

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Piqray 50 mg filmdrasjerte tabletter
Piqray 150 mg filmdrasjerte tabletter
Piqray 200 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Piqray 50 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg alpelisib.

Piqray 150 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg alpelisib.

Piqray 200 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg alpelisib.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Piqray 50 mg filmdrasjerte tabletter

Lyserosa, rund, buet filmdrasjert tablett med skrå kanter, merket med "L7" på den ene siden og "NVR" på den andre siden. Omtrentlig diameter: 7,2 mm.

Piqray 150 mg filmdrasjerte tabletter

Blekt rød, oval, buet filmdrasjert tablett med skrå kanter, merket med "UL7" på den ene siden og "NVR" på den andre siden. Omtrentlig størrelse: 14,2 mm (lengde); 5,7 mm (bredde).

Piqray 200 mg filmdrasjerte tabletter

Lyserød, oval, buet filmdrasjert tablett med skrå kanter, merket med "YL7" på den ene siden og "NVR" på den andre siden. Omtrentlig størrelse: 16,2 mm (lengde); 6,5 mm (bredde).

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Piqray er indisert i kombinasjon med fulvestrant til behandling av postmenopausale kvinner, samt menn, med hormonreseptor (HR)-positiv, human epidermal vekstfaktorreseptor 2 (HER2)-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft med en PIK3CA-mutasjon etter sykdomsprogresjon etter endokrin behandling som monoterapi (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Piqray skal initieres av lege med erfaring i bruk av legemidler til behandling av kreftpasienter.

Utvelgelsen av pasienter med HR-positiv, HER2-negativ avansert brystkreft for behandling med Piqray skal baseres på forekomsten av PIK3CA-mutasjon i tumor- eller plasmaprøver ved bruk av en validert testmetode. Hvis mutasjonen ikke blir funnet i plasmaprøven, skal tumorvev testes hvis det er tilgjengelig.

Dosering

Anbefalt dose er 300 mg alpelisib (2 x 150 mg filmdrasjerte tablett) én gang daglig som kontinuerlig behandling. Piqray skal tas umiddelbart etter mat, til omtrent samme tid hver dag (se pkt. 5.2). Maksimal anbefalt daglig dose Piqray er 300 mg.

Dersom en dose med Piqray glemmes, kan den tas umiddelbart etter mat og innen 9 timer etter vanlig tid for administrasjon. Etter mer enn 9 timer skal den glemte dosen utelates den dagen. Neste dag skal Piqray tas til vanlig tid. Hvis pasienten kaster opp etter å ha tatt dosen med Piqray, skal pasienten ikke ta en ekstra dose samme dag og skal fortsette med vanlig doseringsplan til vanlig tid neste dag.

Piqray skal gis sammen med fulvestrant. Anbefalt dose fulvestrant er 500 mg administrert intramuskulært på dag 1, 15 og 29 og deretter én gang i måneden. Se fullstendig produktinformasjon for fulvestrant.

Behandling bør pågå så lenge man ser en klinisk nytte eller til det oppstår uakseptabel toksisitet. Dosejustering kan være nødvendig for å forbedre tolerabiliteten.

Dosejustering

Håndtering av alvorlige eller ikke-tolererbare bivirkninger kan nødvendiggjøre midlertidig doseavbrudd, -reduksjon og/eller seponering av behandlingen med Piqray. Dersom dosereduksjon er nødvendig, er retningslinjene for dosereduksjon grunnet bivirkninger listet opp i tabell 1. Det anbefales maksimalt 2 dosereduksjoner, deretter bør pasienten avslutte behandlingen med Piqray permanent. Dosereduksjonen skal baseres på den alvorligste forutgående toksisiteten.

Tabell 1 Retningslinjer for anbefalt dosereduksjon av Piqray grunnet bivirkninger¹

Dosenivå av Piqray	Dose og tidsplan	Antall og tablettstyrke
Startdose	300 mg/dag kontinuerlig	2 x 150 mg tablett
Første dosereduksjon	250 mg/dag kontinuerlig	1 x 200 mg tablett og 1 x 50 mg tablett
Andre dosereduksjon	200 mg/dag kontinuerlig	1 x 200 mg tablett

¹ Bare 1 dosereduksjon er tillatt for pankreatitt.

Tabellene 2-5 oppsummerer anbefalingene for doseavbrudd, -reduksjon eller seponering av behandlingen med Piqray ved håndtering av spesifikke bivirkninger. Den kliniske vurderingen til behandlende lege, inkludert bekreftelse av laboratorieverdier hvis det anses nødvendig, skal veilede håndteringen av hver enkelt pasient basert på den individuelle nytte-/risikovurderingen av behandlingen med Piqray.

Hyperglykemi

Konsultasjon med helsepersonell med erfaring innen behandling av hyperglykemi bør alltid vurderes, og anbefales for pasienter som er prediabetiske eller som har fastende glukose (FG) > 13,9 mmol/l (> 250 mg/dl), kroppsmasseindeks (BMI) ≥ 30 eller alder ≥ 75 år.

Konsultasjon med en diabetesspesialist eller helsepersonell med erfaring innen behandling av hyperglykemi, bør alltid gjennomføres for pasienter med diabetes.

Tabell 2 Dosejustering og håndtering ved hyperglykemi

Fastende glukose (FG)-verdier¹	Anbefaling
Dosejustering og -håndtering bør bare baseres på fastende glukoseverdier (plasma/blod).	
> ULN-8,9 mmol/l (> ULN-160 mg/dl)	Ingen dosejustering er nødvendig for Piqray. Initier eller intensiver oral antidiabetisk behandling ² .
> 8,9-13,9 mmol/l (> 160-250 mg/dl)	Ingen dosejustering er nødvendig for Piqray. Initier eller intensiver oral antidiabetisk behandling ² . Hvis ikke FG reduseres til $\leq 8,9$ mmol/l (≤ 160 mg/dl) innen 21 dager med egnet oral antidiabetisk behandling ^{2,3} , reduser Piqray-dosen med 1 dosenivå og følg de spesifikke anbefalingene for FG-verdien.
> 13,9-27,8 mmol/l (> 250-500 mg/dl)	Avbryt behandlingen med Piqray. Initier eller intensiver oral antidiabetisk behandling ² og vurder ytterligere antidiabetiske legemidler som insulin ³ i 1-2 dager inntil hyperglykemien opphører, som klinisk indisert. Administrer intravenøs hydrering og vurder egnet behandling (f.eks. intervensjon for elektrolytt- / ketoacidose- / hyperosmolare forstyrrelser). Hvis FG reduseres til $\leq 8,9$ mmol/l (≤ 160 mg/dl) innen 3 til 5 dager med egnet antidiabetisk behandling, gjenoppta behandlingen med Piqray ved neste lavere dosenivå. Hvis FG ikke reduseres til $\leq 8,9$ mmol/l (≤ 160 mg/dl) innen 3 til 5 dager med egnet antidiabetisk behandling, anbefales det å konsultere helsepersonell med ekspertise innen behandling av hyperglykemi. Hvis FG ikke reduseres til $\leq 8,9$ mmol/l (≤ 160 mg/dl) innen 21 dager med egnet antidiabetisk behandling ^{2,3} , seponer behandlingen med Piqray permanent.
> 27,8 mmol/l (> 500 mg/dl)	Avbryt behandlingen med Piqray. Initier eller intensiver egnet antidiabetisk behandling ^{2,3} (administrer væske intravenøst og vurder egnet behandling [f.eks. intervensjon for elektrolytt- / ketoacidose- / hyperosmolare forstyrrelser]), gjenta kontroll innen 24 timer og som klinisk indisert. Hvis FG reduseres til $\leq 27,8$ mmol/l (≤ 500 mg/dl), følg de spesifikke anbefalingene for FG-verdier $< 27,8$ mmol/l (< 500 mg/dl). Hvis FG bekreftes som $> 27,8$ mmol/l (> 500 mg/dl) etter 24 timer, seponer behandlingen med Piqray permanent.
¹	Fastende glukosenivåer gjenspeiler alvorlighetsgraden av hyperglykemi i henhold til CTCAE versjon 4.03 CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events.
²	Egnede antidiabetika, slik som metformin, SGLT2-inhibitorer eller legemidler som øker insulinfølsomheten (f.eks. tiazolidindioner eller dipeptidyl peptidase-4-inhibitorer), skal initieres og gjeldende preparatomtaler skal konsulteres for anbefaling om dosering og dosetitrering, inkludert lokale retningslinjer for diabetesbehandling. Metformin ble anbefalt i den kliniske fase III-studien med følgende veiledning: Startdose 500 mg metformin én gang daglig. Basert på tolerabilitet kan metformindosen økes til 500 mg to ganger daglig, fulgt av 500 mg med frokost og 1 000 mg til kveldsmat, fulgt av en videre økning til 1 000 mg to ganger daglig hvis nødvendig (se pkt. 4.4).
³	Som anbefalt i den kliniske fase III-studien kan insulin brukes i 1-2 dager inntil hyperglykemien opphører. Siden alpelisib har kort halveringstid og glukosenivået forventes å normaliseres når behandling med Piqray avbrytes, kan dette imidlertid være unødvendig i de fleste tilfellene av alpelisibindusert hyperglykemi.

Diabetes og prediabetes status, BMI ≥ 30 og alder ≥ 75 år ved baseline er funnet å være risikofaktorer for hyperglykemi hos pasienter behandlet med alpelisib. Disse risikofaktorene var tilstede hos 74,7 % av pasienter med alle grader av hyperglykemi og hos 86,2 % av pasienter med grad 3 eller 4 hyperglykemi (se pkt. 4.4).

Utslett

Det kan vurderes om antihistaminer bør gis oralt som profylakse ved oppstart av behandlingen med Piqray. Antihistaminer anbefales til symptomhåndtering ved utslett.

Ved første tegn på utslett bør topikal kortikosteroidbehandling startes, og systemiske kortikosteroider bør vurderes ved moderat til alvorlig utslett. Basert på hvor alvorlig utslettet er, kan det være nødvendig med doseavbrudd, -reduksjon eller seponering av behandlingen med Piqray som beskrevet i tabell 3 (se pkt. 4.8).

Tabell 3 Dosejustering og håndtering av utslett

Grad¹	Anbefaling
Alle grader	Konsultasjon med dermatolog bør alltid vurderes.
Grad 1 (< 10 % kroppsoverflate med aktiv hudtoksisitet)	Ingen dosejustering er nødvendig for Piqray. Initier topikal kortikosteroidbehandling. Vurder å legge til oral antihistaminbehandling for symptomhåndtering. Dersom aktivt utslett ikke bedres innen 28 dager med egnet behandling, legg til lavdose systemisk kortikosteroid.
Grad 2 (10-30 % kroppsoverflate med aktiv hudtoksisitet)	Ingen dosejustering er nødvendig for Piqray. Initier eller intensiver topikal kortikosteroid- og oral antihistaminbehandling. Vurder lavdose systemisk kortikosteroidbehandling. Dersom utslettet bedres til grad ≤ 1 innen 10 dager, kan systemisk kortikosteroid seponeres.
Grad 3 (f.eks. alvorlig utslett som ikke responderer på medisinsk behandling) (> 30 % kroppsoverflate med aktiv hudtoksisitet)	Avbryt behandling med Piqray inntil utslettet bedres til grad ≤ 1 . Initier eller intensiver topikal/systemisk kortikosteroid- og antihistaminbehandling. Straks utslettet bedres til grad ≤ 1 , gjenoppta behandlingen med Piqray på ett lavere dosenivå.
Grad 4 (f.eks. alvorlig bulløs, blæredannende eller eksfoliativ hudlidelse) (enhver % kroppsoverflate assosiert med utbredt superinfeksjon hvor behandling med antibiotika intravenøst er indisert, livstruende konsekvenser)	Seponer Piqray permanent.
¹ Gradering i henhold til CTCAE versjon 5.0	

Tabell 4 Dosejustering og håndtering av diaré eller kolitt

Grad¹	Anbefaling
Grad 1	Ingen dosejustering er nødvendig for Piqray. Initier egnet medisinsk behandling og monitorer som klinisk indisert.
Grad 2 ²	Avbryt behandlingen med Piqray. Initier eller intensiver egnet medisinsk behandling og monitorer som klinisk indisert. Dersom diaréen eller kolitten bedres til grad ≤ 1 , gjenoppta behandlingen med Piqray på samme dosenivå. Ved tilbakevendende diaré eller kolitt grad ≥ 2 , avbryt behandlingen med Piqray inntil bedring til grad ≤ 1 og gjenoppta behandling med Piqray ved neste lavere dosenivå.
Grad 3 ^{2,3}	Avbryt behandling med Piqray. Initier eller intensiver egnet medisinsk behandling og monitorer som klinisk indisert. Dersom diaréen eller kolitten bedres til grad ≤ 1 , gjenoppta behandlingen med Piqray ved neste lavere dosenivå.
Grad 4 ^{2,3}	Seponer Piqray permanent.
¹	Gradering i henhold til CTCAE versjon 5.0.
²	Ved grad ≥ 2 , vurder tilleggsbehandling, som steroider.
³	I tillegg skal pasientene behandles i henhold til nasjonale retningslinjer, inkludert monitorering av elektrolytter, administrering av antiemetika og legemidler mot diaré og/eller væskeerstatning og elektrolytttillegg, når klinisk indisert.

Andre toksisiteter

Tabell 5 Dosejustering og håndtering av andre toksisiteter (unntatt hyperglykemi, utslett og diaré eller kolitt)

Grad¹	Anbefaling
Grad 1 eller 2	Ingen dosejustering er nødvendig for Piqray. Initier egnet medisinsk behandling og monitorer som klinisk indisert ^{2,3} .
Grad 3	Avbryt behandlingen med Piqray inntil bedring til grad ≤ 1 , gjenoppta behandlingen med Piqray på ett dosenivå lavere ² .
Grad 4	Seponer Piqray permanent ³ .
¹	Gradering i henhold til CTCAE versjon 5.0
²	Ved grad 2 og 3 pankreatitt, avbryt behandlingen med Piqray inntil bedring til grad ≤ 1 og gjenoppta på ett dosenivå lavere. Bare én dosereduksjon er tillatt. Hvis toksisiteten kommer tilbake, seponer behandlingen med Piqray permanent.
³	Ved grad 2 forhøyet total bilirubin, avbryt behandlingen med Piqray inntil bedring til grad ≤ 1 og gjenoppta ved samme dosenivå hvis bedringen nås på ≤ 14 dager eller gjenoppta ved neste lavere dosenivå hvis bedringen nås på > 14 dager.

Spesielle pasientgrupper

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter som er 65 år eller eldre (se pkt. 5.2). Det er begrenset mengde data hos pasienter ≥ 75 år, og spesielt hos pasienter ≥ 85 år.

Nedsatt nyrefunksjon

Basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse er ingen dosejustering nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2). Forsiktighet bør utvises hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon siden det er ingen erfaring med bruk av Piqray i denne populasjonen.

Nedsatt leverfunksjon

Basert på en studie om nedsatt leverfunksjon hos forsøkspersoner uten kreft med nedsatt leverfunksjon, er ingen dosejustering nødvendig hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (henholdsvis Child-Pugh klasse A, B eller C) (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Piqray hos barn i alderen 0 -18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Piqray er til oral bruk. Tablettene skal svelges hele. De skal ikke tygges, knuses eller deles før de svelges. Tabletter som er knuste, sprukket eller ødelagt på annen måte, skal ikke inntas.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Fulvestrant

Siden tilgjengelige data hos pasienter med tidligere behandling med fulvestrant (n = 39, studie CBYL719X2101) er begrenset, er effekten ikke fastslått for denne populasjonen (se pkt. 5.1).

Overfølsomhet (inkludert anafylaktisk reaksjon)

Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner (inkludert anafylaktisk reaksjon, anafylaktisk sjokk og angioødem), manifestert ved symptomer som omfatter, men ikke er begrenset til, dyspné, rødme, utslett, feber eller takykardi, ble rapportert hos pasienter behandlet med Piqray (se pkt. 4.8). Piqray skal seponeres permanent og ikke re-introduseres til pasienter med alvorlige overfølsomhetsreaksjoner. Hensiktsmessig behandling skal startes opp umiddelbart.

Alvorlige hudreaksjoner

Alvorlige hudreaksjoner har blitt rapportert for alpelisib. I den kliniske fase III-studien ble Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og erythema multiforme (EM) rapportert hos henholdsvis 1 (0,4 %) og 3 (1,1 %) pasienter. Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) har blitt rapportert etter markedsføring (se pkt. 4.8).

Behandling med Piqray skal ikke startes opp hos pasienter som tidligere har hatt alvorlige hudreaksjoner.

Pasienter skal informeres om tegn og symptomer på alvorlige hudreaksjoner (f.eks. forutgående feber, influensalignende symptomer, slimhinneskader eller progressivt hudutslett). Hvis tegn eller symptomer på alvorlig hudreaksjoner forekommer, skal behandlingen med Piqray avbrytes til årsaken til reaksjonen er fastslått. Det anbefales å konsultere en dermatolog.

Hvis en alvorlig hudreaksjon diagnostiseres, skal Piqray seponeres permanent. Piqray skal ikke re-introdueres til pasienter som har opplevd tidligere tilfeller av alvorlige hudreaksjoner. Hvis en alvorlig hudreaksjon ikke er fastslått, kan det være nødvendig med et avbrudd i, dosereduksjon av eller seponering av behandlingen Piqray som beskrevet i tabell 3 (se pkt. 4.2).

Hyperglykemi

Alvorlig hyperglykemi, i noen tilfeller assosiert med hyperglykemisk hyperosmolært non-ketotisk syndrom (HHNKS) eller ketoacidose, har blitt observert hos pasienter behandlet med Piqray. Enkelte tilfeller av ketoacidose med fatalt utfall har blitt rapportert etter markedsføring.

I den kliniske fase III-studien forekom hyperglykemi oftere hos pasienter med diabetes (0 av 12 pasienter [0 %] med grad 1-2, og 10 av 12 pasienter [83,3 %] med grad 3-4), som var prediabetiske (42 av 159 pasienter [26,4 %] med grad 1-2, og 77 av 159 pasienter [48,4 %] med grad 3-4), hadde BMI ≥ 30 ved screening (13 av 74 pasienter [17,6 %] med grad 1-2, og 38 av 74 pasienter [51,4 %] med grad 3-4) eller ≥ 75 år (6 av 34 pasienter [17,6 %] med grad 1-2, og 19 av 34 pasienter [55,9 %] med grad 3-4).

Siden hyperglykemi kan oppstå raskt etter at behandlingen startes opp, anbefales det at pasienten tar egenmålinger regelmessig, som klinisk indisert, de 4 første ukene og spesielt de 2 første ukene av behandlingen. En spesifikk plan for monitorering av fastende glukose er angitt i tabell 6.

I den kliniske fase III-studien økte pasienter med diabetes mellitus i anamnesen bruken av antidiabetika under behandlingen med Piqray.

Alle pasienter bør få råd om livsstilsendringer som kan redusere hyperglykemi (f.eks. kostholdsrestriksjoner og fysisk aktivitet).

Tabell 6 Anbefalt plan for monitorering av fastende glukose

	Anbefalt plan for monitorering av fastende glukose- og HbA1c-nivåer hos alle pasienter som behandles med Piqray	Anbefalt plan for monitorering av fastende glukose- og HbA1c-nivåer hos pasienter med diabetes, prediabetes, BMI \geq 30 eller alder \geq 75 år som behandles med Piqray
Ved screening, før oppstart av behandling med Piqray	Mål fastende plasmaglukose (FPG), HbA1c og optimaliser pasientens blodglukosenivå (se tabell 2).	
Etter oppstart av behandling med Piqray	Monitorer fastende glukose ved uke 1, 2, 4, 6 og 8 etter behandlingsoppstart og deretter hver måned.	
	Monitorer/selvmonitorer fastende glukose jevnlig (blod/plasma), hyppigere de 4 første ukene og spesielt de 2 første behandlingsukene, i henhold til instruksjoner fra helsepersonell*.	Monitorer/selvmonitorer fastende glukose daglig de første 2 behandlingsukene. Fortsett deretter å monitorere fastende glukose så ofte som nødvendig for å kontrollere hyperglykemi i henhold til instruksjoner fra helsepersonell*.
	HbA1c bør måles etter 4 ukers behandling og deretter hver 3. måned.	
Hvis hyperglykemi oppstår etter oppstart av behandling med Piqray	Monitorer fastende glukose jevnlig i henhold til lokale retningslinjer og minimum til fastende glukose reduseres til normalt nivå.	
	Under behandling med antidiabetika, fortsett monitorering av fastende glukose minst én gang i uken i 8 uker, etterfulgt av én gang hver 2. uke, samt monitorering av fastende glukose i henhold til instruksjoner fra helsepersonell med ekspertise innen behandling av hyperglykemi.	
* All glukosemonitorering bør foretas som vurdert av lege basert på klinisk indikasjon.		

Pasienter skal informeres om tegn og symptomer på hyperglykemi (f.eks. overdreven tørste, hyppigere vannlating eller større mengde urin enn vanlig, økt appetitt ledsaget av vekttap).

Av 190 pasienter med hyperglykemi fikk 87,4 % (166/190) antidiabetisk behandling, og 75,8 % (144/190) oppga bruk av metformin som monoterapi eller i kombinasjon med andre antidiabetika (f.eks. insulin, dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-hemmere, SGLT2-hemmere og sulfonylureaderivater).

Orale antidiabetika ble brukt hos 154 pasienter. Av de 154 pasientene, avbrøt 17 (11,0 %) pasienter studiebehandlingen som følge av hyperglykemi. Samtidig behandling med insulin ble brukt hos 54 pasienter, og av disse avbrøt 13 (24,1 %) pasienter studiebehandlingen som følge av hyperglykemi.

Av 162 pasienter med grad \geq 2 hyperglykemi, hvor 155 pasienter hadde bedring på minst 1 grad, var median tid til bedring fra første hendelse på 8 dager (95 % KI: 8 til 10 dager).

Av pasientene med forhøyet FPG som fortsatte med fulvestrantbehandling etter seponering av Piqray (n = 58), hadde 98,3 % (n = 57) FPG-nivåer som returnerte til baseline.

Sikkerheten til Piqray hos pasienter med type 1- og ukontrollert type 2-diabetes har ikke blitt fastslått siden disse pasientene ble ekskludert fra den kliniske fase III-studien. Pasienter med type 2-diabetes i anamnesen ble inkludert. Pasienter med diabetes mellitus i anamnesen, kan trenge intensivt diabetesbehandling og bør ha tett oppfølging.

Basert på alvorlighetsgraden til hyperglykemien kan det være nødvendig med doseavbrudd, -reduksjon eller seponering av behandlingen med Piqray som beskrevet i tabell 2 (se pkt. 4.2).

Pneumonitt

Pneumonitt, inkludert alvorlige tilfeller av pneumonitt/akutt interstitiell lungesykdom, har blitt rapportert hos pasienter behandlet med Piqray i kliniske studier. Pasienter bør oppfordres til umiddelbart å rapportere nye eller forverrede respiratoriske symptomer. Hos pasienter som har nye eller forverrede respiratoriske symptomer eller ved mistanke om utvikling av pneumonitt, skal behandlingen med Piqray avbrytes umiddelbart og pasienten undersøkes for pneumonitt. Diagnosen ikke-infeksiøs pneumonitt bør vurderes hos pasienter med uspesifikke respiratoriske tegn og symptomer som hypoksi, hoste, dyspné eller interstitielle infiltrater ved radiologisk undersøkelse og der infeksjøs, neoplastiske eller andre årsaker har blitt utelukket som følge av egnede undersøkelser. Piqray skal seponeres permanent hos alle pasienter hvor pneumonitt er bekreftet.

Diaré eller kolitt

Pasienter bør overvåkes for diaré og andre symptomer på kolitt, som abdominalsmerter og slim eller blod i avføringen.

Alvorlig diaré og kliniske konsekvenser, som dehydrering og akutt nyreskade, har blitt rapportert under behandling med Piqray og opphørte med egnet intervensjon. 59,5 % av pasientene (n = 169) opplevde diaré under behandling med Piqray. Grad 3 diaré forekom hos 7 % (n = 20) av pasientene, og ingen tilfeller av grad 4 ble rapportert. Blant pasienter med grad 2 eller 3 diaré (n = 76), var median tid til start 50 dager (variasjon: 1 til 954 dager).

Hos 5,6 % av pasienter var dosereduksjoner av Piqray nødvendig og 2,8 % av pasienter avbrøt behandlingen med Piqray på grunn av diaré. Av 169 pasienter som fikk diaré, trengte 64,5 % (109/169) legemidler mot diaré (f.eks. loperamid) til behandling av symptomene.

Basert på diaréens eller kolittens alvorlighetsgrad, kan det være nødvendig med doseavbrudd, -reduksjon eller seponering av behandlingen med Piqray som beskrevet i tabell 4 (se pkt. 4.2).

Pasienter bør rådes til å starte opp behandling mot diaré, øke væskeinntaket og gi beskjed til legen hvis diaré eller andre symptomer på kolitt forekommer under behandling med Piqray. Ved kolitt kan tilleggsbehandling, som steroider, vurderes som klinisk nødvendig.

Osteonekrose i kjeven

Forsiktighet bør utvises når Piqray og bisfosfonater eller hemmere av RANK-ligand (f.eks. denosumab) blir brukt enten samtidig eller sekvensielt. Behandling med Piqray bør ikke initieres hos pasienter med pågående osteonekrose i kjeven fra tidligere eller samtidig behandling med bisfosfonater/denosumab. Pasienter bør rådes til å umiddelbart rapportere alle nye eller forverrede orale symptomer (slik som tannmobilitet, smerte eller hevelse, munnsår som ikke heles, eller væsking) under behandling med Piqray.

Hos pasienter som utvikler osteonekrose i kjeven, skal standard medisinsk behandling initieres.

Symptomatisk visceral sykdom

Effekt og sikkerhet av dette legemidlet har ikke blitt undersøkt hos pasienter med symptomatisk visceral sykdom.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver filmdrasjerte tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemidler som kan øke plasmakonsentrasjonen av alpelisib

Brystkreftresistensprotein (BCRP)-hemmere

Alpelisib er et substrat for BCRP *in vitro*. BCRP er involvert i hepatobiliær eksport og intestinal sekresjon av alpelisib. Hemming av BCRP i lever og tarm under eliminasjon kan derfor føre til økt systemisk eksponering for alpelisib. Forsiktighet og monitorering av toksisitet anbefales derfor ved samtidig behandling med hemmere av BCRP (f.eks. eltrombopag, lapatinib, pantoprazol).

Legemidler som kan redusere plasmakonsentrasjonen av alpelisib

Syrereduserende legemidler

Samtidig administrering av H₂-reseptorantagonisten ranitidin med en enkelt oral dose på 300 mg alpelisib førte til en liten reduksjon i biotilgjengeligheten til alpelisib og nedsatt total eksponering for alpelisib. Ved administrering med et måltid med lavt fett- og kaloriinnhold ble AUC_{inf} gjennomsnittlig redusert med 21 % og C_{max} med 36 % med ranitidin. Gitt uten mat var effekten mer uttalt, med en 30 % nedgang i AUC_{inf} og en 51 % nedgang i C_{max} gitt sammen med ranitidin, sammenlignet med fastende tilstand uten samtidig bruk av ranitidin. En farmakokinetisk populasjonsanalyse viste ingen signifikant effekt av samtidig bruk av syre nedsettende legemidler, inkludert protonpumpehemmere, H₂-reseptorantagonister eller antacida på farmakokinetikken til alpelisib. Alpelisib kan dermed gis samtidig med syre reduserende midler, forutsatt at alpelisib tas rett etter mat (se pkt. 4.2).

CYP3A4-induktorer

Administrering av 600 mg rifampin (en sterk CYP3A4-induktor) én gang daglig i 7 dager etterfulgt av samtidig administrering med en enkelt 300 mg oral dose alpelisib på dag 8, reduserte alpelisib C_{max} med 38 % og AUC med 57 % hos friske voksne (N = 25). Samtidig administrering av rifampin 600 mg én gang daglig i 15 dager med alpelisib 300 mg én gang daglig fra dag 8 til dag 15 reduserte steady state alpelisib C_{max} med 59 % og AUC med 74 %.

Samtidig administrering med en sterk CYP3A4-induktor reduserer AUC for alpelisib, noe som kan redusere effekten av alpelisib. Samtidig administrering av alpelisib med sterke CYP3A4-induktorer (f.eks. apalutamid, karbamazepin, enzalutamid, mitotan, fenytoin, rifampin, johannesurt) skal unngås og valg av et annet samtidig legemiddel, uten eller med minimalt potensial for å inducere CYP3A4 skal vurderes.

Legemidler som kan få endret plasmakonsentrasjon av alpelisib

CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2B6-substrater

Ingen dosejustering er nødvendig ved samtidig administrering av Piqray med CYP3A4-substrater (f.eks. everolimus, midazolam), CYP2C8-substrater (f.eks. repaglinid), CYP2C9-substrater (f.eks. warfarin), CYP2C19-substrater (f.eks. omeprazol). Ingen relevante endringer i eksponeringen for CYP2B6-substrat ble observert ved samtidig administrering av Piqray, men som følge av begrensede data bør resultatene tolkes med forsiktighet (se pkt. 5.2).

En legemiddelinteraksjonsstudie med samtidig administrering av alpelisib og everolimus, et sensitivt CYP3A4-substrat, bekreftet at det ikke er noen klinisk signifikante farmakokinetiske interaksjoner (økning i AUC på 11,2 %) mellom alpelisib og CYP3A4-substrater. Det ble ikke observert noen endringer i eksponering for everolimus med alpelisibdoser i området fra 250 til 300 mg.

Samtidig administrering av CYP2C9-substrat (S-warfarin) med alpelisib hos friske frivillige økte i gjennomsnitt eksponeringen for S-warfarin med 34 % og 19 % for henholdsvis AUC_{inf} og C_{maks} sammenlignet med administrering av S-warfarin alene. Dette indikerer at alpelisib er en mild hemmer av CYP2C9.

Substanser som er substrater for transportører

In vitro-evalueringer indikerte at alpelisib (og/eller dets metabolitt BZG791) har potensial til å hemme OAT3-legemiddeltransportøraktivitet og intestinal BCRP og P-gp. Piqray bør brukes med forsiktighet i kombinasjon med sensitive substrater for disse transportørene som viser en smal terapeutisk indeks siden Piqray kan øke systemisk eksponeringen for disse substratene.

Hormonell prevensjon

Ingen kliniske studier har blitt utført for å vurdere legemiddelinteraksjonspotensialet mellom alpelisib og hormonelle prevensjonsmidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Piqray er indisert til menn og postmenopausale kvinner. Det skal ikke brukes av kvinner som er, eller kan være, gravide eller ammer (se pkt. 4.1).

Fertile kvinner/prevensjon hos menn og kvinner

Fertile kvinner bør informeres om at dyrestudier og virkningsmekanismen har vist at alpelisib kan være skadelig for fosteret i utvikling. Embryoføtale utviklingsstudier hos rotter og kaniner har vist at oralt administrert alpelisib under organogenesen induiserte embryotoksisitet, føtotoksisitet og teratogenitet (se pkt. 5.3).

Dersom kvinner i fertil alder tar Piqray, må de bruke sikker prevensjon (f.eks. dobbel barrieremetode) under behandling med Piqray og i minst 1 uke etter avsluttet behandling med Piqray.

Mannlige pasienter med kvinnelige partnere som er gravide, kan være gravide eller kan bli gravide, skal bruke kondom ved samleie under behandling med Piqray og i minst 1 uke etter avsluttet behandling med Piqray.

Se også pkt. 4.6 i produktinformasjonen for fulvestrant.

Graviditet

Piqray er ikke indisert til og skal ikke brukes av kvinner som er gravide eller som kan være gravide (se pkt. 4.1).

Det er ingen data på bruk av alpelisib hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Piqray er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Det skal undersøkes om fertile kvinner er gravide før oppstart av behandlingen med Piqray.

Amming

Det er ukjent om alpelisib blir skilt ut i morsmelk hos mennesker eller dyr.

På grunn av potentialet for alvorlige bivirkninger hos spedbarn som ammes, er det ikke anbefalt at kvinner ammer under behandlingen og i minst 1 uke etter den siste dosen med Piqray.

Fertilitet

Det finnes ingen tilgjengelige kliniske data på alpelisibs effekt på fertilitet. Basert på toksisitets- og fertilitetsstudier ved gjentatt dosering hos dyr, kan alpelisib nedsette fertiliteten til fertile menn og kvinner (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Piqray har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør informeres om at de må være forsiktige når de kjører bil eller bruker maskiner dersom de opplever fatigue eller tåkesyn under behandling (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsprofilen er basert på data fra 284 pasienter i armen som fikk Piqray pluss fulvestrant i den dobbeltblinde, placebokontrollerte fase III-studien.

De vanligste bivirkningene (rapporteringsfrekvens > 20 % i den kombinerte mutant og ikke-mutant studiepopulasjonen) var økt plasmaglukose (79,2 %), økt kreatinin (67,6 %), diaré (59,5 %), økt gammaglutamyltransferase (53,2 %), utslett (51,8 %), redusert antall lymfocytter (55,3 %), kvalme (46,8 %), økt alaninaminotransferase (44,0 %), anemi (44,0 %), fatigue (43,3 %), økt lipase (42,6 %), nedsatt appetitt (35,9 %), stomatitt (30,3 %), oppkast (28,5 %), vektnedgang (27,8 %), hypokalsemi (27,8 %), redusert plasmaglukose (26,8 %), forlenget aktivert partiell tromboplastintid (aPTT) (22,2 %) og alopeci (20,4 %).

De vanligste bivirkningene av grad 3 eller 4 (rapporteringsfrekvens \geq 2 %) var økt plasmaglukose (39,1 %), utslett (19,4 %), økt gammaglutamyltransferase (12,0 %), redusert antall lymfocytter (9,2 %), diaré (7,0 %), økt lipase (7,0 %), hypokalemi (6,3 %), fatigue (5,6 %), vektnedgang (5,3 %), anemi (4,9 %), hypertensjon (4,6 %), økt alaninaminotransferase (4,2 %), kvalme (2,8 %), økt kreatinin (2,8 %), stomatitt (2,5 %), hypokalsemi (2,1 %) og slimhinneinflammasjon (2,1 %).

De vanligste bivirkningene som førte til seponering av behandlingen, var hyperglykemi (6,3 %), utslett (4,2 %), diaré (2,8 %) og fatigue (2,5 %).

Bivirkningstabell

Bivirkningene fra den kliniske fase III-studien og etter markedsføring (tabell 7) er angitt etter MedDRAs organklasser. Innenfor hver organklasse er bivirkningene rangert etter frekvens med den vanligste frekvensen først. Innenfor hver frekvensgruppe angis bivirkningene etter synkende alvorlighetsgrad. I tillegg er følgende konvensjon brukt for klassifisering av frekvens: svært vanlige (\geq 1/10); vanlige (\geq 1/100 til $<$ 1/10); mindre vanlige (\geq 1/1 000 til $<$ 1/100); sjeldne (\geq 1/10 000 til $<$ 1/1 000); svært sjeldne ($<$ 1/10 000); ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 7 Bivirkninger observert i den kliniske fase III-studien og etter markedsføring

Bivirkninger	Alle grader (%)		Grad 3 eller 4 (%)
Infeksiøse og parasittære sykdommer			
Urinveisinfeksjon ¹	Svært vanlige	29 (10,2)	2 (0,7)*
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			
Anemi	Svært vanlige	125 (44,0)	14 (4,9)*
Redusert antall lymfocytter	Svært vanlige	157 (55,3)	26 (9,2)
Redusert antall blodplater	Svært vanlige	43 (15,1)	4 (1,4)*
Forstyrrelser i immunsystemet			
Overfølsomhet ²	Vanlige	11 (3,9)	2 (0,7)*
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			
Økning i plasmaglukose	Svært vanlige	225 (79,2)	111 (39,1)
Reduksjon i plasmaglukose	Svært vanlige	76 (26,8)	1 (0,4)
Nedsatt appetitt	Svært vanlige	102 (35,9)	2 (0,7)*
Hypokalemi	Svært vanlige	42 (14,8)	18 (6,3)
Hypokalsemi	Svært vanlige	79 (27,8)	6 (2,1)
Reduksjon i magnesium	Svært vanlige	34 (12,0)	1 (0,4)
Dehydrering	Vanlige	10 (3,5)	1 (0,4)*
Ketoacidose ³	Mindre vanlige	2 (0,7)	2 (0,7)
Hyperglykemisk hyperosmolært non-ketotisk syndrom (HHNKS) [#]	Ikke kjent	Ikke kjent	Ikke kjent
Psykiatriske lidelser			
Insomni	Vanlige	22 (7,7)	
Nevrologiske sykdommer			
Hodepine	Svært vanlige	55 (19,4)	2 (0,7)*
Dysgeusi ⁴	Svært vanlige	44 (15,5)	1 (0,4)*
Øyesykdommer			
Tåkesyn	Vanlige	15 (5,3)	1 (0,4)*
Tørre øyne	Vanlige	10 (3,5)	
Karsykdommer			
Hypertensjon	Vanlige	27 (9,5)	13 (4,6)
Lymfødem	Vanlige	16 (5,6)	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			
Pneumonitt ⁵	Vanlige	5 (1,8)	1 (0,4)*
Gastrointestinale sykdommer			
Diaré	Svært vanlige	169 (59,5)	20 (7,0)*
Kvalme	Svært vanlige	133 (46,8)	8 (2,8)*
Stomatitt ⁶	Svært vanlige	86 (30,3)	7 (2,5)*
Oppkast	Svært vanlige	81 (28,5)	2 (0,7)*
Abdominalmerter	Svært vanlige	50 (17,6)	4 (1,4)*
Dyspepsi	Svært vanlige	33 (11,6)	
Tannverk	Vanlige	13 (4,6)	1 (0,4)*
Gingivitt	Vanlige	11 (3,9)	1 (0,4)*
Smerter i tannkjøttet	Vanlige	9 (3,2)	
Keilitt	Vanlige	8 (2,8)	
Pankreatitt	Mindre vanlige	1 (0,4)	1 (0,4)
Kolitt [#]	Ikke kjent	Ikke kjent	Ikke kjent

Hud- og underhudssykdommer			
Utslett ⁷	Svært vanlige	147 (51,8)	55 (19,4)*
Alopesi	Svært vanlige	58 (20,4)	
Pruritus	Svært vanlige	53 (18,7)	2 (0,7)*
Tørr hud ⁸	Svært vanlige	53 (18,7)	1 (0,4)*
Erytem ⁹	Vanlige	18 (6,3)	2 (0,7)*
Dermatitt ¹⁰	Vanlige	10 (3,5)	2 (0,7)*
Palmar-plantar erytrodysestesi syndrom	Vanlige	5 (1,8)	
Erythema multiforme	Vanlige	3 (1,1)	2 (0,7)*
Stevens-Johnsons syndrom	Mindre vanlige	1 (0,4)	1 (0,4)*
Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) [#]	Ikke kjent	Ikke kjent	Ikke kjent
Angioødem [#]	Ikke kjent	Ikke kjent	Ikke kjent
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			
Muskelspasmer	Vanlige	22 (7,7)	
Myalgi	Vanlige	19 (6,7)	1 (0,4)*
Osteonekrose i kjeven	Vanlige	16 (5,6)	5 (1,8)*
Sykdommer i nyre og urinveier			
Akutt nyreskade	Vanlige	16 (5,6)	5 (1,8)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			
Fatigue ¹¹	Svært vanlige	123 (43,3)	16 (5,6)*
Slimhinneinflammasjon	Svært vanlige	56 (19,7)	6 (2,1)*
Perifert ødem	Svært vanlige	47 (16,5)	
Pyreksi	Svært vanlige	45 (15,8)	2 (0,7)
Tørre slimhinner ¹²	Svært vanlige	36 (12,7)	1 (0,4)
Ødem ¹³	Vanlige	18 (6,3)	
Undersøkelser			
Vektnedgang	Svært vanlige	79 (27,8)	15 (5,3)*
Økt kreatinin i blod	Svært vanlige	192 (67,6)	8 (2,8)*
Økt gammaglutamyltransferase	Svært vanlige	151 (53,2)	34 (12,0)
Økt alaninaminotransferase	Svært vanlige	125 (44,0)	12 (4,2)*
Økt lipase	Svært vanlige	121 (42,6)	20 (7,0)
Forlenget aktivert partiell tromboplastintid (aPTT)	Svært vanlige	63 (22,2)	2 (0,7)
Redusert albumin	Svært vanlige	41 (14,4)	1 (0,4)
Økt glykosylert hemoglobin	Vanlige	8 (2,8)	0
* Ingen grad 4 bivirkninger ble observert			
# Bivirkninger rapportert etter markedsføring. Disse kommer fra spontanrapporter og det er derfor ikke alltid mulig å fastsette frekvens eller sammenheng med eksponeringen for legemidlet.			
1 Urinveisinfeksjon: inkluderer også et enkelt tilfelle av urosepsis			
2 Overfølsomhet: inkluderer også allergisk dermatitt			
3 Ketoacidose: inkluderer også diabetisk ketoacidose (se pkt. 4.4)			
4 Dysgeusi: inkluderer også ageusi, hypogeusi			
5 Pneumonitt: inkluderer også interstitiell lungesykdom			
6 Stomatitt: inkluderer også aftøst sår og munnsår			
7 Utslett: inkluderer også makulopapuløst utslett, makulært utslett, generelt utslett, papuløst utslett, kløende utslett			
8 Tørr hud: inkluderer også sprukket hud, xerose, xeroderma			
9 Erytem: inkluderer også generelt erytem			
10 Dermatitt: inkluderer også acneiform dermatitt			
11 Fatigue: inkluderer også asteni			
12 Tørre slimhinner: inkluderer også tørr munn, vulvovaginal tørrhet			
13 Ødem: inkluderer også hevelser i ansiktet, ansiktsødem, øyelokksødem			

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hyperglykemi

Hyperglykemi (FPG > 8,9 mmol/l [> 160 mg/dl]) ble rapportert hos 190 (66,9 %) pasienter; grad 2 (FPG 8,9-13,9 mmol/l [160 - 250 mg/dl]), 3 (FPG > 13,9-27,8 mmol/l [> 250 - 500 mg/dl]) og 4 (FPG > 27,8 mmol/l [> 500 mg/dl]) hendelser ble rapportert hos henholdsvis 16,2 %, 33,8 % og 4,6 % av pasientene.

Basert på FPG- og HbA1c-verdier ved baseline, ble 56 % av pasientene regnet som prediabetiske (FPG > 5,6 til 6,9 mmol/l [100 - 126 mg/dl] og/eller HbA1c 5,7-6,4 %) og 4,2 % av pasientene hadde diabetes (FPG $\geq 7,0$ mmol/l [≥ 126 mg/dl] og/eller HbA1c $\geq 6,5$ %). 74,8 % av pasientene som var prediabetiske ved baseline, opplevde hyperglykemi (alle grader) under behandlingen med alpelisib. Blant alle pasientene med grad ≥ 2 (FPG $\geq 8,9$ mmol/l [≥ 160 mg/dl]) hyperglykemi var median tid til første forekomst 15 dager (variasjon: 5 dager til 900 dager) (basert på laboratoriefunn). Median varighet av grad ≥ 2 hyperglykemi var 10 dager (95 % KI: 8 til 13 dager). Hos pasienter med grad ≥ 2 hyperglykemi var median tid til forbedring (minst én grad fra første hendelse) 8 dager (95 % KI: 8 til 10 dager). Hos alle pasienter som fortsatte med fulvestrantbehandling etter seponering av Piqray, returnerte FPG-nivåene til baseline (normal).

Hyperglykemi ble behandlet med antidiabetiske legemidler, se pkt. 4.4.

Utslett

Utslett (inkludert makulopapuløst, makulært, generelt, papuløst og kløende utslett, dermatitt og acneiform dermatitt) ble rapportert hos 153 (53,9 %) pasienter. Utslettet var hovedsakelig mildt eller moderat (grad 1 eller 2) og responderte på behandling, og i noen tilfeller forekom utslettet sammen med pruritus og tørr hud. Grad 2 og 3 hendelser ble rapportert hos henholdsvis 13,7 % og 20,1 % av pasientene, med median tid til første hendelse på 12 dager (variasjon: 2 dager til 220 dager).

Blant pasienter som fikk profylaktisk behandling mot utslett, inkludert antihistaminer, ble utslett rapportert sjeldnere enn i totalpopulasjonen; 26,1 % vs 53,9 % for alle grader, 11,4 % vs 20,1 % for grad 3, og 3,4 % vs 4,2 % for utslett som førte til seponering av Piqray. Antihistaminer kan dermed startes som profylakse ved starten av behandlingen med Piqray.

Gastrointestinal toksisitet (kvalme, diaré, oppkast)

Diaré, kvalme og oppkast ble rapportert hos henholdsvis 59,5 %, 46,8 % og 28,5 % av pasientene (se tabell 7).

Grad 2 og 3 diaré ble rapportert hos henholdsvis 19,7 % og 7,0 % av pasientene, med en median tid til oppstart av grad ≥ 2 diaré på 50 dager (variasjon: 1 dag til 954 dager).

Alvorlig diaré og kliniske konsekvenser som dehydrering og akutt nyreskade, har blitt rapportert under behandling med Piqray og løste seg med egnet intervensjon (se tabell 4). Antiemetika (f.eks. ondansetron) og legemidler mot diaré (f.eks. loperamid) ble brukt hos henholdsvis 28/153 (17,6 %) og 109/169 (64,5 %) pasienter for å behandle symptomene.

Osteonekrose i kjeven

Osteonekrose i kjeven ble rapportert hos 5,6 % pasienter (16/284) i armen som fikk Piqray pluss fulvestrant. Femten pasienter som opplevde osteonekrose i kjeven, var også eksponert for bisfosfonater (f.eks. zoledronsyre) eller hemmere av RANK-ligand (f.eks. denosumab). Det kan derfor ikke utelukkes at pasienter som får Piqray og bisfosfonater eller hemmere av RANK-ligand, kan ha en økt risiko for å utvikle osteonekrose i kjeven.

Eldre

Hos pasienter ≥ 65 år som ble behandlet med alpelisib pluss fulvestrant, var det en høyere forekomst av grad 3-4 hyperglykemi (45,3 %) sammenlignet med pasienter < 65 år (33,5 %). Hos pasienter < 75 år var grad 3-4 hyperglykemi 36 % sammenlignet med 55,9 % hos pasienter ≥ 75 år.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Bivirkningene assosiert med overdosering er i overensstemmelse med sikkerhetsprofilen til Piqray og inkluderer hyperglykemi, kvalme, asteni og utslett.

Behandling

Generell symptomatisk behandling og støttetiltak bør igangsettes i alle tilfeller av overdose hvor nødvendig. Det finnes ingen spesifikk antidot mot Piqray.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, andre antineoplastiske midler, ATC-kode: L01EM03

Virkningsmekanisme

Alpelisib er en α -spesifikk klasse I fosfatidylinositol-3-kinase (PI3K α)-hemmer.

“Gain-of-function”-mutasjoner i genet som koder den katalytiske α -delen av PI3K (PIK3CA), fører til aktivering av PI3K α og AKT-signalering, celletransformasjon og dannelse av tumorer i *in vitro*- og *in vivo*-modeller.

I brystkreftceller hemmet alpelisib fosforyleringen av nedstrømsmål for PI3K, inkludert AKT, og viste aktivitet i celler med en PIK3CA-mutasjon.

In vivo hemmet alpelisib PI3K/AKT-signalveien og reduserte tumorvekst i xenograftmodeller, inkludert brystkreftmodeller.

Det har blitt vist at hemming av PI3K med alpelisibbehandling induserer en økning i østrogenreseptor (ER)-transkripsjon i brystkreftceller. I xenograftmodeller med utgangspunkt i ER-positiv, PIK3AC-muterte brystkreftceller førte kombinasjonen av alpelisib og fulvestrant til en økt anti-tumoraktivitet sammenlignet med hver av behandlingene alene.

PI3K/AKT-signalveien er ansvarlig for glukosehomeostase, og hyperglykemi er en forventet “on-target”-bivirkning av PI3K-hemming.

Klinisk effekt og sikkerhet

Piqray ble evaluert i en pivotal, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert fase III-studie med alpelisib i kombinasjon med fulvestrant hos postmenopausale kvinner, og menn, med HR+, HER2- avansert (lokoregionalt eller metastatisk tilbakefall) brystkreft med tilbakefall eller progresjon under eller etter en tidligere behandling basert på aromatasehemmere (med eller uten CDK4/6-hemmer-kombinasjon).

Totalt ble 572 pasienter inkludert i to grupper: én gruppe med PIK3CA-mutert brystkreft og én gruppe uten PIK3CA-mutert brystkreft. Pasientene ble randomisert til enten alpelisib 300 mg pluss fulvestrant eller placebo pluss fulvestrant i forholdet 1:1. Randomiseringen ble stratifisert på forekomst av lunge- og/eller levermetastaser og tidligere behandling med CDK4/6-hemmer(e).

I gruppen med PIK3CA-mutasjon ble 169 pasienter med en eller flere PIK3CA-mutasjoner (C420R, E542K, E545A, E545D [kun 1635G>T], E545G, E545K, Q546E, Q546R, H1047L, H1047R eller H1047Y) randomisert til å få alpelisib i kombinasjon med fulvestrant, og 172 pasienter ble randomisert til å få placebo i kombinasjon med fulvestrant. I denne gruppen hadde 170 (49,9 %) pasienter lever-/lungemetastaser, og 20 (5,9 %) pasienter hadde tidligere blitt behandlet med CDK4/6-hemmer.

Pasientene hadde median alder på 63 år (variasjon: 25 til 92 år), 44,9 % av pasientene var 65 år eller eldre og ≤ 85 år. De inkluderte pasientene var kaukasiske (66,3 %), asiatiske (21,7 %) og svarte eller afroamerikanere (1,2 %). I studiepopulasjonen var det én mannlig pasient som var inkludert i PIK3CA-mutasjonsgruppen som ble behandlet med alpelisib og fulvestrant. 66,0 % og 33,4 % av pasientene hadde en ECOG funksjonsstatus på henholdsvis 0 og 1.

97,7 % av pasientene hadde tidligere fått endokrin terapi. Hos 67,7 % av pasientene var siste terapi før inklusjon i studien endokrin terapi. De vanligste endokrine terapiene var letrozol og anastrozol. Settingen for den siste endokrine behandlingen før inklusjon i studien var terapeutisk for 47,8 % av pasientene og adjuvant terapi for 51,9 % av pasientene. Totalt ble 85,6 % av pasientene ansett å ha endokrinresistent sykdom hvor primær endokrinresistens (*de novo* resistens) ble sett hos 13,2 % og sekundær resistens (tilbakefall/progresjon etter en initiell respons) hos 72,4 % av pasientene.

Demografi og sykdomskarakteristikk ved baseline, ECOG-funksjonsstatus, tumorbyrde og tidligere antineoplastisk terapi var godt balansert mellom studiearmene.

I den randomiserte behandlingsfasen ble alpelisib 300 mg eller placebo administrert oralt én gang daglig på kontinuerlig basis. Fulvestrant 500 mg ble administrert intramuskulært i syklus 1 på dag 1 og 15, og deretter på dag 1 i en 28-dagers syklus under behandlingsfasen (administrasjon ± 3 dager).

Pasientene kunne ikke krysse over fra placebo til alpelisib i løpet av studien eller etter sykdomsprogresjon.

Det primære endepunktet for studien var progresjonsfri overlevelse (PFS) ved bruk av Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST v1.1) basert på utprøvers vurdering av pasienter med en PIK3CA-mutasjon. Det sekundære nøkkelpunktet var total overlevelse (OS) for pasienter med en PIK3CA-mutasjon.

Andre sekundære endepunkter inkluderte PFS for pasienter uten en PIK3CA-mutasjon og OS for pasienter uten en PIK3CA-mutasjon.

Primære effektanalyser

Studien nådde det primære målet ved den endelige PFS-analysen (cut-off dato 12. juni 2018). Denne viste en statistisk signifikant forbedring i PFS i henhold til utprøvers vurdering av gruppen med PIK3CA-mutasjon hos pasienter som fikk alpelisib pluss fulvestrant sammenlignet med pasienter som fikk placebo pluss fulvestrant. Det var en estimert 35 % risikoreduksjon for sykdomsprogresjon eller død i favør av behandling med alpelisib pluss fulvestrant (se tabell 8).

Tabell 8 Studie C2301 primær effektanalyse – Oppsummering av effektresultater i henhold til RECIST (FAS, gruppen med PIK3CA-mutasjon). Data cut-off dato: 12. juni 2018

	Piqray + fulvestrant (n = 169)	Placebo + fulvestrant (n = 172)
Median progresjonsfri overlevelse (PFS^a) (måneders, 95 % KI)		
Utprøvers radiologiske vurdering [#]		
PIK3CA-mutasjonsgruppe (N = 341)	11,0 (7,5 til 14,5)	5,7 (3,7 til 7,4)
Hasard ratio (95 % KI)	0,65 (0,50 til 0,85)	
p-verdi ^a	0,00065	
Vurdering av blindet uavhengig vurderingskomité ^{*#}		
PIK3CA-mutasjonsgruppe (N = 173)	11,1 (7,3 til 16,8)	3,7 (2,1 til 5,6)
Hasard ratio (95 % KI)	0,48 (0,32 til 0,71)	
p-verdi	Ikke relevant	
KI = konfidensintervall; N = antall pasienter; N/A = ikke relevant		
^a p-verdi kommer fra den ensidede stratifiserte log-rank testen.		
[#] Per RECIST 1.1		
[*] Basert på evaluering av 50 % av studiedeltagerne		

I gruppen med PIK3CA-mutasjon viste PFS-undergruppeanalyser etter randomisert stratifiseringsfaktorer i henhold til utprøvers vurdering en generelt konsekvent behandlingseffekt i favør alpelisib-armen, uavhengig av tilstedeværelse eller fravær av lunge-/levermetastaser.

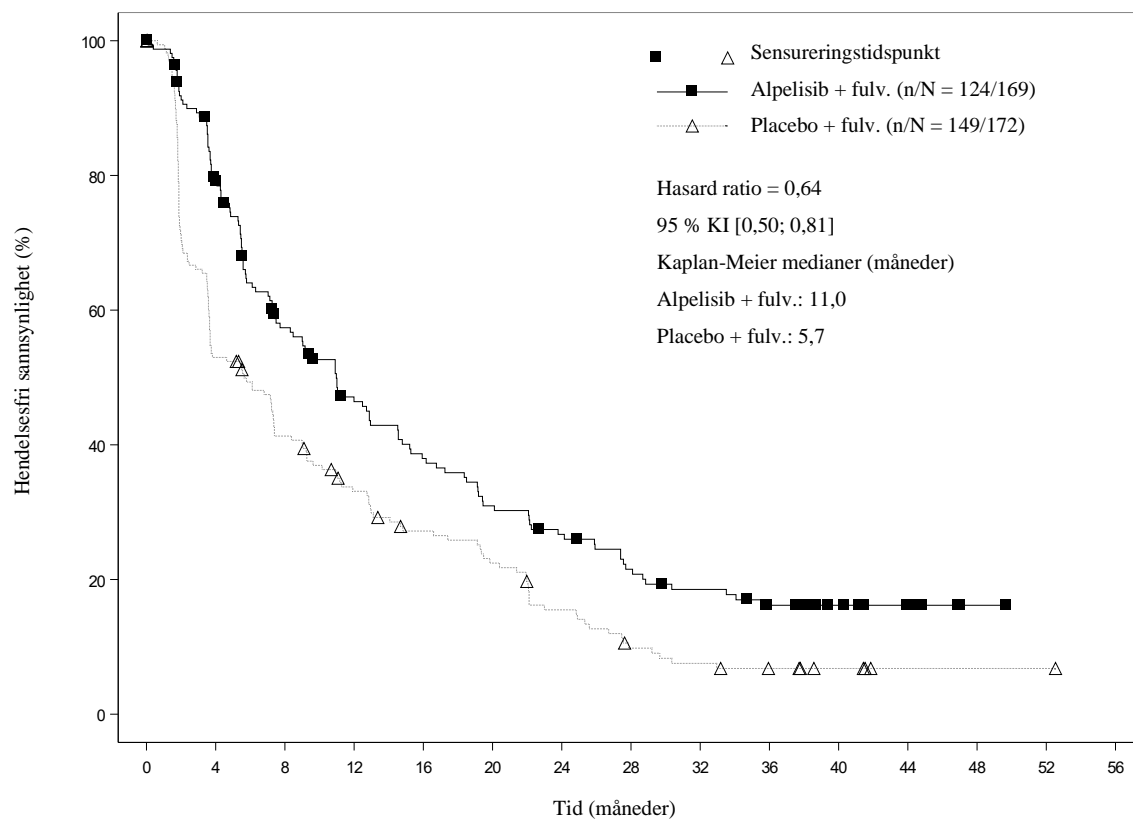
For 20 pasienter med tidligere behandling med CDK4/6-hemmer var hasard ratio (HR) for PFS 0,48 (95 % KI: 0,17, 1,36); median PFS var 1,8 måneder (95 % KI: 1,7, 3,6) i armen med placebo pluss fulvestrant og 5,5 måneder (95 % KI: 1,6, 16,8) i armen med alpelisib pluss fulvestrant.

Ved bruk av data med cut-off dato 12. juni 2018, var PFS-resultatene for en undergruppe med endokrinresistente pasienter (HR = 0,64; 95 % KI: 0,49, 0,85, n = 292) og endokrinsensitive pasienter (HR = 0,87; 95 % KI: 0,35, 2,17, n = 39) i favør av armen med alpelisib pluss fulvestrant. Antallet endokrinsensitive pasienter med en PIK3CA-mutasjon var begrenset (n = 39) og resultatene bør tolkes med forsiktighet.

Ved bruk av data med cut-off dato 12. juni 2018, var den totale responsraten til pasienter med målbar sykdom ved baseline 35,7 % (95 % KI: 27,4, 44,7) i armen som fikk alpelisib pluss fulvestrant, og 16,2 % (95 % KI: 10,4, 23,5) i armen som fikk placebo pluss fulvestrant.

Ved tidspunkt for gjennomførelse av den endelige OS-analysen (data fra cut-off dato 23. april 2020) ble en beskrivende oppfølgingsanalyse av effekt for PFS-data utført. Med en median varighet fra randomisering til data cut-off på omtrent 42 måneder, var de rapporterte PFS-resultatene konsekvente med de fra den primære PFS-analysen. Det var en estimert 36 % risikoreduksjon for sykdomsprogresjon eller død i favør av behandling med alpelisib pluss fulvestrant (HR = 0,64; 95 % KI: 0,50, 0,81) (Figur 1).

Figur 1 Studie C2301 - Kaplan-Meier plot av PFS i henhold til utprøvers vurdering (FAS, PIK3CA-mutasjon kohort): beskrivende oppdatering med data cut-off dato 23. april 2020

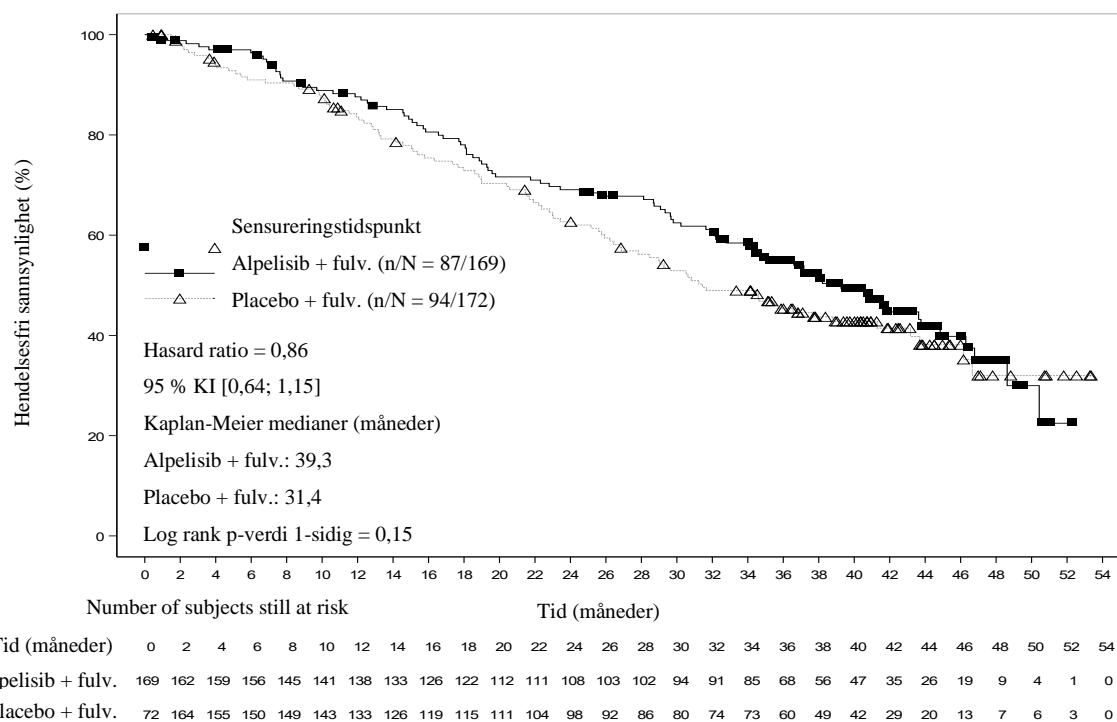


	Antall pasienter fortsatt i risiko														
Tid (måneder)	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56
Alpelisib + fulv.	169	123	85	66	54	44	37	29	24	18	12	6	1	0	0
Placebo + fulv.	172	89	67	51	40	33	22	13	10	7	4	1	1	1	0

Endelig analyse av samlet overlevelse

Ved den endelige OS-analysen oppnådde ikke studien det sekundære nøkkelendepunktet. Ved dato for data cut-off 23. april 2020, var totalt 87 (51,5 %) dødsfall rapportert i armen som fikk alpelisib pluss fulvestrant og 94 (54,7 %) i armen som fikk placebo pluss fulvestrant. HR var 0,86 (95 % KI: 0,64, 1,15; $p = 0,15$, ensidet) og den forhåndsdefinerte O'Brien-Fleming effektgrensen på $p = 0,0161$ ble ikke krysset. Median OS var 39,3 måneder (95 % KI: 34,1, 44,9) i armen som fikk alpelisib pluss fulvestrant og 31,4 måneder (95 % KI: 26,8, 41,3) i armen som fikk placebo pluss fulvestrant (Figur 2).

Figure 2 Studie C2301 sekundær nøkkelanalyse – Kaplan-Meier plot of OS (FAS, PIK3CA-mutasjon kohort) med data cut-off dato 23. april 2020



Hos pasienter med tidligere CDK4/6i-behandling ($n = 20$), var median OS var 29,8 måneder (95 % KI: 6,7, 38,2) i armen som fikk alpelisib pluss fulvestrant sammenlignet med 12,9 måneder (95 % KI: 2,5, 34,6) i armen som fikk placebo pluss fulvestrant (HR = 0,67; 95 % KI: 0,21, 2,18).

Gruppe uten PIK3CA-mutasjon

Det ble ikke sett PFS-fordel hos pasienter med tumorer som ikke hadde en PIK3CA-vevsmutasjon.

Tidligere behandling med fulvestrant i studie CBYL719X2102

Pasienter som tidligere hadde brukt fulvestrant ble ikke inkludert i den pivotale studien. I fase I-studien CBYL719X2101, rapporterte 39 pasienter tidligere bruk av fulvestrant. Den beste samlede responsen på behandling med alpelisib pluss fulvestrant for de 21 pasientene med PIK3CA-mutasjoner og målbar sykdom ved baseline, var partiell respons hos 7 pasienter, stabil sykdom hos 11 pasienter, og progressiv sykdom hos 2 pasienter. Bevis for effekt av behandlingen hos pasienter som tidligere har vært behandlet med fulvestrant er derfor per i dag ikke fastslått på grunn av begrenset mengde data (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Piqray i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved brystkreft (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til alpelisib ble undersøkt hos pasienter i et regime med orale doser på 30 til 450 mg daglig. Friske frivillige fikk en enkeltdose oralt på 300 til 400 mg. Farmakokinetikken var sammenlignbar hos kreftpasienter og friske frivillige.

Absorpsjon

Etter oral administrering av alpelisib ble median tid til høyeste plasmakonsentrasjon (T_{max}) nådd mellom 2,0 og 4,0 timer, uavhengig av dose, tid eller regime. Basert på absorpsjonsbasert modellering ble biotilgjengeligheten estimert til å være svært høy (> 99 %) tatt etter et måltid, men lavere i fastende tilstand (~ 68,7 % ved en dose på 300 mg). Det kan forventes at plasmanivåer av alpelisib ved steady-state etter daglig dosering nås på dag 3 etter behandlingsstart hos de fleste pasienter.

Effekt av mat

Absorpsjonen av alpelisib påvirkes av mat. Etter en oral enkeltdose på 300 mg alpelisib hos friske frivillige, sammenlignet med fastende tilstand, økte et fettrikt, høykalorisk (HFHC) måltid (985 kalorier med 58,1 g fett) AUC_{inf} med 73 % og C_{max} med 84 %, og et fettfattig, lavkalorisk (LFLC) måltid (334 kalorier med 8,7 g fett) økte AUC_{inf} med 77 % og C_{max} med 145 %. Ingen signifikant forskjell ble funnet for AUC_{inf} mellom LFLC og HFHC med en geometrisk gjennomsnittsratio på 0,978 (KI: 0,876, 1,09). Dette viser at verken fettinnhold eller totalt kaloriinntak har en vesentlig effekt på absorpsjon. Økning i gastrointestinal oppløselighet forårsaket av gallen som utskilles som respons på inntak av mat, er en potensiell årsak til effekten av mat. Piqray bør derfor tas umiddelbart etter mat til omtrent samme tid hver dag.

Distribusjon

Alpelisib har en moderat proteinbinding, med en fri fraksjon på 10,8 % uavhengig av konsentrasjon. Alpelisib ble distribuert likt mellom røde blodceller og plasma, med en gjennomsnittlig blod-til-plasma-ratio *in vivo* på 1,03. Siden alpelisib er et substrat for humane efflukstransportører, er ikke gjennomtrengning av blod-hjernebarrieren forventet hos mennesker. Distribusjonsvolumet til alpelisib ved steady-state (V_{ss}/F) er estimert til 114 liter (intersubjekt CV % 49 %).

Biotransformasjon

In vitro-studier viser at dannelsen av hydrolysemetabolitten BZG791 ved kjemisk og enzymatisk amidhydrolyse var primær metaboliseringsmekanisme, fulgt av CYP3A4-mediert hydroksylering. Hydrolyse av alpelisib forekommer systemisk ved både kjemisk nedbrytning og enzymatisk hydrolyse via rikt uttrykte, høykapasitetsenzymmer (esteraser, amidaser, kolinesterase) som ikke er begrenset til leveren. CYP3A4 medierte metabolitter og glukuronider utgjorde ~ 15 % av dosen, og BZG791 utgjorde ~ 40-45 % av dosen. Resten av dosen, som ble funnet som uendret alpelisib i urin og feces, ble enten utskilt som alpelisib eller ikke absorbert.

Eliminasjon

I farmakokinetiske populasjonsanalyser utviser alpelisib lav clearance med 9,2 l/t (CV % 21 %) ved inntak etter et måltid. Halveringstid for populasjonen, uavhengig av dose og tid, var 8 til 9 timer ved steady-state med 300 mg én gang daglig.

I en massebalansestudie med mennesker ble alpelisib og dets metabolitter primært funnet i feces (81,0 %) etter oral administrering, som alpelisib, eller metabolisert til BZG791. Utskillelse i urin er liten (13,5 %), med uendret alpelisib (2 %). Etter administrering av en oral enkeltdose [^{14}C]-alpelisib ble 94,5 % av totalt administrert radioaktivitet gjenfunnet innen 8 dager.

Linearitet/ikke-linearitet

Farmakokinetikken var lineær når det gjaldt dose og tid for doser mellom 30 og 450 mg ved inntak etter et måltid. Eksponering for alpelisib (AUC) ved steady-state etter gjentatt dosering er kun marginalt høyere enn etter en enkeltdose, med en gjennomsnittlig akkumulering på 1,3 til 1,5 med et daglig doseringsregime.

Metabolsk interaksjon

CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2B6-substrater

En legemiddelinteraksjonsstudie hvor gjentatte doser av alpelisib 300 mg ble administrert samtidig med en enkeltdose av substrater sensitive for CYP3A4 (midazolam), CYP2C8 (repaglinid), CYP2C9 (warfarin), CYP2C19 (omeprazol) og CYP2B6 (bupropion), viste at det ikke er noen klinisk signifikant farmakokinetisk interaksjon. Dataene for CYP2B6-substratet (bupropion) kommer fra en liten prøvestørrelse, og bør tolkes med forsiktighet.

Samtidig administrering av CYP2C9-substrat (S-warfarin) med gjentatt dosering av alpelisib 300 mg ved steady-state hos friske frivillige, økte i gjennomsnitt eksponeringen for S-warfarin med 34 % og 19 % for henholdsvis AUC_{inf} og C_{maks} sammenlignet med administrering av S-warfarin alene. Dette indikerer at alpelisib er en mild hemmer av CYP2C9.

I en legemiddelinteraksjonsstudie hos pasienter med langtkomne solide tumorer med det sensitive CYP3A4- og P-gp-substratet everolimus, økte AUC med 11,2 %. Ingen klinisk signifikante endringer forventes som et resultat av legemiddelinteraksjoner med CYP3A4-substrater.

CYP3A4-induktorer

En legemiddelinteraksjonsstudie bekreftet at det er en klinisk signifikant farmakokinetisk interaksjon mellom alpelisib og sterke CYP3A4-induktorer ved samtidig administrering av alpelisib og rifampin, en sterk CYP3A4-induktor (se pkt. 4.5).

Transportørbasert interaksjon

Basert på *in vitro*-data, kan det ikke utelukkes at alpelisib (og/eller dets metabolitt BZG791) inhiberer den renale organiske aniontransportøren OAT3 hos pasienter ved terapeutiske doser.

Alpelisib viste kun svak hemming *in vitro* av de rikt uttrykte efflukstransportørene (P-gp, BCRP, MRP2, BSEP), SLC-transportørene ved leverens innløp (OATP1B1, OATP1B3, OCT1) og SLC-transportørene i nyrene (OAT1, OCT2, MATE1, MATE2K). Siden ubundne systemiske steady-state-konsentrasjoner (eller konsentrasjonene ved leverens innløp) av både terapeutisk dose og maksimal tolerert dose er signifikant lavere enn de eksperimentelt bestemte ubundne hemmingskonstanter eller IC_{50} , vil hemmingen ikke medføre klinisk signifikans. På grunn av høye alpelisibkonsentrasjoner i intestinallumen kan en virkning på intestinalt P-gp og BCRP ikke fullstendig utelukkes.

Spesielle populasjoner

Effekt av alder, vekt og kjønn

Den farmakokinetiske populasjonsanalysen viste at det ikke er noen klinisk relevant effekt av alder, kroppsvekt eller kjønn på den systemiske eksponeringen for alpelisib som krever en dosejustering av Piqray.

Pediatrike pasienter (under 18 år)

Farmakokinetikken til Piqray hos barn i alderen 0-18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Eldre (65 år eller eldre)

Av 284 pasienter som fikk Piqray i fase III-studien (i armen som fikk alpelisib pluss fulvestrant), var 117 pasienter ≥ 65 år og 34 pasienter var mellom 75 og 87 år. Det ble ikke sett noen forskjell i eksponering for Piqray mellom disse pasientene og yngre pasienter (se pkt. 4.2).

Rase/etnisitet

Farmakokinetiske populasjonsanalyser og farmakokinetiske analyser fra en fase I-studie med japanske kreftpasienter viste at etnisitet ikke har noen klinisk relevant effekt på den systemiske eksponeringen for Piqray.

Ikke-kompartmentale farmakokinetiske parametre etter enkelt- og gjentatte daglige doser med Piqray til japanske pasienter var svært like de som er rapportert i den kaukasiske populasjonen.

Nedsatt nyrefunksjon

Basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse som inkluderte 117 pasienter med normal nyrefunksjon ($eGFR \geq 90$ ml/min/1,73 m²) / ($CL_{cr} \geq 90$ ml/min), 108 pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon ($eGFR$ 60 til < 90 ml/min/1,73 m²) / (CL_{cr} 60 til < 90 ml/min) og 45 pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon ($eGFR$ 30 til < 60 ml/min/1,73 m²), hadde lett og moderat nedsatt nyrefunksjon ingen effekt på eksponeringen for alpelisib (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Basert på en farmakokinetisk studie hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, hadde moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon en ubetydelig effekt på eksponeringen for alpelisib (se pkt. 4.2). Gjennomsnittlig eksponering for alpelisib økte 1,26 ganger hos pasienter med alvorlig (GMR: 1,00 for C_{max} ; 1,26 for AUC_{last}/AUC_{inf}) nedsatt leverfunksjon.

En farmakokinetisk populasjonsanalyse som inkluderte 230 pasienter med normal leverfunksjon, 41 pasienter med lett nedsatt leverfunksjon og ingen pasienter med moderat leverfunksjon, hadde lett og moderat nedsatt leverfunksjon ingen effekt på eksponeringen for alpelisib, noe som støtter funnene fra den dedikerte studien på nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Sikkerhetsfarmakologi og toksisitet ved gjentatt dosering

De fleste effektene sett for alpelisib var relatert til den farmakologiske aktiviteten til alpelisib som en p110 α -spesifikk hemmer av PI3K-signalveien, slik som påvirkningen av glukosehomeostasen som fører til hyperglykemi, og risiko for økt blodtrykk. Organene mest utsatt for bivirkninger var benmarg og lymfevev, pankreas og noen reproduksjonsorganer hos begge kjønn. Effektene på benmarg og lymfevev var generelt reversible ved seponering av behandlingen. Effekten på pankreas og reproduksjonsorganer ble ikke fullstendig reversert, men det ble sett en klar tendens til reversjon. I eksplorative studier utført hos rotter ble det observert inflammatoriske endringer i hud.

Kardiovaskulær sikkerhetsfarmakologi

In vitro hemming av hERG-kanaler (IC_{50} på 9,4 μ M) ble vist ved konsentrasjoner ~ 13 ganger høyere enn eksponeringen hos mennesker ved den høyeste anbefalte dosen på 300 mg/dag. Ingen relevant elektrofysiologisk effekt ble sett hos hunder.

Karsinogenitet og mutagenitet

Ingen karsinogenitetsstudier har blitt utført.

Resultatene fra standard *in vitro* gentoksisitetsstudier med alpelisib var negative. Alpelisib var ikke gentoksisik i en toksisitetsstudie med gjentatt dosering hos rotter hvor mikronukleusanalyse var integrert. Eksponeringsnivåene var opptil omtrent det dobbelte av den estimerte eksponeringen (AUC) hos mennesker ved anbefalt dose på 300 mg.

Reproduksjonstoksisitet

Embryoføtale utviklingsstudier på rotter og kaniner har vist at oral administrering av alpelisib under organogenesen induiserte embryotoksisitet, føtotoksisitet og teratogenitet. Hos rotter og kaniner ble det sett en økning i forekomsten av pre- og postimplantasjonstap, redusert fødselsvekt og økt forekomst av føtale abnormaliteter (forstørret hjerneventrikkel, nedsatt forbening og skjelettmisdannelser) etter prenatal eksponering for alpelisib, som startet ved lavere eksponering enn den hos mennesker ved høyeste anbefalte dose på 300 mg, som indikerer en potensiell klinisk relevans.

I en toksisitetstudie med gjentatt dosering hos rotter ble det imidlertid sett uønskede effekter på reproduksjonsorganene, som vaginal- eller livmoratrofi og brunstsyklusvariasjoner hos rotter, reduksjon i vekt av prostata og testikler hos rotter og hunder, og prostataatrofi hos hunder ved klinisk relevante doser basert på AUC.

I fertilitetsstudier utført hos hann- og hunnrotter ble liknende fertilitetseffekter observert. Hos hunnrotter ble det observert en økning i pre- og postimplantasjonstap, som medførte redusert antall implantasjonssteder og levende embryoer, ved eksponeringsnivåer (AUC) på omtrent det dobbelte av den anbefalte dosen hos mennesker på 300 mg. Hos hannrotter ble fertilitets- og reproduksjonsevnen, inkludert sædcelletall og -motilitetsparametre, ikke påvirket ved eksponeringsnivåer på omtrent det dobbelte av den estimerte eksponeringen (AUC) hos mennesker ved den anbefalte dosen på 300 mg. Ved eksponeringsnivåer (AUC) på eller under den anbefalte dosen for mennesker på 300 mg ble imidlertid vekten til aksessoriske kjertler (sædblære, prostata) redusert og korrelerte mikroskopisk med atrofi og/eller redusert sekresjon for henholdsvis prostata og sædblære.

Fototoksisitet

I en *in vitro* fototoksisitetstest i Balb/c 3T3-fibroblastcellelinjen fra mus ble det ikke identifisert relevant fototoksisitetspotensiale for alpelisib.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne

Mikrokrystallinsk cellulose
Mannitol
Natriumstivelseglykolat
Hypromellose
Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Hypromellose
Jernoksid, svart (E172)
Jernoksid, rødt (E172)
Titandioksid (E171)
Makrogol
Talkum

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blister med forseglede blisterlommer av PVC/PCTFE/alu (polyvinylklorid/polyklortrifluoretylen/aluminium) som inneholder 14 filmdrasjerte tablett.

Piqray 50 mg og 200 mg filmdrasjerte tablett

Pakker som inneholder 28 filmdrasjerte tablett (14 tablett på 50 mg og 14 tablett på 200 mg) eller 56 filmdrasjerte tablett (28 tablett på 50 mg og 28 tablett på 200 mg).

Multipakninger som inneholder 168 filmdrasjerte tablett (3 x 56, som hver inneholder 28 tablett på 50 mg og 28 tablett på 200 mg).

Piqray 150 mg filmdrasjerte tablett

Pakker som inneholder 28 eller 56 filmdrasjerte tablett.

Multipakninger som inneholder 168 (3 x 56) filmdrasjerte tablett.

Piqray 200 mg filmdrasjerte tablett

Pakker som inneholder 14 eller 28 filmdrasjerte tablett.

Multipakninger som inneholder 84 (3 x 28) filmdrasjerte tablett.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1455/001-009

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

27. juli 2020

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tyskland

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenia

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før lansering av Piqray i hvert medlemsland må innehaver av markedsføringstillatelsen komme til enighet om innholdet og formatet på opplæringsprogrammet, inkludert kommunikasjonsmedier, distribusjonsmodaliteter og andre aspekter av programmet, med nasjonale legemiddelmyndigheter.

Opplæringsprogrammet skal øke bevisstheten om og gi informasjon angående tegn og symptomer på alvorlig hyperglykemi, inkludert ketoacidose, og hvordan de skal håndteres.

I hvert medlemsland hvor Piqray er markedsført, skal innehaver av markedsføringstillatelsen sikre at alle leger som er forventet å forskrive Piqray, har tilgang til/har mottatt opplæringsprogrammet for leger.

Opplæringsmateriellet til legen skal inneholde:

- Preparatomtale
- Veiledning til helsepersonell

Veiledningen til helsepersonell skal inneholde følgende nøkkelpunkter:

Alvorlig hyperglykemi, i noen tilfeller assosiert med hyperglykemisk hyperosmolært non-ketotisk syndrom (HHNKS) eller ketoacidose, har blitt observert hos pasienter behandlet med Piqray. Enkelte tilfeller av ketoacidose med fatalt utfall har blitt rapportert etter markedsføring.

- **Før oppstart av behandlingen**

- Piqray er assosiert med en økt risiko for hyperglykemi.
- Pasienter med høyere risiko (diabetiske, prediabetiske, FPG > 13,9 mmol/l [> 250 mg/dl], BMI ≥ 30 , eller ≥ 75 år), skal ha en konsultasjon med helsepersonell med erfaring innen behandling av hyperglykemi.
- Mål FPG og HbA1c og optimaliser pasientens blodglukosenivå før oppstart av behandling med alpelisib.
- Gi pasienter veiledning om risikoen for hyperglykemi, behov for livsstilsendringer, tegn og symptomer på hyperglykemi (f.eks. overdreven tørste, hyppigere vannlating eller større mengder urin enn normalt, økt appetitt ledsaget av vekttap, pusteproblemer, hodepine, kvalme, oppkast) og viktigheten av å umiddelbart kontakte helsepersonell hvis de opplever noen av symptomene.

- **Under behandlingen**

- Følg monitoreringsplanen for fastende glukosemålinger angitt i produktinformasjonen til Piqray. Vær oppmerksom på at det er ulike planer for pasienter med og uten risikofaktorer.
- Ved hyperglykemi følges tabellen for hyperglykemirelatert dosejustering og håndtering angitt i produktinformasjonen til Piqray.
- Ved oppstart av antidiabetisk behandling skal mulige legemiddelinteraksjoner tas med i vurderingen.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE KARTONG TIL PAKNINGER SOM INNEHOLDER 150 MG TABLETTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Piqray 150 mg filmdrasjerte tabletter
alpelisib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg apelisib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

28 tabletter

14-dagers bruk for en **daglig dose på 300 mg.**

56 tabletter

28-dagers bruk for en **daglig dose på 300 mg.**

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1455/001	28 filmdrasjerte tabletter med 150 mg
EU/1/20/1455/002	56 filmdrasjerte tabletter med 150 mg

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Piqray 150 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE KARTONG TIL MULTIPAKNING SOM INNEHOLDER 150 MG TABLETTER (MED BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Piqray 150 mg filmdrasjerte tabletter
alpelisib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg alpelisib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

Multipakning: 168 (3 x 56) tabletter
3 x 28-dagers bruk for en **daglig dose på 300 mg**

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1455/003

168 (3 x 56) filmdrasjerte tabletter med 150 mg

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Piqray 150 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

**DELPAKNING (KARTONG) FOR MULTIPAKNING SOM INNEHOLDER 150 MG
TABLETTER –(UTEN BLUE BOX)**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Piqray 150 mg filmdrasjerte tabletter
alpelisib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg alpelisib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

56 tabletter
28-dagers bruk for en **daglig dose på 300 mg**.
Del av multipakning. Skal ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1455/003

168 (3 x 56) filmdrasjerte tabletter med 150 mg

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Piqray 150 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTERBRETT TIL PAKNING SOM INNEHOLDER 150 MG TABLETTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Piqray 150 mg tabletter
alpelisib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Ma.
Ti.
On.
To.
Fr.
Lø.
Sø.

Ta begge tablettene i den fargede raden rett etter mat på den angitte dagen.

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE KARTONG TIL PAKNINGER SOM INNEHOLDER 200 MG TABLETTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Piqray 200 mg filmdrasjerte tabletter
alpelisib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg alpelisib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

14 tabletter

14-dagers bruk for en **daglig dose på 200 mg.**

28 tabletter

28-dagers bruk for en **daglig dose på 200 mg.**

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1455/007	14 filmdrasjerte tabletter med 200 mg
EU/1/20/1455/008	28 filmdrasjerte tabletter med 200 mg

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Piqray 200 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE KARTONG TIL MULTIPAKNING SOM INNEHOLDER 200 MG TABLETTER (MED BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Piqray 200 mg filmdrasjerte tabletter
alpelisib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg alpelisib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

Multipakning: 84 (3 x 28) tabletter
3 x 28-dagers bruk for en **daglig dose på 200 mg**.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1455/009

84 (3 x 28) filmdrasjerte tabletter med 200 mg

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Piqray 200 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

DELPAKNING (KARTONG) TIL MULTIPAKNING SOM INNEHOLDER 200 MG TABLETTER (UTEN BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Piqray 200 mg filmdrasjerte tabletter
alpelisib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg alpelisib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

28 tabletter
28-dagers bruk for en **daglig dose på 200 mg**.
Del av en multipakning. Skal ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1455/009

84 (3 x 28) filmdrasjerte tabletter med 200 mg

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Piqray 200 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTERBRETT TIL PAKNING SOM INNEHOLDER 200 MG TABLETTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Piqray 200 mg tabletter
alpelisib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Ma.
Ti.
On.
To.
Fr.
Lø.
Sø.

Ta én tablett rett etter mat på den angitte dagen.

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE KARTONG TIL PAKNINGER SOM INNEHOLDER 50 MG OG 200 MG TABLETTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Piqray 50 mg filmdrasjerte tabletter
Piqray 200 mg filmdrasjerte tabletter
alpelisib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg eller 200 mg alpelisib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

14 tabletter med 50 mg
14 tabletter med 200 mg
14-dagers bruk for en **daglig dose på 250 mg.**
28 tabletter med 50 mg
28 tabletter med 200 mg
28-dagers bruk for en **daglig dose på 250 mg.**

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1455/004	14 filmdrasjerte tabletter med 50 mg + 14 filmdrasjerte tabletter med 200 mg
EU/1/20/1455/005	28 filmdrasjerte tabletter med 50 mg + 28 filmdrasjerte tabletter med 200 mg

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Piqray 50 mg + 200 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

**YTRE KARTONG TIL MULTIPAKNING SOM INNEHOLDER 50 MG OG 200 MG
TABLETTER (MED BLUE BOX)**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Piqray 50 mg filmdrasjerte tabletter
Piqray 200 mg filmdrasjerte tabletter
alpelisib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg eller 200 mg alpelisib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

Multipakning:

84 (3 x 28) tabletter med 50 mg

84 (3 x 28) tabletter med 200 mg

3 x 28-dagers bruk for en **daglig dose på 250 mg**.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1455/006 84 (3 x 28) filmdrasjerte tabletter med 50 mg +
84 (3 x 28) filmdrasjerte tabletter med 200 mg

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Piqray 50 mg + 200 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

DELPAKNING (KARTONG) TIL MULTIPAKNING SOM INNEHOLDER 50 MG OG 200 MG TABLETTER (UTEN BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Piqray 50 mg filmdrasjerte tabletter
Piqray 200 mg filmdrasjerte tabletter
alpelisib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg eller 200 mg alpelisib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmdrasjert tablett

28 tabletter med 50 mg
28 tabletter med 200 mg
28-dagers bruk for en **daglig dose på 250 mg**.
Del av en multipakning. Skal ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1455/006

84 filmdrasjerte tabletter med 50 mg + 84 filmdrasjerte tabletter
med 200 mg (3 x 28 + 28)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Piqray 50 mg + 200 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTERBRETT TIL PAKNING SOM INNEHOLDER 50 MG OG 200 MG TABLETTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Piqray 50 mg tabletter
Piqray 200 mg tabletter
alpelisib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Ma.
Ti.
On.
To.
Fr.
Lø.
Sø.

Ta begge tablettene i den fargede raden rett etter mat på den angitte dagen.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Piqray 50 mg filmdrasjerte tabletter
Piqray 150 mg filmdrasjerte tabletter
Piqray 200 mg filmdrasjerte tabletter
alpelisib

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Piqray er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Piqray
3. Hvordan du bruker Piqray
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Piqray
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Piqray er og hva det brukes mot

Hva Piqray er

Piqray inneholder virkestoffet alpelisib, som tilhører en gruppe legemidler som kalles fosfatidylinositol-3-kinase (PI3K)-hemmere.

Hva Piqray brukes mot

Piqray brukes til å behandle postmenopausale kvinner, og menn, med en type brystkreft kalt avansert hormonreseptor (HR)-positiv, human epidermal vekstfaktorreseptor 2 (HER2)-negativ brystkreft. Piqray brukes sammen med fulvestrant, som er en hormonell kreftbehandling, hos pasienter med kreft som ikke har hatt effekt av annen hormonell behandling og som har spesielle endringer (mutasjoner) i et gen som kalles PIK3CA.

Legen din vil ta blodprøver og/eller vevsprøver av svulsten som vil bli undersøkt for PIK3CA-mutasjoner. Hvis prøveresultatene er positive, er det sannsynlig at din type kreft vil reagere på behandling med Piqray.

Hvordan Piqray virker

Piqray virker ved å blokkere virkningen av enzymer kalt fosfatidylinositol-3-kinaser (PI3K). Disse enzymene hjelper kreftcellene til å vokse og formere seg. Ved å blokkere denne virkningen kan Piqray redusere vekst og spredning av kreft og hjelpe til med å ødelegge kreftceller.

Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har spørsmål om hvordan Piqray virker eller hvorfor dette legemidlet er skrevet ut til deg.

2. Hva du må vite før du bruker Piqray

Følg alle instruksjoner fra legen nøye, siden de kan være forskjellige fra den generelle informasjonen i dette pakningsvedlegget. Snakk med legen din hvis du er usikker.

Bruk ikke Piqray:

- dersom du er allergisk overfor alpelisib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Spør legen din om råd hvis du tror du er allergisk.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Piqray.

Hvis du har hatt noen av følgende tilstander før behandling med Piqray, kontakt lege eller apotek:

- hvis du har eller har hatt høyt blodsukkernivå eller diabetes (eller tegn på høyt blodsukker, som overdreven tørste og tørr munn, hyppig vannlating, at du produserer større mengder urin enn normalt, tretthet, kvalme, økt appetitt ledsaget av vekttap).
- hvis du noen gang har hatt Stevens-Johnsons syndrom (SJS), erythema multiforme (EM), legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) eller toksisk epidermal nekrolyse (TEN; mulige symptomer kan være rød hud, blemmer på leppene, rundt øynene eller i munnen, avskalling av hud med eller uten feber, utslett).
- hvis du har en alvorlig bensykdom som påvirker kjeven (osteonekrose i kjeven, ONJ).

Hvis du opplever noen av følgende tilstander under behandlingen med Piqray, kontakt lege eller apotek umiddelbart:

- Utslett, kløe, elveblest, andpustenhet, pusteproblemer, piping i brystet, hoste, ørhet, svimmelhet, endringer i bevissthetsnivå, lavt blodtrykk, rød hud, hevelse i ansikt eller hals, blå misfarging av lepper, tunge eller hud (kan være tegn på alvorlige allergiske reaksjoner).
- Nye eller endring i pusteproblemer, som vanskelig eller smertefull pusting, hoste, rask pust, blå misfarging av lepper, tunge eller hud, hikke (mulige tegn på ikke-smittsom lungebetennelse (pneumonitt) eller lungebetennelse (pneumoni)).
- Økt tørste og tørr munn, hyppig vannlating, tretthet, økt appetitt ledsaget av vekttap, forvirring, kvalme, oppkast, søtlig lukt av ånden, pustevansker og tørr eller rødmeende hud. Dette kan være tegn på forhøyet blodsukker (hyperglykemi) og dets komplikasjoner.
- Utslett, rød hud, blemmer på leppene, rundt øynene eller i munnen, avskalling av hud noen ganger ledsaget av feber (mulige tegn på en av de følgende hudsykdommene: Stevens-Johnsons syndrom (SJS), erythema multiforme (EM), legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) eller toksisk epidermal nekrolyse (TEN)).
- Nye eller forverrede symptomer i munnen (som løse tenner, smerte eller hevelse, munnsår som ikke heles, eller væsning).
- Kraftig diaré eller sterke magesmerter eller slimete eller blodig avføring. Dette kan være tegn på tykktarmsbetennelse (kolitt).

Det kan være nødvendig for legen å behandle disse symptomene, midlertidig avbryte behandlingen, redusere dosen eller avslutte behandlingen med Piqray permanent.

Blodprøver før og under behandlingen med Piqray

Legen vil ta blodprøver før behandlingen og regelmessig under behandlingen med Piqray for å følge med på blodsukkernivået. Ut fra resultatene vil legen gjøre nødvendige tiltak, som å skrive ut et legemiddel for å senke blodsukkeret. Hvis nødvendig, kan legen avbryte behandlingen med Piqray midlertidig eller redusere dosen med Piqray for å få blodsukkeret til å gå ned. Legen kan også avslutte behandlingen med Piqray permanent.

Pass på at du sjekker blodsukkeret ditt regelmessig før, under og etter behandlingen med Piqray.

- Legen vil fortelle deg når og hvor du skal ta blodprøvene. Behandling med Piqray kan bare startes opp hvis resultatene viser at blodsukkernivået ditt er som det skal være. Dette er fordi Piqray kan øke blodsukkeret ditt (hyperglykemi), som kan være en alvorlig tilstand som krever behandling. Bare ved hjelp av regelmessige fastende blodprøver kan legen vurdere om du er i ferd med å utvikle hyperglykemi.
- Legen vil fortelle deg når og hvor du skal måle blodsukkeret. Det vil måtte gjøres oftere de første 4 ukene av behandlingen, og spesielt de 2 første ukene av behandlingen med Piqray. Deretter skal det tas blodprøver minst én gang i måneden avhengig av blodsukkernivået.

Barn og ungdom

Piqray skal ikke brukes av barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Piqray

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder spesielt:

- eltrombopag, et legemiddel som brukes til å behandle lavt antall blodplater
- legemidler brukt til å behandle brystkreft (som lapatinib, ribosiklib)
- everolimus, apalutamid, enzalutamid og mitotan, legemidler som brukes til å behandle visse krefttyper
- pantoprazol, et legemiddel som brukes til å behandle halsbrann og for mye magesyre
- midazolam, et legemiddel som brukes som beroligende middel eller mot søvnforstyrrelser
- rifampicin, et legemiddel som brukes til å behandle tuberkulose og noen andre alvorlige infeksjoner
- karbamazepin og fenytoin, legemidler som brukes til å behandle anfall eller krampeanfall
- Johannesurt, et naturlegemiddel som brukes til å behandle depresjon og andre tilstander
- enkorafenib, et legemiddel som brukes til å behandle en spesiell type hudkreft
- warfarin, et legemiddel som reduserer blodets evne til å koagulere (blodfortynnende)

Spør lege eller apotek hvis du er usikker på om du bruker et av legemidlene listet opp ovenfor.

Graviditet, amming og fertilitet

Piqray skal ikke brukes av kvinner som er gravide, kan være gravide eller som ammer. Piqray kan skade det ufødte barnet. Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Kvinner skal ikke amme under behandling og i minst 1 uke etter den siste dosen med Piqray. Legen vil forklare risikoen ved bruk av Piqray under graviditeten eller amming.

Hvis du er kvinne i fruktbar alder, vil legen ikke kunne starte behandlingen med Piqray før det er utelukket at du er gravid. Dette kan innebære en graviditetstest.

Kvinner som kan bli gravide, skal bruke sikker prevensjon under behandlingen og i minst 1 uke etter den siste dosen med Piqray. Spør lege om egnede prevensjonsmetoder. Snakk med lege umiddelbart hvis du tror du er blitt gravid etter at du startet behandlingen med Piqray.

Under behandling og i minst 1 uke etter siste dose, skal mannlige pasienter bruke kondom under samleie med kvinnelige partnere som kan bli gravide. Hvis en partner til en mannlig pasient mistenker at hun har blitt gravid i mannens behandlingstid, skal hun umiddelbart informere lege.

Kjøring og bruk av maskiner

Behandlingen med Piqray kan føre til tretthet. Du bør derfor være forsiktig ved bilkjøring eller bruk av maskiner mens du behandles med Piqray.

Piqray inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver filmdrasjerte tablett, og er så godt som “natriumfritt”.

3. Hvordan du bruker Piqray

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

Hvor mye Piqray du skal ta

Den vanlige startdosen er 300 mg Piqray én gang daglig. Legen vil avgjøre hvilken dose som er den riktige for deg.

Antall tabletter som skal tas, avhenger av dosen som er skrevet ut til deg:

- 300 mg dose: to 150 mg tabletter
- 250 mg dose: én 200 mg tablett og én 50 mg tablett
- 200 mg dose: én 200 mg tablett

Hvis du kaster opp etter at du har tatt Piqray-tabletten(e), skal du ikke ta flere tabletter før det er tid for neste planlagte dose.

Legen vil avgjøre hvilken dose fulvestrant du skal bruke og når du skal få den.

Avhengig av hvordan kroppen din reagerer på behandlingen med Piqray, kan legen måtte endre dosen med Piqray. Det er svært viktig at du følger legens instruksjoner. Hvis du har visse bivirkninger, kan legen be deg endre til en lavere dose, avbryte behandlingen en stund eller avslutte behandlingen permanent.

Når du skal ta Piqray

Piqray kommer i pakninger som inneholder blisterbrett. Hvert blister viser deg hvilke(n) tablett(er) som du skal ta på hver ukedag. Følg instruksjonene på blisteret.

Ta Piqray én gang daglig rett etter et måltid. Ta Piqray til samme tid hver dag. Dette vil hjelpe deg med å huske når du skal ta medisinen.

Hvordan ta Piqray

Piqray-tablettene skal svelges hele. De skal ikke tygges, knuses eller deles før de svelges. Du skal ikke svelge en tablett som er knust, sprukket eller skadet på andre måter fordi det kan føre til at du ikke tar hele dosen.

Hvor lenge skal Piqray tas

Ta Piqray så lenge legen din sier du skal gjøre det.

Dette er en langtidsbehandling som kan vare i flere måneder eller år. Legen vil regelmessig sjekke tilstanden din for å sjekke at behandlingen har den ønskede effekten.

Spør lege eller apotek dersom du har spørsmål om hvor lenge du skal bruke Piqray.

Dersom du tar for mye av Piqray

Pasienter som har tatt for mange Piqray-tabletter, har opplevd effekter som er kjente bivirkninger av Piqray, inkludert høyt blodsukkernivå, kvalme, tretthet og utslett. Hvis du ved et uhell har tatt for mange tabletter, eller hvis noen andre ved et uhell har tatt legemidlet ditt, kontakt lege eller sykehus umiddelbart. Medisinsk behandling kan være nødvendig.

Dersom du har glemt å ta Piqray

Hvis du glemmer å ta en dose med Piqray, kan du fremdeles ta dosen rett etter et måltid hvis det er mindre enn 9 timer siden det tidspunktet du skulle ha tatt den. Hvis du husker det mer enn 9 timer etter at du skulle ha tatt den, hopp over dosen den dagen. Ta neste dose som planlagt neste dag. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Piqray

Hvis du avbryter behandlingen, kan sykdommen din forverres. Ikke slutt med Piqray med mindre legen din forteller deg det.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Noen bivirkninger kan være alvorlige

Slutt å bruke dette legemidlet og kontakt lege umiddelbart dersom du får noen alvorlige bivirkninger.

Svært vanlige: *kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer*

- Overdreven tørste, hyppigere vannlating eller større mengder urin enn vanlig, økt appetitt ledsaget av vekttap (kan være symptomer på høyt blodsukker, også kalt hyperglykemi).
- Feber, hoste, rennende nese, forstørrede lymfekjertler, smertefulle ledd, utslett, nattesvette, vekttap (kan være symptomer på lavt antall lymfocytter, som er en type hvite blodceller)

Vanlige: *kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer*

- Utslett, kløe, elveblest, andpustenhet, pustevansker, pipende pust, hoste, ørhet, svimmelhet, endringer i bevissthetsnivå, lavt blodtrykk, rød hud, hevelser i ansikt og/eller svelg, blå misfarging av lepper, tunge eller hud (kan være tegn på alvorlige allergiske reaksjoner)
- Pustevansker, som vanskeligheter med å trekke pusten eller smertefull pusting, hoste, rask pust, blå misfarging av lepper, tunge eller hud, hikke (kan være symptomer på lungebetennelse (pneumonitt))
- Sjeldnere vannlating eller mindre mengde urin enn vanlig, hevelse i beina, anklene og rundt øynene, tretthet, forvirring, kvalme, krampeanfallet, brystmerter (kan være symptomer på akutt nyresvikt)
- Smerte, hevelse eller nummenhet i kjeven, tungtetsfølelse i kjeven eller en løs tann (kan være symptomer på osteonekrose i kjeven)
- Utslett, rød hud, blemmer på leppene, rundt øynene eller i munnen, avskalling av hud (kan være symptomer på erythema multiforme)

Mindre vanlige: *kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer*

- Pustevansker, hodepine, kvalme, oppkast (kan være symptomer på en tilstand kalt ketoacidose, som fører til høye nivåer av syre i blodet)
- Sterke smerter i øvre del av magen (kan være symptomer på betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt))
- Utslett, rød hud, blemmer på leppene, rundt øynene eller i munnen, avskalling av hud, feber (kan være symptomer på Stevens-Johnsons syndrom)

Ikke kjent: *forekomsten kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data*

- Diaré, avføring flere ganger enn vanlig, blod i avføringen eller mørkere avføring, smerter eller ømhet i mageområdet (mulige symptomer på betennelse i tykktarmen, kolitt)
- Forvirring, tørr munn, tørr eller rødmende hud, kvalme, oppkast, tretthet, hyppig vannlating, tørste (mulige symptomer på hyperglykemisk hyperosmolært non-ketotisk syndrom (HHNKS))
- Hevelse i ansiktet eller halsen og vansker med å puste (mulige symptomer på angioødem, en slags alvorlig allergisk reaksjon)
- Utslett, feber (kan være symptomer på legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS))

Andre mulige bivirkninger

Andre bivirkninger er inkludert i listen nedenfor. Hvis disse bivirkningene blir alvorlige, kontakt lege, apotek eller sykepleier.

Svært vanlige:

- Smertefull og hyppig vannlating (mulige symptomer på urinveisinfeksjon)
- Tretthet, blek hud (mulige symptomer på anemi, en tilstand med lavt nivå av røde blodceller)
- Spontane blødninger eller blåmerker (tegn på lavt nivå av trombocytter, også kalt blodplater, i blodet)
- Nedsatt appetitt
- Hodepine
- Rar smak i munnen (dysgeusi)
- Diaré
- Kvalme
- Oppkast
- Munnsår eller sår med tannkjøttbetennelse (stomatitt)
- Magesmerter
- Urolig mage, fordøyelsesvansker (dyspepsi)
- Utslett
- Hårtap og tynnere hår (alopesi)
- Kløe (pruritus)
- Tørr hud
- Tretthet (fatigue)
- Smerte, rødhet og hevelse i luftveiene eller svelget eller slimhinnene på kjønnsorganene (slimhinnebetennelse)
- Hovne hender, ankler eller føtter (perifert ødem)
- Feber (pyreksi)
- Tørre slimhinner
- Vekttap
- Redusert nivå av kalsium i blodet, som noen ganger kan føre til kramper (hypokalsemi)
- Redusert nivå av kalium i blodet, forbundet med muskelsvakheter, muskelspasmer og/eller unormal hjerterytme (hypokalemi)

Vanlige:

- Dehydrering (uttørking)
- Problemer med å sovne (insomni)
- Tørre øyne
- Tåkesyn
- Hodepine, svimmelhet (mulige symptomer på høyt blodtrykk)
- Hevelser i hele eller deler av armen (inkludert fingrene) eller beina (inkludert tærne), tyngdefølelse, begrenset bevegelighet, ubehag, hudfortykning og gjentatte infeksjoner (mulige symptomer på lymfødem)
- Tannverk
- Blødende, ømt eller hovent tannkjøtt (tegn på betennelse i tannkjøttet)
- Sprukne lepper (keilitt)
- Smerter i tannkjøttet
- Erytem
- Hudbetennelse med utslett (dermatitt)
- Rødhet og/eller hevelse og muligens hudavskalling på håndflatene og fotsålene, som kan være ledsaget av en prikkende følelse og brennende smerter (tegn på hånd-fot-syndrom)
- Muskelkramper
- Muskelsmerter (myalgi)
- Generalisert hevelse (ødem)

Under behandlingen med Piqray kan noen blodprøveresultater være unormale, se nedenfor:

Svært vanlige:

- Høyt nivå i blodet av følgende enzymer: gammaglutamyltransferase, alaninaminotransferase, lipase
- Høyt blodsukkernivå
- Høyt nivå av kreatinin og/eller kalsium i blodet
- Lavt nivå i blodet av lymfocytter, blodplater, sukker, hemoglobin og/eller albumin
- Økning i aktivert partiell tromboplastintid (et mål på blodets koaguleringssevne)

Vanlige:

- Høyt nivå i blodet av glykosylert hemoglobin (en markør på blodsukkernivået de siste 8 til 12 ukene)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Piqray

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisteret etter “EXP”. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Bruk ikke dette legemidlet dersom pakningen er ødelagt eller det ser ut som om den kan ha vært åpnet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Piqray

- Virkestoffet i Piqray er alpelisib.
- Hver 50 mg Piqray filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg alpelisib.
- Hver 150 mg Piqray filmdrasjerte tablett inneholder 150 mg alpelisib.
- Hver 200 mg Piqray filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg alpelisib.
- Andre innholdsstoffer er:
 - Tablettkjerne: mikrokrystallinsk cellulose, mannitol, natriumstivelseglykolat, hypromellose, magnesiumstearat.
 - Filmdrasjering: Hypromellose, rødt og svart jernoksid (E172), titandioksid (E171), makrogol, talkum.

Hvordan Piqray ser ut og innholdet i pakningen

Piqray 50 mg filmdrasjerte tabletter er lyserosa, runde tabletter, merket med "L7" på den ene siden og "NVR" på den andre siden. Omtrentlig diameter: 7,2 mm.

Piqray 150 mg filmdrasjerte tabletter er blekt røde, ovale tabletter, merket med "UL7" på den ene siden og "NVR" på den andre siden. Omtrentlig størrelse: 14,2 mm (lengde); 5,7 mm (bredde).

Piqray 200 mg filmdrasjerte tabletter er lyserøde, ovale tabletter, merket med "YL7" på den ene siden og "NVR" på den andre siden. Omtrentlig størrelse: 16,2 mm (lengde); 6,5 mm (bredde).

Piqray er filmdrasjerte tabletter levert i blisterpakning. Piqray finnes i følgende pakningsstørrelser:

- Pakninger som inneholder 50 mg og 200 mg filmdrasjerte tabletter (for pasienter på 250 mg daglig dose):
 - Pakninger som inneholder tabletter til 14 dagers bruk: 28 filmdrasjerte tabletter (14 med 50 mg og 14 med 200 mg).
 - Pakninger som inneholder tabletter til 28 dagers bruk: 56 filmdrasjerte tabletter (28 med 50 mg og 28 med 200 mg).
 - Multipakninger som inneholder 168 filmdrasjerte tabletter (3 x 56, hver inneholdende 28 tabletter med 50 mg og 28 tabletter med 200 mg).
- Pakninger som inneholder 150 mg filmdrasjerte tabletter (for pasienter på 300 mg daglig dose)
 - Pakninger som inneholder tabletter til 14 dagers bruk: 28 filmdrasjerte tabletter.
 - Pakninger som inneholder tabletter til 28 dagers bruk: 56 filmdrasjerte tabletter.
 - Multipakninger som inneholder 168 (3 x 56) filmdrasjerte tabletter.
- Pakninger som inneholder 200 mg filmdrasjerte tabletter (for pasienter på 200 mg daglig dose)
 - Pakninger som inneholder tabletter til 14 dagers bruk: 14 filmdrasjerte tabletter.
 - Pakninger som inneholder tabletter til 28 dagers bruk: 28 filmdrasjerte tabletter.
 - Multipakninger som inneholder 84 (3 x 28) filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tyskland

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringsstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): www.ema.europa.eu, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.