. Minħabba l-koncentrazzjonijiet għolja ta' alpelisib fil-lumen intestinali, l-effett fuq il-P-gp u l-BCRP intestinali ma jistgħux ikunu esklużi għal kollox.

## Popolazzjonijiet 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-doża ta' Piqray.

### Pazjenti pedjatriċi (taht it-18-il sena)

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



### Anzjani (li għandhom 65 sena jew aktar)

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

### Razza/Etniċità

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

Il-parametri farmakokinetiċi mhux kompartmentali wara doża ta' kuljum waħda u aktar minn waħda ta' Piqray għal pazjenti Ġappuniżi kienu simili ħafna għal daww irrapportati fil-popolazzjoni Kawkasi.

### Indeboliment tal-kliwi

Abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni li inkludiet 117-il pazjent b'funzjoni tal-kliwi normali (eGFR  $\geq 90$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) / (CLcr  $\geq 90$  ml/min), 108 pazjenti b'indeboliment tal-kliwi ħfief (eGFR 60 sa  $< 90$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) / (CLcr 60 sa  $< 90$  ml/min), u 45 pazjent b'indeboliment tal-kliwi moderat (eGFR 30 sa  $< 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), indeboliment tal-kliwi ħafif u moderat ma kellu l-ebda effett fuq l-espożizzjoni ta' alpelisib (ara sezzjoni 4.2).

### Indeboliment tal-fwied

Abbażi ta' studju farmakokinetiku f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied, indeboliment tal-fwied moderat u sever kellu effett negligibbli fuq l-espożizzjoni għal alpelisib (ara sezzjoni 4.2). L-espożizzjoni medja għal alpelisib żdiedet 1.26 drabi f'pazjenti b'indeboliment severi (GMR: 1.00 għal C<sub>max</sub>; 1.26 għal AUC<sub>last</sub>/AUC<sub>inf</sub>).

Abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni li inkludiet 230 pazjent b'funzjoni tal-fwied normali, 41 pazjent b'indeboliment tal-fwied ħafif u l-ebda pazjent b'indeboliment tal-fwied moderat, li appoġġjaw aktar is-sejbiet mill-istudju ddedikat għall-indeboliment tal-fwied, indeboliment tal-fwied ħafif 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 farmakoloġika u effett tossiku minn doži ripetuti

Il-maġġoranza tal-effetti osservati ta' alpelisib kienu relatati mal-attività farmakoloġika ta' alpelisib bħala inibitur speċifiku għal p110 $\alpha$  tal-mogħdija PI3K, bħall-influenza fuq l-omejostasi tal-glukożju li tirriżulta f'ipergliċemija u r-riskju ta' żieda fil-pressjoni tad-demem. Il-mudullun u t-tessut limfojde, il-frixa u xi organi riproduttivi taż-żewġ sessi kienu l-organi fil-mira ewlenin għal effetti avversi. L-effetti fuq il-mudullun u t-tessut limfatiku ġeneralment kienu reversibbli mal-waqfien tat-trattament. L-effetti fuq il-frixa u l-organi riproduttivi ma reġgħux lura kompletament kif kienu qabeliżda wrew tendenza lejn riverzjoni. Fi studji esploratorji fuq il-firien instabet evidenza ta' bidliet infjammatorji tal-ġilda.

### Farmakoloġija ta' sigurtà kardjovaskulari

Dehret inibizzjoni tal-kanali ta' hERG *in vitro* (IC<sub>50</sub> ta' 9.4  $\mu$ M) f'konċentrazzjonijiet  $\sim 13$ -il darba oġhla mill-espożizzjoni fil-bnedmin, meta mogħtija d-doża rakkomandata ta' 300 mg/kuljum. Ma deherx effett elettrofizjoloġiku fil-klieb.

### Karċinoġenità 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'doża ripetuta li matulu ntisġet analiżi mikronukleali, sa livelli ta' espożizzjoni madwar darbtejn l-espożizzjoni stmata (AUC) fil-bnedmin bid-doża rakkomandata ta' 300 mg.

## Tossicità riproduttiva

Studji ta' żvilupp embrijofetali f'firien u fniek urew li l-ġħoti orali ta' alpelisib matul embrijotossicità, fetotossicità u teratoġeniċità indotta b'organogenezi. Fil-firien u l-fniek, wara espożizzjoni qabel it-twelid 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-moħħ, tnaqqis fl-ossifikazzjoni tal-ġħadam u malformazzjonijiet skeletriċi), billi jibdew f'espożizzjonijiet taħt dawk fil-bnedmin fl-oġħla doża rakkomandata ta' 300 mg, li jindika relevanza klinika potenzjali.

Fi studji tat-tossicità b'dozi ripetuti, kienu osservati effetti avversi fl-organi riproduttivi, bħal atrofiya vaginalli jew uterina u varjazzjonijiet fiċ-ċiklu tal-ostru fil-firien, tnaqqis fil-piż tal-prostata u t-testikoli fil-firien u l-klieb u atrofiya tal-prostata fil-klieb meta mogħtija dozi rilevanti klinikament skont l-AUC.

Fi studji tal-fertilità mwettqa f'firien rġiel 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 ħajjin, f'livelli ta' espożizzjoni (AUC) madwar darbtejn id-doża 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-doża rakkomandata ta' 300 mg. Madankollu, f'livelli ta' espożizzjoni (AUC) bid-doża rakkomandata għall-bniedem ta' 300 mg jew b'inqas, il-piżijiet tal-glandoli aċċessorji (vexxikoli seminali, prostata) tnaqqsu u kienu korrelati mikroskopikament ma' atrofiya u/jew sekrezzjoni mnaqqsa fil-prostata u fil-vexxikoli seminali, rispettivament.

## Fototossicità

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

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

#### 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 Inkompatibiltajiet**

Mhux applikabbli.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

3 snin.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

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

### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

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

#### Piqrax 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).

#### Piqrax 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.

#### Piqrax 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 mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet 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/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

27 Lulju 2020

## **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

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

## **ANNEX II**

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

## **A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nuremburg  
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 mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott konċernat.

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali 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-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali 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.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

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

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Medicini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).
- **Mizuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

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

Il-programm edukattiv għandu l-għan li jżid l-għarfien u jipprovdi tagħrif dwar is-sinjali u s-sintomi ta' iperglicemija severa, li tinkludi ketoacidozi, u kif tikkontrollahom.

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

**Il-materjal edukattiv għat-tabib** għandu jinkludi:

- Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott
- Il-Gwida għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa

**Il-Gwida għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa** għandu jkollha l-elementi ewlenin li ġejjin:

Iperglicemija severa, f'xi każijiet assoċjata mas-sindrome iperglicemika-iperosmolari mhux ketotika (HHNKS) jew ketoacidozi, dehret f'pazjenti ttrattati b'Piqray. Uħud mill-każijiet ta' ketoacidozi b'konsegwenzi fatali kienu rrapportati wara t-tqeghid tal-prodott fis-suq.

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

- Piqray huwa assoċjat ma' zieda fir-riskju ta' iperglicemija.
- Pazjenti f'riskju ogħla (dijabetiċi, predijabetiċi, FPG ta' >250 mg/dl, BMI ta'  $\geq 30$ , jew ta'  $\geq 75$  sena) jeħtieġu konsulta ma' professjonist tal-kura tas-saħħa bl-esperjenza fit-trattament tal-iperglicemija.
- Għandu jsir test għall-FPG u l-HbA1c u jitjieb il-livell taz-zokkor tad-demem fil-pazjent qabel ma jinbeda t-trattament b'alpelisib.
- Aġti parir lill-pazjent dwar ir-riksju ta' iperglicemija, il-ħtieġa ta' tibdiliet fil-mod kif jgħix ħajtu, sinjali u sintomi ta' iperglicemija (eż. għatx eċċessiv, jagħmel aktar awrina mis-soltu jew jagħmel ammont akbar ta' awrina mis-soltu, zieda fl-aptit filwaqt li jitlef il-piż, diffikultà biex jieħu n-nifs, ugiġh ta' ras, dardir, rimettar) u l-ħtieġa li jikkuntattja minnufih professjonist tal-kura tas-saħħa jekk isehhu s-sintomi.

- **Matul it-trattament**

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

**ANNES 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 MEDIĊINALI**

Piġray 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' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita

28 pillola  
Provvista ta' 14-il jum għal **doża ta' 300 mg kuljum.**

56 pillola  
Provvista ta' 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 MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

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

**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 miksijin b'rita ta' 150 mg |
| EU/1/20/1455/002 | 56 pillola miksijin b'rita ta' 150 mg |

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**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 FIIH PILLOLI TA' 150 MG  
(B'KAXXA BLU)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Piqrax 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' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita

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

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

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

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA  
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

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

**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 ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Piqray 150 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**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 MEDIĊINALI**

Piqrax 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' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita

56 pillola

Provista ta' 28 jum għal **doża 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 MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**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 ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**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 MEDIĊINALI**

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  
Ħam  
Ġim  
Sib  
Ħad

Ħu 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 MEDIĊINALI**

Piçray 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' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita

14-il pillola  
Provvista ta' 14-il jum għal **doża ta' 200 mg kuljum.**  
28 pillola  
Provvista ta' 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 MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

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

**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 miksijin b'rita ta' 200 mg |
| EU/1/20/1455/008 | 28 pillola miksijin b'rita ta' 200 mg |

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Piqray 200 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**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 FIIH PILLOLI TA' 200 MG  
(B'KAXXA BLU)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

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' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita

Pakkett multiplu: 84 (3x 28) pillola  
Provvista 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 MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA  
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

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

**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 miksijin b'rita ta' 200 mg

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Piqray 200 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**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 MEDIĊINALI**

Piqrax 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' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita

28 pillola

Provvista ta' 28 jum għal **doża 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 MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

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

**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 miksijin b'rita ta' 200 mg

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI 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 MEDIĊINALI**

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  
Ħam  
Ġim  
Sib  
Ħad

Ħu pillola waħda immedjatement 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 MEDIĊINALI**

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' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita

14-il pillola ta' 50 mg

14 il-pillola ta' 200 mg

Provvista ta' 14-il jum għal **doża ta' 250 mg kuljum.**

28 pillola ta' 50 mg

28 pillola ta' 200 mg

Provvista ta' 28 jum għal **doża 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 MEDIĊINALI 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 MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP



**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

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

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

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Piqray 50 mg + 200 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**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 FIIH PILLOLI TA' 50 MG U 200 MG (B'KAXXA BLU)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

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' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita

Pakkett multiplu:

84 (3x28) pillola ta' 50 mg

84 (3x28) pillola ta' 200 mg

Provvista ta' 3x 28 jum għal **doża 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 MEDIĊINALI 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 MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

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

**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 ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Piqray 50 mg + 200 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**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 FIIH PILLOLI TA' 50 MG U 200 MG (MINGHAJR KAXXA BLU)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

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' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija 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 MEDIĊINALI 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 MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**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 ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**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 MEDIĊINALI**

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  
Ħam  
Ġim  
Sib  
Ħad

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

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

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

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

### **Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu 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-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarji, kellew lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

### **F'dan il-fuljett**

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

### **1. X'inhu Piqray u għalxiex jintuża**

#### **X'inhu Piqray**

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

#### **Għalxiex jintuża Piqray**

Piqray jintuża għat-trattament ta' nisa wara l-menopawża, u rġiel, b'tip ta' kanċer tas-sider imsejjah kanċer tas-sider tar-riċettur tal-ormoni avanzat (HR) pożittiv, riċettur 2 tal-fattur tat-tkabbir epidermali tal-bniedem (HER2) negattiv. Piqray jintuża flimkien ma' fulvestrant, terapija ormonali kontra l-kanċer, f'pazjenti li l-kanċer tagħhom ma rrispondiex għal trattamenti ormonali oħrajn u li għandhom ċerti tibdiliet (mutazzjonijiet) fil-gene msejjah PIK3CA.

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

#### **Kif jaħdem Piqray**

Piqray jaħdem billi jimblokka l-effetti tal-enzimi msejha phosphatidylinositol-3-kinases (PI3K). Dawn l-enzimi jgħinu li-ċelloli tal-kanċer biex jikbru u jimmultiplikaw. Billi jimblokka l-azzjoni tagħhom, Piqray jista' jnaqqas it-tkabbir u l-firxa tal-kanċer u jgħin biex jinqerdu ċ-ċelluli tal-kanċer.

Jekk għandek xi mistoqsija dwar kif jaħdem Piqray jew għaliex din il-mediċina għet ordnata għalik, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.



## 2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu 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 ċert.

### Tihux Piqray:

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

### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Piqray.

Jekk kwalunkwe waħda minn dawn li ġejjin tghodd għalik qabel ma tiehu Piqray, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek:

- jekk għandek jew qatt kellek livelli għoljin ta' zokkor fid-demem tiegħek jew id-dijabete (jew sinjali ta' zieda fil-livelli ta' zokkor, bħal għatx żejjed u ħalq xott, bżonn li tghaddi l-awrina aktar spiss mis-soltu, tipproduci ammonti akbar ta' awrina mis-soltu, gheja, nawsja, aptit akbar b'telf tal-piż).
- jekk qatt kellek is-sindrome ta' Stevens-Johnson (SJS), eritema multiforme (EM), reazzjoni medika b'eosinofilija u sintomi sistemici (DRESS) jew nekroliżi epidermali tossika (TEN; sintomi possibbli jinkludu ħmura fil-ġilda, nefha fix-xufftejn, fl-għajnejn jew fil-ħalq, tqaxxir tal-ġilda, b'deni u b'raxx jew mingħajrom).
- jekk għandek mard sever tal-għadam li jaffettwa x-xedaq (osteonekrozi tax-xedaq, ONJ).

Jekk kwalunkwe waħda minn dawn li ġejjin tghodd għalik matul it-trattament b'Piqray, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek minnufih:

- Raxx, ħakk, horriqija, qtugħ ta' nifs, diffikultà biex tiehu nifs, tharhir, sogħla, thossok sturdut, sturdament, bidliet f'kemm thossok f'sensik, pressjoni baxxa tad-demem, ħmura tal-ġilda, nefha tal-wiċċ jew il-grizmejn, kulur jagħti fil-blu fix-xufftejn, l-ilsien jew il-ġilda (sinjali possibbli ta' reazzjonijiet allergici severi).
- Problemi godda jew li qed jinbidlu biex tiehu n-nifs bħal diffikultà jew ugiġh biex tiehu n-nifs, sogħla, nifs mgħaġġel, kulur jagħti fil-blu fix-xufftejn, l-ilsien jew il-ġilda, sulluzzu (sinjali possibbli ta' pulmonite jew pneumonja mhux infettiva).
- Zieda fl-għatx u ħalq xott, tghaddi l-awrina aktar mis-soltu, gheja, zieda fl-aptit b'telf ta' piż, konfużjoni, dardir, rimettar, nifs riha ta' frott, diffikultà biex jittiehed in-nifs u ġilda xotta jew ħamranija, li jistgħu jkunu sinjali ta' zieda fil-livelli ta' zokkor fid-demem (iperġligemija) u l-kumplikazzjonijiet tagħha.
- Raxx, ħmura tal-ġilda, nefha fix-xufftejn, fl-għajnejn jew fil-ħalq, tqaxxir tal-ġilda, xi drabi b'deni (sinjali possibbli ta' waħda mill-kundizzjonijiet tal-ġilda li ġejjin: sindrome ta' Stevens-Johnson (SJS), eritema multiforme (EM), reazzjoni medika b'eosinofilija u sintomi sistemici (DRESS) jew nekroliżi epidermali tossika (TEN)).
- Sintomi godda jew li marru għall-agħar li jaffettwaw lil ħalqek (bħalma huma snien jiċċaqalqu, ugiġh jew nefha, infafet fil-ħalq li ma jfiqqux, jew tisfija).
- Djarrea gravi jew ugiġh gravi fiż-żaqq jew ippurgar bil-mukus jew bid-demem, li jistgħu jkunu sinjali ta' infjammazzjoni tal-imsaren tiegħek (kolite).

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

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

It-tabib tiegħek se jwettaq testijiet tad-demem qabel u b'mod regolari matul it-trattament b'Piqray biex jimmonitorja l-livell ta' zokkor fid-demem tiegħek. Abbażi tar-riżultati, it-tabib tiegħek se jiehu kwalunkwe azzjoni meħtieġa, bħal li jordnalek medicina biex tnaqqas il-livelli ta' zokkor fid-demem. Jekk ikun meħtieġ, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jwaqqaf temporanjament it-trattament b'Piqray jew inaqqas id-doża tiegħek ta' Piqray biex iz-zokkor fid-demem 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-demmm 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-demmm. It-trattament b'Piqray jista' jinbeda biss jekk it-testijiet juru li għandek l-livelli t-tajba ta' zokkor fid-demmm tiegħek. Dan minhabba li Piqray jista' jgħolli z-zokkor fid-dejjem tiegħek (iperglicemija), li tista' tkun serja u teħtieġ trattament. Testijiet regolari biss tad-demmm waqt sawm jistgħu juru lit-tabib jekk intix qed tiżviluppa iperglicemija.
- It-tabib tiegħek se jgħidlek eżattament meta u fejn tittestja l-livell taz-zokkor fid-demmm tiegħek. Dan se jkun meħtieġ aktar ta' spiss fl-ewwel 4 ġimgħat ta' trattament u b'mod speċjali fl-ewwel ġimgħatejn ta' trattament b'Piqray. Wara dan, se jkunu meħtieġa testijiet tad-demmm tal-inqas darba fix-xahar, skont il-livelli tiegħek ta' zokkor fid-demmm.

### **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-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, hađt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċina oħra. Dan jinkludi b'mod partikolari:

- eltrombopag, mediċina użata biex tittratta għadd baxx ta' plejtlits
- mediċini użati għat-trattament tal-kanċer tas-sider (bħal lapatinib, ribociclib)
- everolimus, apalutamide, enzalutamide u mitotane, mediċini użati għat-trattament ta' ċerti tipi ta' kanċers
- pantoprazole, mediċina użata għat-trattament ta' hruq ta' stonku u biex jitnaqqas l-ammont ta' aċidu prodott fl-istonku tiegħek
- midazolam, mediċina użata għas-sedazzjoni jew id-disturbi fl-irqad
- rifampicin, mediċina biex tittratta t-tuberkulożi u xi infezzjonijiet oħrajn serji
- carbamazepine u phenytoin, mediċini użati għat-trattament ta' aċċessjonijiet jew konvulzjoni
- St. John's Wort, prodott mill-hxejjex użat għat-trattament tad-depressjoni u kondizzjonijiet oħra
- encorafenib, mediċina użata għat-trattament ta' ċertu tip ta' kanċer tal-ġilda
- warfarin, mediċina użata biex titnaqqas l-abbiltà tad-demmm biex jagħqqad

Staqsì lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk m'intix ċert jekk il-mediċina tiegħek hijiex waħda mill-mediċini mniżżla hawn fuq.

### **Tqala, treddiġ u fertilità**

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

Jekk inti mara li tista' tinqabad tqala, it-tabib tiegħek se jelimina l-possibbiltà li tista' tkun tqala qabel jibdielek 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 għal tal-inqas ġimgħa wara li jitwaqqaf Piqray. Staqsì lit-tabib tiegħek dwar metodi xierqa. Jekk taħseb li tista' tkun tqala wara li tibda t-trattament b'Piqray, għid lit-tabib tiegħek immedjatement.

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

### **Sewqan u thaddim tal-magni**

It-trattament b'Piqray jista' jwassal għal għeja. Għalhekk trid toqgħod attent meta ssuq jew tuża magni waqt it-trattament tiegħek b'Piqray.

### **Piqray fih is-sodium**

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

### **3. Kif għandek tieġu Piqray**

Dejjem għandek tieġu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib. Iċċekkja mat-tabib tiegħek jekk ikollok xi dubju.

#### **Kemm għandek tieġu Piqray**

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

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

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

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

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

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

#### **Meta għandek tieġu Piqray**

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

Ħu Piqrat darba kuljum, immedjatament wara l-ikel. Jekk tieġu Piqray fl-istess ħin kuljum, dan se jgħinek biex tiftakar tieġu l-medicina tiegħek.

#### **Kif għandek tieġu Piqray**

Il-pilloli ta' Piqray għandhom jinbelgħu shaħ, m'għandhomx jintmagħdu, jitgħaffġu jew jinqasmu qabel jinbelgħu. Ma għandek tibra' l-ebda pillola li hija mkissra, maqsuma jew inkella għandha xi ħsarat minhabba li jaf ma tkunx qed tieġu d-doża sħiħa.

#### **Għal kemm żmien għandek tieġu Piqray**

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

Dan huwa trattament li jieħu t-tul, u jista' jdum ix-xhur jew is-snin. 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 tieġu Piqray, tkellem mat-tabib jew l-ispizjar tiegħek.

#### **Jekk tieġu Piqray aktar milli suppost**

Persuni li ħadu wisq pilloli ta' Piqray garrbu effetti li huma effetti sekondarji magħrufin ta' Piqray, inkluż livelli għoljin ta' zokkor fid-demm, dardir, għeja u raxx. Jekk bi żball tieġu wisq pilloli, jew jekk xi ħaddieħor bi żball jieħu l-medicina tiegħek, ikkuntattja lil tabib jew lill-ispitar għal parir immedjatament. Jista' jkun meħtieġ trattament mediku.

### **Jekk tinsa tiehu Piqray**

Jekk tinsa tiehu doża ta' Piqray, tista' tehodha xorta waħda, immedjatament wara l-ikel, sa 9 sigħat wara l-ħin li suppost ħadtha fih. Jekk tiftakar biss aktar minn 9 sigħat wara li suppost ħadtha, aqbez id-doża għal dak il-jum. L-għada, hu d-doża tas-soltu tiegħek. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal dik li tkun qbiżt.

### **Jekk tieqaf tiehu Piqray**

Jekk twaqqaf it-trattament tiegħek b'Piqray, dan jista' jikkawza biex il-kundizzjoni tiegħek taggrava. Tiqafx tiehu 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-ispizjar tiegħek.

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

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

### **Xi effetti sekondarji jistgħu jkunu serji**

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

**Komuni ħafna:** *jistgħu jaffettwaw lil aktar minn persuna 1 minn kull 10*

- Ikkollok ħafna għatx, tgħaddi aktar awrina mis-soltu jew tgħaddi ammonti akbar ta' awrina mis-soltu, żieda fl-aptit b'telf ta' piż (sintomi possibbli ta' livelli għoljin ta' zokkor fid-demm, imsejha wkoll iperglicemija)
- Deni, sogħla, imnieher iqattar, glandoli tal-limfa mkabbra, uġiġħ fil-ġogi, raxx, għaraq billejl, telf ta' piż (sintomi possibbli ta' livell baxx ta' limfociti, tip ta' ċelloli bojod tad-demm)

**Komuni:** *jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni*

- Raxx, ħakk, horriqija, qtugħ ta' nifs, diffikultà biex tiehu nifs, tharhir, sogħla, thossok sturdut, sturdament, thossok inqas f'sensik, pressjoni baxxa tad-demm, ħmura tal-ġilda, nefha tal-wieċ u/jew il-grizmejn, kulur jagħti fil-blu fix-xufftejn, l-ilsien jew il-ġilda (sinjali possibbli ta' reazzjonijiet allergiċi severi)
- Problemi biex tiehu n-nifs inkluz diffikultà jew uġiġħ biex tiehu 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-għajnejn, għeja, konfużjoni, nawsja, aċċessjonijiet, uġiġħ fis-sider (sintomi possibbli ta' insuffiċjenza akuta tal-kliewi)
- Uġiġħ, nefha jew tnefnim fix-xedaq, thoss ix-xedaq tqil jew qisu se taqgħalek xi sinna (sintomi possibbli ta' osteonekrozi tax-xedaq)
- Raxx, ħmura tal-ġilda, nefha tax-xufftejn, l-għajnejn jew il-ħalq, tqaxxir tal-ġilda (sintomi possibbli ta' eritema multiforme)

**Mhux komuni:** *jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna*

- Diffikultà biex tiehu nifs, uġiġħ ta' ras, dardir, rimettar (sintomi possibbli ta' kundizzjoni msejha ketoacidozi li tinvolvi livell għoli ta' aċidi fid-demm)
- Uġiġħ severi fil-parti ta' fuq tal-istonku (sintomi possibbli ta' pankreatite)
- Raxx, ġilda ħamra, nefha fix-xufftejn, l-għajnejn jew il-ħalq, tqaxxir tal-ġilda, deni (sintomi possibbli tas-sindrome ta' Stevens-Johnson)

**Mhux maghruf:** ma tistax tinghata stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli

- Dijarrea, zieda fid-drabi ta' ippurgar mis-soltu, demm mal-ippurgar jew ippurgar ta' lewn aktar skur, uġiġh fiż-żona ta' madwar żaqkek (sintomi possibbli ta' kolite, infjammazzjoni tal-imsaren)
- Konfużjoni, ħalq xott, ġilda xotta jew ħamranija, dardir, rimettar, għeja, bżonn li tgħaddi l-awrina ta' spiss, għatx (sintomi possibbli tas-sindrome iperglicemika-iperosmolari mhux ketotika (HHNKS))
- Nefha f'wiċċek jew fi grizmejk u jkollok diffikultà biex tieġu n-nifs (sintomi possibbli ta' anġjoedema, tip ta' reazzjoni allergika gravi)
- Raxx, deni (sintomi possibbli ta' raxx minħabba eosinofilija u sintomi sistemici (DRESS))

### **Effetti sekondarji possibbli oħrajn**

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

### **Komuni hafna:**

- Uġiġh 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 ħomor tad-demm)
- Fsada jew tbenġil spontanju (sinjali ta' livell baxx ta' tromboċiti, imsejġha wkoll plejtlits, fid-demm)
- Nuqqas ta' aptit
- Uġiġh ta' ras
- Toghma stramba fil-ħalq (disġewżja)
- Dijarrea
- Dardir
- Rimettar
- Feriti fil-ħalq jew ulċeri b'infjammazzjoni tal-ħanek (stomatite)
- Uġiġh fl-addome
- Taqlib tal-istonku, indigestjoni (dispepsja)
- Raxx
- Telf ta' xagħar jew xagħar jehfief (alopecija)
- Ħakk (prurite)
- Ġilda xotta
- Għeja
- Uġiġh, ħmura u nefha tal-passaġġi tan-nifs jew tal-pajp tal-ikel jew mukoża ġenitali (infjammazzjoni tal-mukoża)
- Nefha fl-idejn, l-għekiesi jew is-saqajn (edema periferali)
- Deni (piressija)
- Mukoża niexfa
- Tnaqqis fil-piż
- Tnaqqis fil-livell ta' kalċju fid-demm, li xi drabi jista' jwassal għal bugħawwieġ (ipokalcimija)
- Tnaqqis fil-livell ta' potassju fid-demm, assoċjat ma' dgħjufija fil-muskoli, spażmi fil-muskoli u/jew ritmu anormali tal-qalb (ipokalemija)

**Komuni:**

- Deidratazzjoni
- Problemi biex torqod (insomnja)
- Għajnejn xotti
- Vista m'cajpra
- Uġiġh ta' ras, sturdament (sintomi possibbli ta' pressjoni għolja tad-demmm)
- Nefha f' dirgħajk jew f' sieqek kollha jew f' parti minnha (inklużi s-swaba'), tħossok tqil, moviment ristrett, skumdità, ġilda ħoxna u infezzjonijiet rikorrenti (sintomi possibbli ta' limfoedema)
- Uġiġh fis-snien
- Fsada, ħanek sensitivi jew imkabbra (sinjali ta' infjammazzjoni tal-ħanek)
- Xufftejn maqsuma (kejlite)
- Uġiġh fil-ħanek
- Eritema
- Infjammazzjoni tal-ġilda b'raxx (dermatite)
- Ħmura u/jew nefha u possibbilment tqaxxir fil-pali tal-idejn u l-qiegħ tas-saqajn, li jistgħu jkunu akkumpanjati minn sensazzjoni ta' tmemnin u ta' ħruq (sinjali ta' sindrome tal-idejn u s-saqajn)
- Spażmi fil-muskoli
- Uġiġh fil-muskoli (mijalgija)
- Nefha ġeneralizzata (edema)

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

**Komuni hafna:**

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

**Komuni**

- Livell għoli ta' emoglobina glikosilata fid-demmm (indikatur tal-livell ta' zokkor fid-demmm matul l-aħħar 8 ġimgħat sa 12-il ġimgħa)

**Rappurtar tal-effetti sekondarji**

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

**5. Kif taħzen Piqray**

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

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

Din il-medicina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

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

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx 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 miksija b'rita ta' Piqray 50 mg fiha 50 mg ta' alpelisib.
- Kull pillola miksija b'rita ta' Piqray 150 mg fiha 150 mg ta' alpelisib.
- Kull pillola miksija b'rita ta' Piqray 200 mg fiha 200 mg ta' alpelisib.
- Is-sustanzi l-oħra huma:
  - Qalba tal-pillola: cellulose microcrystalline, mannitol, sodium starch glycolate, 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 miksijin b'rita huma pilloli roża ċar, tondi, ittrimbrati b'“L7” fuq naħa waħda u “NVR” fuq in-naħa l-oħra. Dijametru bejn wieħed u ieħor: 7.2 mm.

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

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

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

- Pakketti li fihom 50 mg u 200 mg pilloli miksijin b'rita (għal pazjenti fuq doża ta' kuljum ta' 250 mg):
  - Pakketti li fihom provvista għal 14-il jum: 28 pillola miksija b'rita (14 ta' 50 mg u 14 ta' 200 mg).
  - Pakketti li fihom provvista għal 28 jum: 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).
- Pakketti li fihom 150 mg pilloli miksijin b'rita (għal pazjenti fuq doża ta' kuljum ta' 300 mg)
  - Pakketti li fihom provvista għal 14-il jum: 28 pillola miksijin b'rita.
  - Pakketti li fihom provvista għal 28 jum: 56 pillola miksijin b'rita.
  - Pakketti multipli li fihom 168 (3x 56) pillola miksijin b'rita.
- Pakketti li fihom 200 mg pilloli miksijin b'rita (għal pazjenti fuq doża ta' kuljum ta' 200 mg)
  - Pakketti li fihom provvista għal 14-il jum: 14-il pillola miksijin b'rita.
  - Pakketti li fihom provvista għal 28 jum: 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.

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq**

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

**Manifattur**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 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-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел: +359 2 489 98 28

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Ελλάδα**

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

**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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

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

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu/>