

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Piqray 50 mg filmomhulde tabletten
Piqray 150 mg filmomhulde tabletten
Piqray 200 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Piqray 50 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg alpelisib.

Piqray 150 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg alpelisib.

Piqray 200 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg alpelisib.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Piqray 50 mg filmomhulde tabletten

Lichtroze, ronde, convexe filmomhulde tablet met schuine randen en met de aanduiding 'L7' aan de ene zijde en 'NVR' aan de andere zijde. De diameter bedraagt ongeveer 7,2 mm.

Piqray 150 mg filmomhulde tabletten

Vaalrode, ovale, convexe filmomhulde tablet met schuine randen en met de aanduiding 'UL7' aan de ene zijde en 'NVR' aan de andere zijde. De afmetingen zijn ongeveer: 14,2 mm (lengte); 5,7 mm (breedte).

Piqray 200 mg filmomhulde tabletten

Lichtrode, ovale, convexe filmomhulde tablet met schuine randen en met de aanduiding 'YL7' aan de ene zijde en 'NVR' aan de andere zijde. De afmetingen zijn ongeveer: 16,2 mm (lengte); 6,5 mm (breedte).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Piqray is geïndiceerd in combinatie met fulvestrant voor de behandeling van postmenopauzale vrouwen, en mannen, met lokaal gevorderde of gemetastaseerde hormoonreceptor (HR)-positieve, humane epidermale-groefactorreceptor 2 (HER2)-negatieve borstkanker met een PIK3CA-mutatie na ziekteprogressie volgend op endocriene therapie als monotherapie (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Piqray dient te worden ingesteld door een arts die ervaring heeft met het gebruik van behandelingen tegen kanker.

Patiënten met HR-positieve, HER2-negatieve gevorderde borstkanker dienen voor behandeling met Piqray te worden geselecteerd op basis van de aanwezigheid van een PIK3CA-mutatie in tumor- of plasmamonsters, met gebruikmaking van een gevalideerde test. Als er geen mutatie wordt gedetecteerd in een plasmamonster, dient tumorweefsel onderzocht te worden, indien beschikbaar.

Dosering

De aanbevolen dosering is 300 mg apelisib (2 filmomhulde tabletten van 150 mg) eenmaal daags ingenomen op continue basis. Piqray moet onmiddellijk na het eten worden ingenomen, elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip (zie rubriek 5.2). De maximale aanbevolen dagdosis Piqray is 300 mg.

Als een dosis Piqray wordt gemist, kan deze onmiddellijk na het eten binnen 9 uur na het gebruikelijke tijdstip van toediening worden ingenomen. Na meer dan 9 uur moet de dosis voor die dag worden overgeslagen. De volgende dag moet Piqray op het gebruikelijke tijdstip worden ingenomen. Als de patiënt braakt na het innemen van de dosis Piqray, mag de patiënt geen extra dosis innemen op die dag en moet de patiënt de volgende dag het gebruikelijke doseringsschema hervatten op het gebruikelijke tijdstip.

Piqray moet gelijktijdig met fulvestrant worden toegediend. De aanbevolen dosis fulvestrant is 500 mg intramusculair toegediend op dag 1, 15 en 29, en daarna eenmaal per maand. Raadpleeg de samenvatting van de productkenmerken voor fulvestrant.

De behandeling dient te worden voortgezet zolang er medisch voordeel wordt waargenomen of totdat onaanvaardbare toxiciteit optreedt. Dosisaanpassingen kunnen noodzakelijk zijn om de verdraagbaarheid te verbeteren.

Dosisaanpassingen

Voor behandeling van ernstige of onverdraagbare geneesmiddelbijwerkingen (ADR's) kan het nodig zijn de behandeling met Piqray tijdelijk te onderbreken, de dosering te verlagen en/of de behandeling te staken. Als verlaging van de dosis nodig is, kunnen de richtlijnen voor dosisverlaging bij ADR's in tabel 1 worden geraadpleegd. Een maximum van 2 dosisverlagingen wordt aanbevolen; daarna moet de behandeling van de patiënt met Piqray definitief worden gestaakt. Dosisverlaging moet worden gebaseerd op de ergste voorgaande toxiciteit.

Tabel 1 Richtlijnen voor aanbevolen dosisverlaging van Piqray in geval van ADR's¹

Dosisniveau Piqray	Dosis en schema	Aantal en sterkte van tabletten
Startdosis	300 mg/dag continu	2 tabletten van 150 mg
Eerste dosisverlaging	250 mg/dag continu	1 tablet van 200 mg en 1 tablet van 50 mg
Tweede dosisverlaging	200 mg/dag continu	1 tablet van 200 mg

¹ Slechts één dosisverlaging is toegestaan bij pancreatitis.

De tabellen 2-5 geven een overzicht van de aanbevelingen voor onderbreking, verlaging of stopzetting van de dosering van Piqray bij de behandeling van specifieke ADR's. Het klinisch oordeel van de behandelend arts, inclusief een bevestiging van laboratoriumwaarden (indien noodzakelijk geacht), dient richting te geven aan het behandelingsplan voor elke patiënt op basis van een beoordeling van de voordelen en risico's voor die bepaalde patiënt voor behandeling met Piqray.

Hyperglykemie

Tabel 2 Dosisaanpassing en behandeling bij hyperglykemie¹

Nuchtere glucosewaarden ¹	Aanbeveling
Dosisverlagingen dienen uitsluitend te worden gebaseerd op nuchtere glucosewaarden (plasma/bloed)	
	<p>Overleg met een professionele zorgverlener met ervaring in de behandeling van hyperglykemie dient altijd te worden overwogen en wordt aanbevolen voor patiënten die prediabetisch zijn of degenen met nuchtere glucose (NG) > 250 mg/dl of 13,9 mmol/l, een body mass index (BMI) ≥ 30 of ≥ 75 jaar.</p> <p>Voor patiënten met diabetes dient altijd overleg met een diabetoloog of een professionele zorgverlener met ervaring in de behandeling van hyperglykemie plaats te vinden.</p> <p>Alle patiënten dienen te worden geïnstrueerd over veranderingen in levensstijl die hyperglykemie mogelijk reduceren (bijv. dieet en lichamelijke activiteit).</p>
> ULN-160 mg/dl of > ULN-8,9 mmol/l	<p>Aanpassing van de dosis Piqray is niet nodig. Behandeling met orale antidiabetica starten of intensiveren².</p>
> 160-250 mg/dl of > 8,9-13,9 mmol/l	<p>Aanpassing van de dosis Piqray is niet nodig. Behandeling met orale antidiabetica starten of verder intensiveren². Als binnen 21 dagen NG niet daalt tot ≤ 160 mg/dl of 8,9 mmol/l op behandeling met geschikte orale antidiabetica^{2,3}, de dosis Piqray verlagen met 1 dosisniveau en de specifieke aanbevelingen voor de NG-waarde opvolgen.</p>
> 250-500 mg/dl of > 13,9-27,8 mmol/l	<p>Piqray onderbreken. Behandeling met orale antidiabetica starten of intensiveren² en aanvullende antidiabetica (zoals insuline³) overwegen gedurende 1-2 dagen tot de hyperglykemie verdwenen is. Intraveneuze hydratatie toedienen en passende behandeling overwegen (bijv. interventie voor elektrolyt-/ketoacidose-/hyperosmolare stoornissen). Als NG binnen 3 tot 5 dagen daalt tot ≤ 160 mg/dl of 8,9 mmol/l op behandeling met geschikte antidiabetica, Piqray hervatten op het eerstvolgende lagere dosisniveau. Als NG binnen 3 tot 5 dagen niet daalt tot ≤ 160 mg/dl of 8,9 mmol/l op behandeling met geschikte antidiabetica, wordt overleg met een professionele zorgverlener met expertise in de behandeling van hyperglykemie aanbevolen. Als binnen 21 dagen NG niet daalt tot ≤ 160 mg/dl of 8,9 mmol/l na behandeling met geschikte antidiabetica^{2,3}, definitief stoppen met de behandeling met Piqray.</p>

<p>> 500 mg/dl of $\geq 27,8$ mmol/l</p>	<p>Piqray onderbreken. Behandeling met geschikte antidiabetica starten of intensiveren^{2,3} (intraveneuze hydratatie toedienen en passende behandeling overwegen [bijv. interventie voor elektrolyt-/ketoacidose-/hyperosmolaire stoornissen]); opnieuw controleren binnen 24 uur en op klinische indicatie. Als NG daalt tot ≤ 500 mg/dl of $\leq 27,8$ mmol/l, dan de specifieke aanbevelingen voor NG-waarde < 500 mg/dl opvolgen. Als NG > 500 mg/dl of $\geq 27,8$ mmol/l wordt bevestigd na 24 uur, definitief stoppen met de behandeling met Piqray.</p>
<p>¹</p> <p>²</p> <p>³</p>	<p>Nuchtere glucosewaarden weerspiegelen de gradering van hyperglykemie volgens CTCAE-versie 4.03; CTCAE = <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>.</p> <p>Toepasselijke antidiabetica moeten gestart en de betreffende voorschrijfinformatie moet worden doorgenomen voor aanbevelingen ten aanzien van dosering en dosistitratie, inclusief lokale richtlijnen voor de behandeling van diabetes. Metformine werd aanbevolen in het klinische fase III-onderzoek, met de volgende richtlijn: Metformine dient te worden gestart op 500 mg eenmaal daags. Op basis van verdraagbaarheid kan de dosis metformine worden verhoogd tot 500 mg tweemaal daags, gevolgd door 500 mg bij het ontbijt en 1000 mg bij de avondmaaltijd, gevolgd door een verdere verhoging tot 1000 mg tweemaal daags indien nodig (zie rubriek 4.4).</p> <p>Zoals aanbevolen in het klinische fase III-onderzoek, kan insuline gedurende 1-2 dagen worden gebruikt tot de hyperglykemie verdwenen is. Dit is echter in het merendeel van de gevallen van alpelisib-geïnduceerde hyperglykemie mogelijk niet noodzakelijk, gezien de korte halfwaardetijd van alpelisib en de verwachting dat de glucosespiegel zal normaliseren na onderbreking van de behandeling met Piqray.</p>

Uitgangswaarden van diabetische status en prediabetische status, BMI ≥ 30 en leeftijd ≥ 75 jaar bleken risicofactoren te zijn voor hyperglykemie bij patiënten die behandeld werden met alpelisib. Deze risicofactoren waren aanwezig bij 74,7% van patiënten met een willekeurige graad van hyperglykemie en bij 86,2% van patiënten met een hyperglycemie van graad 3 of 4 (zie rubriek 4.4).

Rash

Bij de start van de behandeling met Piqray kan profylactische toediening van orale antihistaminica worden overwogen. Verder worden antihistaminica aanbevolen om symptomen van rash (huiduitslag) te behandelen.

Behandeling met topische corticosteroïden dient te worden gestart bij de eerste tekenen van rash, en orale corticosteroïden dienen te worden overwogen voor matige tot ernstige rash. Afhankelijk van de ernst van de rash kan het nodig zijn de dosering van Piqray te verlagen of de behandeling met Piqray te onderbreken of te staken, zoals is beschreven in tabel 3 (zie rubriek 4.8).

Tabel 3 Dosisaanpassing en behandeling bij rash¹

Graad	Aanbeveling
Alle graden	Overleg met een dermatoloog dient altijd te worden overwogen.
Graad 1 (< 10% lichaamsoppervlak [<i>body surface area</i> , BSA] met actieve huidtoxiciteit)	Aanpassing van de dosis Piqray is niet nodig. Behandeling met topische corticosteroïden starten. Toevoegen van orale antihistaminica overwegen om symptomen te behandelen.
Graad 2 (10-30% BSA met actieve huidtoxiciteit)	Aanpassing van de dosis Piqray is niet nodig. Behandeling met topische corticosteroïden en orale antihistaminica starten of intensiveren. Behandeling met orale corticosteroïden in een lage dosering overwegen.
Graad 3 (bijv. ernstige rash die niet op medische behandeling reageert) (> 30% BSA met actieve huidtoxiciteit)	Piqray onderbreken tot rash verbetert tot graad ≤ 1 . Behandeling met topische/orale corticosteroïden en antihistaminica starten of intensiveren. Na verbetering tot graad ≤ 1 , Piqray hervatten op hetzelfde dosisniveau bij het eerste optreden van rash en, in geval van een tweede optreden, op het eerstvolgende lagere dosisniveau.
Graad 4 (bijv. huidaandoeningen met ernstige bulleuze huiduitslag, blaarvorming of exfoliatie) (elk percentage BSA geassocieerd met uitgebreide superinfectie, waarbij intraveneuze antibiotica zijn geïndiceerd; levensbedreigende gevolgen)	Piqray definitief stopzetten.

¹ Gradering volgens CTCAE-versie 5.0

Diarree

Tabel 4 Dosisaanpassing en behandeling bij diarree

Graad ¹	Aanbeveling
Graad 1	Aanpassing van de dosis Piqray is niet nodig. Geschikte medische behandeling starten en monitoren zoals klinisch geïndiceerd.
Graad 2	Geschikte medische behandeling starten of intensiveren en monitoren zoals klinisch geïndiceerd. Behandeling met Piqray onderbreken tot herstel tot graad ≤ 1 , vervolgens Piqray hervatten op hetzelfde dosisniveau.
Graad 3 of 4 ²	Geschikte medische behandeling starten of intensiveren en monitoren zoals klinisch geïndiceerd. Behandeling met Piqray onderbreken tot herstel tot graad ≤ 1 , vervolgens Piqray hervatten op het eerstvolgende lagere dosisniveau.
¹	Gradering volgens CTCAE-versie 5.0.
²	Patiënten moeten aanvullend worden behandeld volgens de lokale zorgstandaard, inclusief controle van de elektrolyten, toediening van anti-emetica en antidiarrhoica en/of extra vocht en elektrolytsupplementen, zoals klinisch geïndiceerd.

Andere toxiciteiten

Tabel 5 Dosisaanpassing en behandeling bij andere toxiciteiten (exclusief hyperglykemie, rash en diarree)¹

Graad	Aanbeveling
Graad 1 of 2	Aanpassing van de dosis Piqray is niet nodig. Geschikte medische behandeling starten en monitoren indien klinisch geïndiceerd ^{2,3} .
Graad 3	Behandeling met Piqray onderbreken tot verbetering tot graad ≤ 1 , vervolgens Piqray hervatten op het eerstvolgende lagere dosisniveau ² .
Graad 4	Piqray definitief stopzetten ³ .
¹	Gradering volgens CTCAE-versie 5.0
²	In geval van pancreatitis van graad 2 en 3 de behandeling met Piqray onderbreken tot herstel tot graad ≤ 1 en hervatten op het eerstvolgende lagere dosisniveau. Slechts één dosisverlaging is toegestaan. Als opnieuw toxiciteit optreedt, behandeling met Piqray definitief stopzetten.
³	In geval van verhoogd totaalbilirubine van graad 2: behandeling met Piqray onderbreken tot herstel tot graad ≤ 1 en hervatten in dezelfde dosis indien verdwenen in ≤ 14 dagen of hervatten op het eerstvolgende lagere dosisniveau indien verdwenen in > 14 dagen.

Speciale populaties

Ouderen

Bij patiënten van 65 jaar of ouder is geen aanpassing van het doseringsschema nodig (zie rubriek 5.2). Er zijn beperkte gegevens beschikbaar bij patiënten ≥ 75 jaar, en vooral bij patiënten ≥ 85 jaar.

Nierinsufficiëntie

Op grond van farmacokinetische populatieanalyse hoeft de dosering niet te worden aangepast bij patiënten met lichte of matige nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2). Voorzichtigheid dient te worden betracht bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, omdat er bij deze patiëntengroep geen ervaring is met Piqray.

Leverinsufficiëntie

Op grond van een onderzoek naar leverinsufficiëntie bij proefpersonen zonder kanker met leverinsufficiëntie, is er geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met lichte, matige of ernstige leverinsufficiëntie (respectievelijk Child-Pugh-score A, B of C) (zie rubriek 5.2).

Pediatrie patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Piqray bij kinderen in de leeftijd van 0-18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Piqray is voor oraal gebruik. De tabletten moeten in hun geheel worden doorgeslikt. Ze mogen niet worden stukgekauwd, verpulverd of gebroken voordat ze worden doorgeslikt. Tabletten die gebroken, gebarsten of anderszins niet intact zijn, mogen niet worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Fulvestrant

Wegens beperkte gegevens bij patiënten die eerder behandeld werden met fulvestrant (n=39, onderzoek CBYL719X2101), wordt de werkzaamheid bij deze populatie niet als vastgesteld beschouwd (zie rubriek 5.1).

Overgevoeligheid (inclusief anafylactische reactie)

Ernstige overgevoeligheidsreacties (waaronder anafylactische reactie en anafylactische shock), die zich uiten in de vorm van symptomen zoals, onder andere, dyspneu, blozen, rash, koorts of tachycardie, werden gemeld bij patiënten die met Piqray werden behandeld in klinische onderzoeken (zie rubriek 4.8). Piqray dient definitief te worden stopgezet en mag niet opnieuw gestart worden bij patiënten met ernstige overgevoeligheidsreacties. Passende behandeling dient onmiddellijk te worden gestart.

Ernstige huidreacties

Ernstige huidreacties zijn gemeld bij gebruik van alpelisib. In het klinische fase III-onderzoek werden Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en erythema multiforme (EM) gemeld bij respectievelijk 1 (0,4%) en 3 (1,1%) patiënten. In de postmarketingsetting is een geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS-syndroom) gemeld (zie rubriek 4.8).

Behandeling met Piqray mag niet worden gestart bij patiënten met een voorgeschiedenis van ernstige huidreacties.

Patiënten dienen te worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen van ernstige huidreacties (bijv. een prodroom van koorts, griepachtige symptomen, mucosale laesies of progressieve huiduitslag). Als tekenen of symptomen van ernstige huidreacties aanwezig zijn, dient Piqray te worden onderbroken totdat de etiologie van de reactie is vastgesteld. Overleg met een dermatoloog wordt aanbevolen.

Als een ernstige huidreactie wordt bevestigd, dient Piqray definitief te worden stopgezet. Piqray mag niet opnieuw gestart worden bij patiënten die eerder ernstige huidreacties hebben doorgemaakt. Als een ernstige huidreactie niet wordt bevestigd, kan het nodig zijn de behandeling met Piqray te onderbreken, de dosis te verlagen of de behandeling stop te zetten zoals is beschreven in tabel 3 (zie rubriek 4.2).

Hyperglykemie

Ernstige hyperglykemie, inclusief ketoacidose, is gemeld bij patiënten behandeld met Piqray.

In het klinische fase III-onderzoek trad hyperglykemie vaker op bij patiënten die ten tijde van de screening diabetisch waren (0 van 12 patiënten [0%] met graad 1-2, en 10 van 12 patiënten [83,3%] met graad 3-4), of prediabetisch (42 van 159 patiënten [26,4%] met graad 1-2, en 77 van 159 patiënten [48,4%] met graad 3-4), of een BMI hadden van ≥ 30 (13 van 74 patiënten [17,6%] met graad 1-2, en 38 van 74 patiënten [51,4%] met graad 3-4), of ≥ 75 jaar waren (6 van 34 patiënten [17,6%] met graad 1-2, en 19 van 34 patiënten [55,9%] met graad 3-4).

Aangezien hyperglykemie snel kan optreden na het starten van de behandeling, worden frequente zelfcontroles aanbevolen in de eerste 4 weken en met name in de eerste 2 weken van de behandeling, zoals klinisch geïndiceerd. Een aanbevolen schema voor nuchtere glucosecontroles wordt weergegeven in tabel 6.

In het klinische fase III-onderzoek intensiveerden patiënten met een voorgeschiedenis van diabetes mellitus het gebruik van antidiabetica tijdens hun behandeling met Piqray.

Alle patiënten dienen te worden geïnstrueerd over veranderingen in levensstijl die hyperglykemie mogelijk reduceren (bijv. dieet).

Tabel 6 Schema voor nuchtere glucosecontroles

	Aanbevolen schema voor het controleren van nuchtere glucose- en HbA1c-waarden bij alle patiënten behandeld met Piqray	Aanbevolen schema voor het controleren van nuchtere glucose- en HbA1c-waarden bij patiënten met diabetes, prediabetes, BMI ≥ 30 of leeftijd ≥ 75 jaar behandeld met Piqray
Tijdens de screening, voordat de behandeling met Piqray wordt gestart	Op nuchtere plasmaglucose (NPG) en HbA1c testen en de bloedglucosespiegel van de patiënt optimaliseren (zie tabel 2).	
Na het starten van de behandeling met Piqray	NPG controleren in week 1, 2, 4, 6 en 8 na de start van de behandeling, en daarna maandelijks.	
	Regelmatig nuchtere glucose (zelf) controleren, vaker in de eerste 4 weken en met name in de eerste 2 weken van de behandeling, volgens de instructies van een professionele zorgverlener*.	Dagelijks in de eerste 2 weken van de behandeling nuchtere glucose (zelf) controleren. Vervolgens doorgaan met controleren van nuchtere glucose, zo frequent als nodig is om de hyperglykemie te behandelen, volgens de instructies van een professionele zorgverlener*.
	HbA1c dient na 4 weken behandeling en daarna elke 3 maanden te worden gecontroleerd.	
Als zich hyperglykemie ontwikkelt na het starten van de behandeling met Piqray	Regelmatig nuchtere glucose controleren conform de lokale zorgstandaard en in elk geval totdat nuchtere glucose daalt tot normale waarden.	
	Tijdens behandeling met antidiabetica doorgaan met de controle van nuchtere glucose, ten minste eenmaal per week gedurende 8 weken, gevolgd door eenmaal in de 2 weken, en nuchtere glucose controleren volgens de instructies van een professionele zorgverlener met expertise in de behandeling van hyperglykemie.	
* Alle controles van glucose dienen te worden uitgevoerd naar het oordeel van de arts zoals klinisch geïndiceerd.		

Patiënten dienen te worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen van hyperglykemie (bijv. overmatige dorst, vaker urineren dan gebruikelijk of een grotere hoeveelheid urine dan gebruikelijk, verhoogde eetlust met gewichtsverlies).

Van de 190 patiënten met hyperglykemie werd 87,4% (166/190) behandeld met antidiabetische medicatie, en 75,8% (144/190) meldde het gebruik van metformine als enige middel of in combinatie met andere antidiabetische medicatie (bijv. insuline, dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-remmers, SGLT2-remmers en sulfonyleurea).

Orale antidiabetische medicatie werd gebruikt bij 154 patiënten. Van deze 154 patiënten, zetten 17 (11,0%) de studiebehandeling stop vanwege hyperglykemie. Gelijktijdige insuline-medicatie werd gebruikt bij 54 patiënten; van deze zetten 13 (24,1%) de studiebehandeling stop vanwege hyperglykemie.

Van de 162 patiënten met graad ≥ 2 hyperglykemie hadden er 155 ten minste 1 graad verbetering en de mediane tijd tot verbetering vanaf het eerste voorval was 8 dagen (95%-BI: 8 tot 10).

Bij de patiënten met verhoogde NPG die de behandeling met fulvestrant voortzetten na stopzetting van Piqray (n=58), keerde bij 98,3% (n=57) de NPG-spiegel terug naar de uitgangswaarde.

De veiligheid van Piqray bij patiënten met diabetes type 1 en ongecontroleerde diabetes type 2 is niet vastgesteld, omdat deze patiënten werden uitgesloten van het klinische fase III-onderzoek. Patiënten met een medische voorgeschiedenis van diabetes type 2 werden geïncludeerd. Patiënten met een voorgeschiedenis van diabetes mellitus hebben mogelijk geïntensiveerde diabetesbehandeling nodig en moeten nauwlettend worden gecontroleerd.

Afhankelijk van de ernst van de hyperglykemie kan het nodig zijn de dosis Piqray te onderbreken of te verlagen of de behandeling met Piqray te staken, zoals is beschreven in tabel 2 (zie rubriek 4.2).

Pneumonitis

Pneumonitis, inclusief ernstige gevallen van pneumonitis/acute interstitiële longziekte, is gemeld bij patiënten behandeld met Piqray in klinische onderzoeken. Patiënten dienen geïnformeerd te worden dat ze nieuwe of verergerende ademhalings symptomen onmiddellijk moeten melden. Bij patiënten met nieuwe of verergerende ademhalings symptomen of bij wie vermoed wordt dat ze pneumonitis hebben ontwikkeld, dient de behandeling met Piqray onmiddellijk te worden onderbroken en moet de patiënt worden onderzocht op pneumonitis. Een diagnose van niet-infectieuze pneumonitis dient te worden overwogen bij patiënten die niet-specifieke respiratoire tekenen en symptomen vertonen zoals hypoxie, hoest, dyspneu of interstitiële infiltraten bij radiologisch onderzoek en bij wie infectieuze, neoplastische en andere oorzaken zijn uitgesloten door middel van de daarvoor geëigende onderzoeken. Piqray moet definitief worden stopgezet bij alle patiënten met bevestigde pneumonitis.

Diarree

Ernstige diarree en klinische gevolgen, zoals dehydratie en acute nierschade, werden gemeld gedurende de behandeling met Piqray en losten op met gepaste interventie. Van de patiënten kreeg 59,5% (n=169) diarree gedurende de behandeling met Piqray. Diarree van graad 3 kwam voor bij 7% (n=20) van de patiënten met geen gemelde gevallen van graad 4. Bij de patiënten met diarree van graad 2 of 3 (n=76) was de mediane tijd tot het optreden 50 dagen (spreiding: 1 tot 954 dagen).

Dosisverlagingen van Piqray waren vereist bij 5,6% van de patiënten en 2,8% van de patiënten zette Piqray stop vanwege diarree. Bij de 169 patiënten die diarree kregen, waren bij 64,5% (109/169) antidiarrhoica (bijv. loperamide) vereist om de klachten onder controle te krijgen.

Op basis van de ernst van de diarree, kan dosisonderbreking, -verlaging of stopzetting van Piqray vereist zijn zoals beschreven in tabel 4 (zie rubriek 4.2).

Patiënten moeten worden aangeraden om met anti-diarrhoica te starten, de inname van orale vloeistoffen te verhogen en hun arts op de hoogte te brengen als diarree optreedt tijdens de behandeling met Piqray.

Osteonecrose van de kaak

Voorzichtigheid is geboden wanneer Piqray en bisfosfonaten of denosumab ofwel gelijktijdig ofwel opeenvolgend worden gebruikt. Behandeling met Piqray mag niet worden gestart bij patiënten met aanhoudende osteonecrose van de kaak als gevolg van een eerdere of gelijktijdige behandeling met bisfosfonaten/denosumab. Patiënten moeten worden ingelicht dat ze nieuwe of verergerende orale symptomen tijdens de behandeling met Piqray (zoals tandmobiliteit, pijn of zwelling, het niet genezen van wondjes in de mond, of afscheiding) onmiddellijk moeten melden.

Bij patiënten die osteonecrose van de kaak ontwikkelen, moet standaard medische behandeling worden gestart.

Symptomatische viscerale ziekte

De veiligheid en werkzaamheid van dit geneesmiddel werden niet bestudeerd bij patiënten met symptomatische viscerale ziekte.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen die de plasmaconcentraties van alpelisib kunnen verhogen

BCRP-remmers

Alpelisib is een substraat voor BCRP *in vitro*. BCRP is betrokken bij de hepatobiliaire export en intestinale secretie van alpelisib; daarom kan remming van BCRP in de lever en darmen tijdens de eliminatie leiden tot een verhoging van de systemische blootstelling aan alpelisib. Daarom is voorzichtigheid geboden en wordt controle op toxiciteit geadviseerd tijdens gelijktijdige behandeling met remmers van BCRP (bijv. eltrombopag, lapatinib, pantoprazol).

Geneesmiddelen die de plasmaconcentraties van alpelisib kunnen verlagen

Zuurverlagende middelen

Gelijktijdige toediening van de H₂-receptorantagonist ranitidine in combinatie met een enkelvoudige 300 mg orale dosis alpelisib verminderde de biologische beschikbaarheid van alpelisib enigszins en verlaagde de algehele blootstelling aan alpelisib. In aanwezigheid van een vetarme en caloriearme (*low-fat low-calorie*, LFLC) maaltijd was AUC_{inf} verlaagd met gemiddeld 21% en C_{max} met 36% bij gebruik van ranitidine. In afwezigheid van voedsel was het effect uitgesprokener, met een daling van 30% voor AUC_{inf} en een daling van 51% voor C_{max} bij gebruik van ranitidine vergeleken met de nuchtere toestand zonder gelijktijdige toediening van ranitidine. Uit farmacokinetisch populatieonderzoek bleek geen significant effect van gelijktijdige toediening van zuurverminderende middelen, waaronder protonpompremmers, H₂-receptorantagonisten en antacida, op de farmacokinetiek van alpelisib. Daarom kan alpelisib gelijktijdig met zuurverminderende middelen worden toegediend, mits alpelisib onmiddellijk na het eten wordt ingenomen (zie rubriek 4.2).

Geneesmiddelen waarvan de plasmaconcentraties door alpelisib kan worden gewijzigd

Op basis van de resultaten van metabole *in vitro* uitgevoerde inductie- en inhibitieonderzoeken induceert alpelisib mogelijk de metabole klaring van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen gemetaboliseerd door CYP2B6, CYP2C9 en CYP3A, en remt alpelisib mogelijk de metabole klaring van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen gemetaboliseerd door CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 en CYP3A4 (tijdsafhankelijke remming) indien voldoende hoge concentraties worden bereikt *in vivo*.

CYP3A4-substraten

Er is geen dosisaanpassing nodig als Piqray gelijktijdig wordt toegediend met CYP3A4-substraten (bijv. everolimus, midazolam).

In een onderzoek naar geneesmiddelinteractie werd bevestigd dat er bij gelijktijdige toediening van alpelisib en everolimus, een gevoelig CYP3A4-substraat, geen sprake is van klinisch significante farmacokinetische interacties (stijging van AUC met 11,2%) tussen alpelisib en CYP3A4-substraten. Er werd geen verandering in de blootstelling aan everolimus waargenomen bij alpelisib-doses variërend van 250 tot 300 mg.

Voorzichtigheid is geboden wanneer Piqray wordt gebruikt in combinatie met CYP3A4-substraten die ook een aanvullend tijdsafhankelijk inhibitie- en inductiepotentieel op CYP3A4 hebben dat het eigen metabolisme beïnvloedt (bijv. rifampicine, ribociclib, encorafenib).

CYP2C9-substraten met een smalle therapeutische breedte

Bij gebrek aan klinische gegevens over CYP2C9 is voorzichtigheid geboden. Uit *in vitro*-onderzoeken is gebleken dat de farmacologische activiteit van CYP2C9-substraten met een smalle therapeutische index zoals warfarine kan worden verminderd door CYP2C9-inducerende effecten van alpelisib.

Gevoelige CYP2B6-substraten met een smalle therapeutische breedte

Gevoelige CYP2B6-substraten (bijv. bupropion) of CYP2B6-substraten met een smalle therapeutische breedte dienen met voorzichtigheid gebruikt te worden in combinatie met Piqray, aangezien alpelisib de klinische activiteit van deze geneesmiddelen mogelijk vermindert.

Stoffen die substraten van transporteiwitten zijn

In-vitro-evaluaties wezen uit dat alpelisib (en/of zijn metaboliet BZG791) het vermogen heeft om de activiteit van OAT3-geneesmiddeltransporteiwitten en intestinaal BCRP en P-gp te remmen. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van Piqray in combinatie met gevoelige substraten van deze transporteiwitten die een smalle therapeutische index vertonen, omdat Piqray de systemische blootstelling aan deze substraten kan verhogen.

Hormonale anticonceptiva

Er zijn geen klinische onderzoeken uitgevoerd waarin het geneesmiddelinteractiepotentieel tussen alpelisib en hormonale anticonceptiva werd beoordeeld.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Piqray is geïndiceerd bij mannen en postmenopauzale vrouwen. Het mag niet worden gebruikt bij vrouwen die (mogelijk) zwanger zijn of borstvoeding geven (zie rubriek 4.1).

Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen ervan op de hoogte te worden gesteld dat dieronderzoek en het werkingsmechanisme hebben aangetoond dat alpelisib een schadelijk effect kan hebben op de zich ontwikkelende foetus. In onderzoeken naar de embryo-foetale ontwikkeling bij ratten en konijnen is aangetoond dat orale toediening van alpelisib tijdens de organogenese embryotoxiciteit, foetotoxiciteit en teratogeniteit induceerde (zie rubriek 5.3).

In het geval dat vrouwen die zwanger kunnen worden Piqray gebruiken, dienen zij effectieve anticonceptie (bijv. dubbele-barrièremethoden) te gebruiken in de periode dat ze Piqray gebruiken en nog minstens 1 week na het staken van de behandeling met Piqray.

Mannelijke patiënten met een seksuele partner die zwanger is, mogelijk zwanger is of zwanger kan worden, dienen tijdens geslachtsgemeenschap een condoom te gebruiken in de periode dat ze Piqray gebruiken en nog minstens 1 week na het staken van de behandeling met Piqray.

Raadpleeg rubriek 4.6 van de samenvatting van de productkenmerken voor fulvestrant.

Zwangerschap

Piqray is niet geïndiceerd en mag niet gebruikt worden bij vrouwen die zwanger zijn of zwanger kunnen zijn (zie rubriek 4.1).

Er zijn geen gegevens over het gebruik van alpelisib bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Piqray wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

De zwangerschapsstatus van vrouwen die zwanger kunnen worden, dient te worden gecontroleerd voordat de behandeling met Piqray wordt gestart.

Borstvoeding

Het is niet bekend of alpelisib bij mensen of dieren in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Vanwege de mogelijkheid van ernstige bijwerkingen bij zuigelingen die borstvoeding krijgen, wordt aanbevolen dat vrouwen tijdens de behandeling en nog minstens 1 week na de laatste dosis Piqray geen borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van alpelisib op de vruchtbaarheid. Op grond van onderzoek bij dieren naar toxiciteit bij herhaalde dosering kan alpelisib de vruchtbaarheid van mannen en vrouwen in de vruchtbare leeftijd verminderen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Piqray heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten dienen geïnformeerd te worden dat ze voorzichtig moeten zijn bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines als ze tijdens behandeling last hebben van vermoeidheid of wazig zien (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het veiligheidsprofiel is gebaseerd op gegevens van 284 patiënten in de behandelingsgroep met Piqray plus fulvestrant van het dubbelblind, placebogecontroleerd fase III-onderzoek.

De meest voorkomende bijwerkingen (gemeld met een frequentie > 20% in de gecombineerde onderzoekspopulatie met en zonder mutatie) waren plasmagluucose verhoogd (79,2%), creatinine verhoogd (67,6%), diarree (59,5%), gammaglutamyltransferase verhoogd (53,2%), rash (51,8%), lymfocytentelling verlaagd (55,3%), misselijkheid (46,8%), alanineaminotransferase verhoogd (44,0%), anemie (44,0%), vermoeidheid (43,3%), lipase verhoogd (42,6%), verminderde eetlust (35,9%), stomatitis (30,3%), braken (28,5%), gewicht verlaagd (27,8%), hypocalciëmie (27,8%), plasmagluucose verlaagd (26,8%), geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) verlengd (22,2%) en alopecie (20,4%).

De meest voorkomende bijwerkingen van graad 3 of 4 (gemeld met een frequentie \geq 2%) waren plasmagluucose verhoogd (39,1%), rash (19,4%), gammaglutamyltransferase verhoogd (12,0%), lymfocytentelling verlaagd (9,2%), diarree (7,0%), lipase verhoogd (7,0%), hypokaliëmie (6,3%), vermoeidheid (5,6%), gewicht verlaagd (5,3%), anemie (4,9%), hypertensie (4,6%), alanineaminotransferase verhoogd (4,2%), misselijkheid (2,8%), creatinine verhoogd (2,8%), stomatitis (2,5%), hypocalciëmie (2,1%) en mucosale ontsteking (2,1%).

De bijwerkingen die het vaakst leidden tot staken van de behandeling waren hyperglykemie (6,3%), rash (4,2%), diarree (2,8%) en vermoeidheid (2,5%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen uit het klinische fase III-onderzoek en tijdens postmarketingervaring (tabel 7) worden vermeld op basis van systeem/orgaanklasse volgens MedDRA. Binnen elke systeem/orgaanklasse zijn de bijwerkingen gerangschikt naar frequentie, met de meest voorkomende bijwerkingen eerst. Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. Daarnaast is de overeenkomstige frequentiecategorie voor elke bijwerking gebaseerd op de volgende conventie: zeer vaak (\geq 1/10); vaak (\geq 1/100, < 1/10); soms (\geq 1/1.000, < 1/100); zelden (\geq 1/10.000, < 1/1.000); zeer zelden (< 1/10.000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 7 Bijwerkingen waargenomen in klinisch fase III-onderzoek en tijdens postmarketingervaring

Bijwerking	Alle graden (%)		Graad 3 of 4 (%)
Infecties en parasitaire aandoeningen			
Urinerweginfectie ¹	Zeer vaak	29 (10,2)	2 (0,7)*
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			
Anemie	Zeer vaak	125 (44,0)	14 (4,9)*
Lymfocytentelling verlaagd	Zeer vaak	157 (55,3)	26 (9,2)
Plaatjestelling verlaagd	Zeer vaak	43 (15,1)	4 (1,4)*
Immuunsysteemaandoeningen			
Overgevoeligheid ²	Vaak	11 (3,9)	2 (0,7)*
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			
Plasmaglucose verhoogd	Zeer vaak	225 (79,2)	111 (39,1)
Plasmaglucose verlaagd	Zeer vaak	76 (26,8)	1 (0,4)
Verminderde eetlust	Zeer vaak	102 (35,9)	2 (0,7)*
Hypokaliëmie	Zeer vaak	42 (14,8)	18 (6,3)
Hypocalciëmie	Zeer vaak	79 (27,8)	6 (2,1)
Magnesium verlaagd	Zeer vaak	34 (12,0)	1 (0,4)
Dehydratie	Vaak	10 (3,5)	1 (0,4)*
Ketoacidose ³	Soms	2 (0,7)	2 (0,7)
Psychische stoornissen			
Insomnia	Vaak	22 (7,7)	
Zenuwstelselaandoeningen			
Hoofdpijn	Zeer vaak	55 (19,4)	2 (0,7)*
Dysgeusie ⁴	Zeer vaak	44 (15,5)	1 (0,4)*
Oogaandoeningen			
Gezichtsvermogen wazig	Vaak	15 (5,3)	1 (0,4)*
Droog oog	Vaak	10 (3,5)	
Bloedvataandoeningen			
Hypertensie	Vaak	27 (9,5)	13 (4,6)
Lymfoedeem	Vaak	16 (5,6)	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			
Pneumonitis ⁵	Vaak	5 (1,8)	1 (0,4)*
Maagdarmstelselaandoeningen			
Diarree	Zeer vaak	169 (59,5)	20 (7,0)*
Misselijkheid	Zeer vaak	133 (46,8)	8 (2,8)*
Stomatitis ⁶	Zeer vaak	86 (30,3)	7 (2,5)*
Braken	Zeer vaak	81 (28,5)	2 (0,7)*
Abdominale pijn	Zeer vaak	50 (17,6)	4 (1,4)*
Dyspepsie	Zeer vaak	33 (11,6)	
Tandpijn	Vaak	13 (4,6)	1 (0,4)*
Gingivitis	Vaak	11 (3,9)	1 (0,4)*
Gingiva-pijn	Vaak	9 (3,2)	
Cheilitis	Vaak	8 (2,8)	
Pancreatitis	Soms	1 (0,4)	1 (0,4)

Huid- en onderhuidaandoeningen			
Rash ⁷	Zeer vaak	147 (51,8)	55 (19,4)*
Alopecia	Zeer vaak	58 (20,4)	
Pruritus	Zeer vaak	53 (18,7)	2 (0,7)*
Droge huid ⁸	Zeer vaak	53 (18,7)	1 (0,4)*
Erytheem ⁹	Vaak	18 (6,3)	2 (0,7)*
Dermatitis ¹⁰	Vaak	10 (3,5)	2 (0,7)*
Palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom	Vaak	5 (1,8)	
Erythema multiforme	Vaak	3 (1,1)	2 (0,7)*
Stevens-Johnson-syndroom	Soms	1 (0,4)	1 (0,4)*
Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS-syndroom) [#]	Niet bekend	Niet bekend	Niet bekend
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			
Spierspasmen	Vaak	22 (7,7)	
Myalgie	Vaak	19 (6,7)	1 (0,4)*
Osteonecrose van kaak	Vaak	16 (5,6)	5 (1,8)*
Nier- en urinewegaandoeningen			
Acuut nierletsel	Vaak	16 (5,6)	5 (1,8)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			
Vermoeidheid ¹¹	Zeer vaak	123 (43,3)	16 (5,6)*
Mucosale ontsteking	Zeer vaak	56 (19,7)	6 (2,1)*
Perifeer oedeem	Zeer vaak	47 (16,5)	
Pyrexie	Zeer vaak	45 (15,8)	2 (0,7)
Mucosale droogheid ¹²	Zeer vaak	36 (12,7)	1 (0,4)*
Oedeem ¹³	Vaak	18 (6,3)	
Onderzoeken			
Gewicht verlaagd	Zeer vaak	79 (27,8)	15 (5,3)*
Bloedcreatinine verhoogd	Zeer vaak	192 (67,6)	8 (2,8)*
Gammaglutamyltransferase verhoogd	Zeer vaak	151 (53,2)	34 (12,0)
Alanineaminotransferase verhoogd	Zeer vaak	125 (44,0)	12 (4,2)*
Lipase verhoogd	Zeer vaak	121 (42,6)	20 (7,0)
Geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) verlengd	Zeer vaak	63 (22,2)	2 (0,7)
Albumine verlaagd	Zeer vaak	41 (14,4)	1 (0,4)
Geglycosylerde hemoglobine verhoogd	Vaak	8 (2,8)	0
* Er werden geen bijwerkingen van graad 4 waargenomen			
# Bijwerkingen gemeld tijdens postmarketingervaring. Deze zijn afkomstig van spontane meldingen waarbij het niet altijd mogelijk is de frequentie of een causaal verband met de blootstelling aan het geneesmiddel op betrouwbare wijze vast te stellen.			
1 Urineweginfectie: omvat ook één geval van urosepsis			
2 Overgevoeligheid: omvat ook allergische dermatitis			
3 Ketoacidose: omvat ook diabetische ketoacidose			
4 Dysgeusie: omvat ook ageusie, hypogeusie			
5 Pneumonitis: omvat ook interstitiële longziekte			
6 Stomatitis: omvat ook aften en mondulceratie			
7 Rash: omvat ook maculopapuleuze rash, vlekkerige rash, gegeneraliseerde rash, papuleuze rash, pruritische rash			
8 Droge huid: omvat ook huidkloven, xerose, xeroderma			
9 Erytheem: omvat ook gegeneraliseerd erytheem			
10 Dermatitis: omvat ook acneïforme dermatitis			
11 Vermoeidheid: omvat ook asthenie			
12 Mucosale droogheid: omvat ook droge mond, vulvovaginale droogte			
13 Oedeem: omvat ook aangezichtszwelling, gezichtsoedeem, ooglidoedeem			

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hyperglykemie

Hyperglykemie (NPG > 160 mg/dl) werd gemeld bij 190 (66,9%) patiënten; gevallen van graad 2 (NPG 160-250 mg/dl), graad 3 (NPG > 250-500 mg/dl) en graad 4 (NPG > 500 mg/dl) werden gemeld bij respectievelijk 16,2%, 33,8% en 4,6% van de patiënten.

Op basis van NPG- en HbA1c-uitgangswaarden werd 56% van de patiënten beschouwd als prediabetisch (NPG > 100-126 mg/dl [5,6 tot 6,9 mmol/l] en/of HbA1c 5,7-6,4%) en werd 4,2% van de patiënten beschouwd als diabetisch (NPG \geq 126 mg/dl [\geq 7,0 mmol/l] en/of HbA1c \geq 6,5%). Bij 74,8% van de patiënten die bij aanvang prediabetisch waren, deed zich hyperglykemie (alle graden) voor bij behandeling met alpelisib. Bij alle patiënten met hyperglykemie van graad \geq 2 (NPG \geq 160 mg/dl) bedroeg de mediane tijd tot eerste optreden 15 dagen (spreiding: 5 dagen tot 900 dagen) (op basis van laboratoriumbevindingen). De mediane duur van hyperglykemie van graad \geq 2 bedroeg 10 dagen (95%-BI: 8 tot 13 dagen). Bij de patiënten met hyperglykemie van graad \geq 2 bedroeg de mediane tijd tot verbetering (met minstens één graad ten opzichte van het eerste voorval) 8 dagen (95%-BI: 8 tot 10 dagen). Bij alle patiënten die met fulvestrant doorgingen na stopzetting van Piqray, keerde de NPG-spiegel terug naar de uitgangswaarde (normaal).

Hyperglykemie werd behandeld met antidiabetica, zie rubriek 4.4.

Rash

Gevalen van rash (waaronder maculopapuleuze, vlekkerige, gegeneraliseerde, papuleuze en pruritische rash, dermatitis en acneïforme dermatitis) werden gemeld bij 153 (53,9%) patiënten. De rash was hoofdzakelijk licht of matig (graad 1 of 2) en responsief op behandeling, en in sommige gevallen ging de rash gepaard met pruritus en een droge huid. Gevalen van graad 2 en 3 werden gemeld bij respectievelijk 13,7% en 20,1% van de patiënten, met een mediane tijd tot het optreden van 12 dagen (spreiding: 2 dagen tot 220 dagen).

Bij patiënten die een profylactische rashbehandeling, inclusief antihistaminica, kregen, werd rash minder vaak gemeld dan in de totale populatie: 26,1% vs. 53,9% voor alle gradaties, 11,4% vs. 20,1% voor graad 3 en 3,4% vs. 4,2% voor rash leidend tot definitieve stopzetting van Piqray. Derhalve kan bij de start van de behandeling met Piqray worden begonnen met profylactische toediening van antihistaminica.

Gastro-intestinale toxiciteit (misselijkheid, diarree, braken)

Diarree, misselijkheid en braken werden gemeld bij respectievelijk 59,5%, 46,8% en 28,5% van de patiënten (zie tabel 7).

Gevalen van diarree van graad 2 en 3 werden gemeld bij respectievelijk 19,7% en 7,0% van de patiënten, met een mediane tijd tot het optreden van diarree van graad \geq 2 van 50 dagen (spreiding: 1 dag tot 954 dagen).

Ernstige diarree en klinische gevolgen, zoals dehydratie en acuut nierletsel, zijn gemeld tijdens de behandeling met Piqray en verdwenen met passende interventie (zie tabel 4). Anti-emetica (bijv. ondansetron) en anti-diarrhoïca (bijv. loperamide) werden gebruikt bij respectievelijk 28/153 (17,6%) en 109/169 (64,5%) patiënten om de symptomen te behandelen.

Osteonecrose van de kaak

Osteonecrose van de kaak werd gemeld bij 5,6% van de patiënten (16/284) in de behandelingsgroep met Piqray plus fulvestrant. Vijftien patiënten die osteonecrose van de kaak doormaakten, werden blootgesteld aan gelijktijdig gegeven bisfosfonaten (bijv. zoledroninezuur). Daarom kan een verhoogd risico van ontwikkeling van osteonecrose van de kaak niet worden uitgesloten bij patiënten die Piqray en bisfosfonaten krijgen.

Ouderen

Bij patiënten ≥ 65 jaar die met alpelisib plus fulvestrant werden behandeld, was sprake van een hogere incidentie van hyperglykemie van graad 3-4 (45,3%) vergeleken met patiënten < 65 jaar (33,5%), terwijl hyperglykemie van graad 3-4 bij patiënten < 75 jaar 36% bedroeg vergeleken met 55,9% bij patiënten ≥ 75 jaar.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Symptomen

De bijwerkingen geassocieerd met overdosering zijn in overeenstemming met het veiligheidsprofiel van Piqray en omvatten hyperglykemie, misselijkheid, asthenie en rash.

Behandeling

In alle gevallen van overdosering moeten waar nodig algemene symptomatische en ondersteunende maatregelen worden ingesteld. Er is geen antidotum tegen Piqray bekend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen, overige antineoplastische middelen, ATC-code: L01XX65

Werkingsmechanisme

Alpelisib is een α -specifieke klasse I fosfatidylinositol-3-kinase (PI3K α)-remmer. *Gain-of-function*-mutaties in het gen dat codeert voor de katalytische α -subeenheid van PI3K (PIK3CA) leiden tot activering van PI3K α en AKT-signalering, cellulaire transformatie en de vorming van tumoren in *in-vitro*- en *in-vivo*-modellen.

In borstkankercellijnen remde alpelisib de fosforylering van PI3K downstream doelwitten waaronder AKT, en vertoonde het activiteit in cellijnen met een PIK3CA-mutatie.

In vivo remde alpelisib de PI3K/AKT-sigtaaltransductieroute en verminderde het de tumorgroei in xenotransplantaatmodellen, waaronder modellen van borstkanker.

Het is aangetoond dat PI3K-remming door behandeling met alpelisib een toename van de oestrogenreceptor (ER)-transcriptie in borstkankercellen induceert. De combinatie van alpelisib en fulvestrant liet een toegenomen antitumoractiviteit zien vergeleken met monotherapie met alpelisib of fulvestrant in xenotransplantaatmodellen afgeleid van ER-positieve, PIK3CA-gemuteerde borstkankercellijnen.

De PI3K/AKT-sigtaaltransductieroute is verantwoordelijk voor glucosehomeostase, en hyperglykemie is een verwachte on-target bijwerking van PI3K-remming.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Piqray werd onderzocht in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase III-hoofdonderzoek naar alpelisib in combinatie met fulvestrant bij postmenopauzale vrouwen, en mannen, met HR-positieve, HER2-negatieve gevorderde (lokaal-regionaal gerecidiveerde of gemetastaseerde) borstkanker bij wie de ziekteprogressie vertoonde of terugkeerde tijdens of na behandeling op basis van een aromataseremmer (met of zonder CDK4/6-combinatie).

In totaal werden 572 patiënten ingeschreven in twee cohorten: één cohort met borstkanker mét PIK3CA-mutatie en één cohort met borstkanker zonder PIK3CA-mutatie. De patiënten werden in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd naar behandeling met ofwel alpelisib 300 mg plus fulvestrant ofwel placebo plus fulvestrant. De randomisatie werd gestratificeerd naar aanwezigheid van long- en/of levermetastase en eerdere behandeling met een of meerdere CDK4/6-remmers.

In het cohort met PIK3CA-mutatie werden 169 patiënten met één of meer PIK3CA-mutaties (C420R, E542K, E545A, E545D [alleen 1635G>T], E545G, E545K, Q546E, Q546R, H1047L, H1047R of H1047Y) gerandomiseerd naar behandeling met alpelisib in combinatie met fulvestrant en werden 172 patiënten gerandomiseerd naar behandeling met placebo in combinatie met fulvestrant. In dit cohort hadden 170 (49,9%) patiënten lever-/longmetastasen en hadden 20 (5,9%) patiënten een eerdere behandeling met een CDK4/6-remmer gekregen.

De patiënten hadden een mediane leeftijd van 63 jaar (spreiding: 25 tot 92 jaar). 44,9% van de patiënten was 65 jaar of ouder en ≤ 85 jaar. Van de opgenomen patiënten was 66,3% wit, 21,7% Aziatisch en 1,2% zwart of Afro-Amerikaans. De onderzoekspopulatie omvatte één mannelijke patiënt; hij was ingeschreven in het cohort met de PIK3CA-mutatie en werd behandeld met alpelisib en fulvestrant. Van de proefpersonen had 66,0% en 33,4% een ECOG-prestatiestatus van respectievelijk 0 en 1.

Van de patiënten had 97,7% een eerdere endocriene therapie gekregen. Bij 67,7% van de proefpersonen was endocriene therapie de laatste therapie vóór hun inschrijving in het onderzoek. Letrozol en anastrozol waren de meest gebruikte endocriene therapieën. Het kader van de laatste endocriene therapie vóór inschrijving in het onderzoek was therapeutisch bij 47,8% van de patiënten en adjuvante therapie bij 51,9% van de patiënten. In totaal werd 85,6% van de patiënten aangemerkt als personen met endocrien-resistente ziekte: primaire endocriene resistentie (*de novo* resistentie) werd waargenomen bij 13,2% en secundaire endocriene resistentie (recidief/progressie na een initiële respons) bij 72,4% van de patiënten.

Er was tussen de onderzoeksgroepen een goede balans met betrekking tot demografische gegevens, ziektekenmerken bij aanvang, ECOG-score, tumorlast en eerdere antineoplastische therapie.

Tijdens de gerandomiseerde behandelingsfase werd alpelisib 300 mg of placebo oraal toegediend, eenmaal daags op continue basis. Fulvestrant 500 mg werd intramusculair toegediend in cyclus 1 op dag 1 en 15 en vervolgens op dag 1 van een 28 dagen tellende cyclus tijdens de behandelingsfase (toediening ±3 dagen).

Patiënten mochten tijdens het onderzoek of na ziekteprogressie niet van placebo overstappen op alpelisib.

Het primaire eindpunt voor het onderzoek was progressievrije overleving (*progression-free survival*, PFS) aan de hand van de responsbeoordelingscriteria bij solide tumoren (RECIST v1.1), op basis van de onderzoekersbeoordeling bij patiënten met gevorderde borstkanker met PIK3CA-mutatie. Het belangrijkste secundaire eindpunt was totale overleving (*overall survival*, OS) voor patiënten met PIK3CA-mutatiestatus.

Andere secundaire eindpunten waren, onder andere, PFS voor patiënten zonder PIK3CA-mutatie en OS voor patiënten zonder PIK3CA-mutatie.

De mediane duur van de opvolging (tussen randomisatie en 12 juni 2018, de datum waarop het verzamelen van gegevens werd afgesloten) in het cohort met de PIK3CA-mutatie bedroeg 20 maanden.

De werkzaamheidsresultaten in het cohort met de PIK3CA-mutatie lieten een statistisch significante verbetering van de PFS zien bij patiënten behandeld met alpelisib plus fulvestrant ten opzichte van patiënten behandeld met placebo plus fulvestrant, met een geschatte reductie van het risico van ziekteprogressie of overlijden van 35%.

Tabel 8 Onderzoek C2301 - Samenvatting van werkzaamheidsresultaten (cohort met PIK3CA-mutatie)

	Piqray + fulvestrant (n=169)	Placebo + fulvestrant (n=172)
<i>Gegevens met gebruikmaking van de primaire analysedata met 'cut-off'-datum 12 juni 2018</i>		
Mediane progressievrije overleving (PFS) (maanden, 95%-BI)		
Radiologische beoordeling onderzoeker [#]		
Cohort met PIK3CA-mutatie (N=341)	11,0 (7,5-14,5)	5,7 (3,7-7,4)
Hazardratio (95%-BI)	0,65 (0,50-0,85)	
p-waarde ^a	0,00065	
Beoordeling geblindeerde onafhankelijke beoordelingscommissie* [#]		
Cohort met PIK3CA-mutatie (N=173)	11,1 (7,3-16,8)	3,7 (2,1-5,6)
Hazardratio (95%-BI)	0,48 (0,32-0,71)	
p-waarde	n.v.t.	
<i>Gegevens op basis van de tweede tussentijdse OS-analysedata met 'cut-off'-datum 30 september 2019</i>		
Mediane progressievrije overleving (PFS) (maanden, 95%-BI)		
Radiologische beoordeling onderzoeker [#]		
Cohort met PIK3CA-mutatie (N=341)	11,0 (7,5-14,5)	5,7 (3,7-7,4)
Hazardratio (95%-BI)	0,64 (0,50-0,81)	
p-waarde	n.v.t.	
Totale overleving (OS) (maanden, 95%-BI)		
Cohort met PIK3CA-mutatie (N=341)	40,6 (32,2-NS)	31,2 (26,8-NS)
Hazardratio (95%-BI)	0,77 (0,56-1,06)	
p-waarde ^a	0,06	
BI = betrouwbaarheidsinterval; N = aantal patiënten; n.v.t. = niet van toepassing; NS = niet schatbaar		
^a p-waarde is verkregen met de eenzijdige gestratificeerde logrank-toets.		
[#] Per RECIST 1.1		
* Op basis van 50% <i>audit-based</i> benadering		

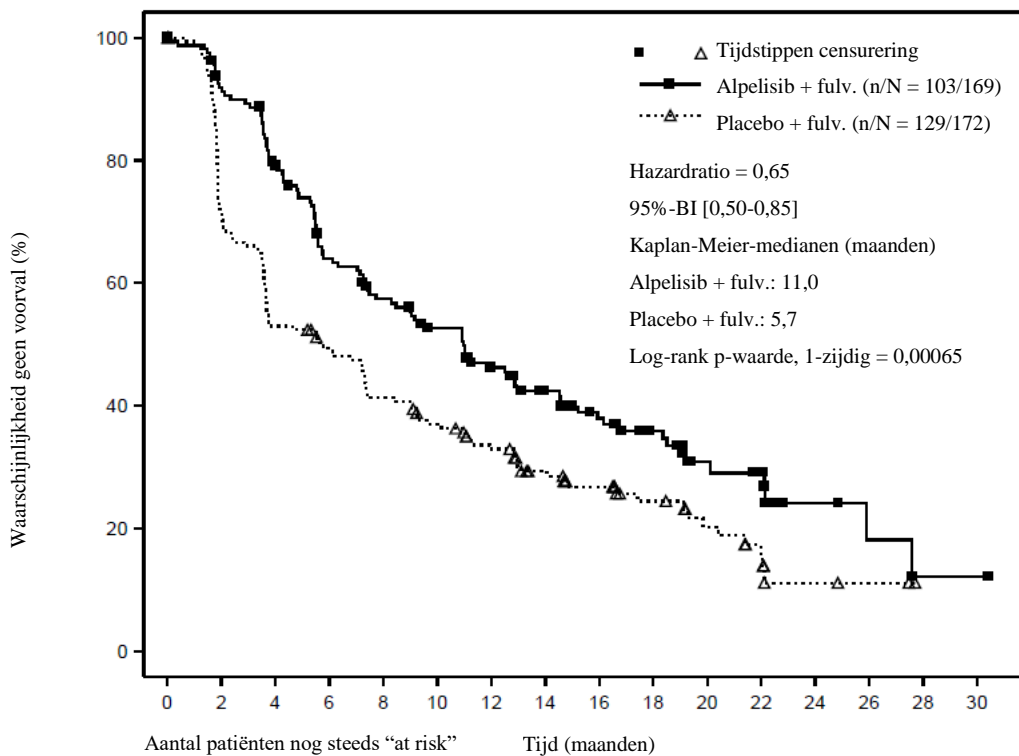
In het cohort met PIK3CA-mutatie bleek uit analyses van PFS-subgroepen, conform de onderzoekersbeoordeling op basis van randomisatie-stratificatiefactoren, een over het algemeen consistent behandelingseffect ten gunste van de behandelingsgroep met alpelisib, ongeacht aan- of afwezigheid van long-/levermetastasen.

Bij 20 patiënten met eerdere behandeling met een CDK4/6 remmer was de hazard ratio (HR) 0,48 (95%-BI: 0,17-1,36); de mediane PFS was 1,8 maanden (95%-BI: 1,7-3,6) in de behandelingsgroep met placebo plus fulvestrant en 5,5 maanden (95%-BI: 1,6-16,8) in de behandelingsgroep met alpelisib plus fulvestrant.

Gebruik makend van een ‘cut-off’-datum voor data van 12-Jun-2018 waren de PFS-resultaten voor de subgroep van de endocrien-resistente patiënten (HR=0,64; 95%-BI: 0,49-0,85, n=292) en de endocrien-gevoelige patiënten (HR=0,87; 95%-BI: 0,35-2,17, n=39) in het voordeel van de behandelingsgroep met alpelisib plus fulvestrant. Het aantal endocrien-gevoelige patiënten met een PIK3CA-mutatie was beperkt (n=39) en de resultaten dienen met voorzichtigheid geïnterpreteerd te worden.

Gebruik makend van een ‘cut-off’-datum voor data van 12-Jun-2018, was het totale responspercentage (ORR) bij patiënten met meetbare ziekte bij aanvang 35,7% (95%-BI: 27,4-44,7) in de behandelingsgroep met alpelisib plus fulvestrant en 16,2% (95%-BI: 10,4-23,5) in de behandelingsgroep met placebo plus fulvestrant.

Figuur 1 Kaplan-Meier-curve van progressievrije overleving in cohort met PIK3CA-mutatie, zoals beoordeeld door lokale onderzoeker



Tijd (maanden)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
Alpelisib + fulv.	169	158	145	141	123	113	97	95	85	82	75	71	62	54	50	43	39	32	30	27	17	16	14	5	5	4	3	3	1	1	1	0
Placebo + fulv.	172	167	172	161	118	89	88	80	77	67	66	58	54	48	41	37	29	29	21	20	19	14	13	9	3	3	2	2	2	0	0	0

Cohort zonder PIK3CA-mutatie

Er werd geen PFS-voordeel waargenomen bij patiënten van wie het tumorweefsel geen PIK3CA-mutatie had.

Eerder gebruik van fulvestrant in onderzoek CBYL719X2102

Patiënten die eerder behandeld werden met fulvestrant werden niet opgenomen in het pivotale onderzoek. In het fase I-onderzoek CBYL719X2101 meldden 39 proefpersonen eerder gebruik van fulvestrant. De beste totale respons op behandeling met alpelisib plus fulvestrant voor de 21 proefpersonen met PIK3CA-mutaties en meetbare ziekte bij aanvang was partiële respons bij 7 proefpersonen, stabiele ziekte bij 11 proefpersonen en progressieve ziekte bij 2 proefpersonen. Dientengevolge is het bewijs van de werkzaamheid van deze behandeling niet geleverd bij patiënten die eerder werden behandeld met fulvestrant wegens de huidige beperkte gegevens (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Piqray in alle subgroepen van pediatrische patiënten met borstkanker (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van alpelisib werd onderzocht bij patiënten op een oraal doseringsschema variërend van 30 tot 450 mg per dag. Gezonde proefpersonen kregen een enkelvoudige orale dosis die varieerde van 300 tot 400 mg. De farmacokinetiek bij oncologiepatiënten en gezonde proefpersonen was vergelijkbaar.

Absorptie

Na orale toediening van alpelisib varieerde de mediane tijd tot het bereiken van de piekplasmaconcentratie (t_{max}) tussen 2,0 en 4,0 uur, onafhankelijk van dosis, tijd of regime. Op basis van absorptiemodellen werd geschat dat de biologische beschikbaarheid zeer hoog (> 99%) is onder niet-nuchtere omstandigheden, maar lager onder nuchtere omstandigheden (~68,7% bij een dosis van 300 mg). Steady-state-plasmaconcentraties van alpelisib na dagelijkse dosering kunnen bij de meeste patiënten naar verwachting worden bereikt op dag 3 na het instellen van de therapie.

Effect van voedsel

De absorptie van alpelisib wordt beïnvloed door voedsel. Bij gezonde vrijwilligers na een enkelvoudige orale alpelisib-dosis van 300 mg resulteerde een vetrijke en calorierijke (*high-fat high-calorie*, HFHC) maaltijd (985 calorieën met 58,1 g vet), in vergelijking met de nuchtere toestand, in een verhoging van AUC_{inf} met 73% en C_{max} met 84%, en een vetarme en caloriearme (*low-fat low-calorie*, LFLC) maaltijd (334 calorieën met 8,7 g vet) resulteerde in een verhoging van AUC_{inf} met 77% en C_{max} met 145%. Er werd tussen LFLC en HFHC geen significant verschil in AUC_{inf} vastgesteld, met een geometrisch gemiddelde van 0,978 (BI: 0,876-1,09), wat aantoont dat vetgehalte noch totale calorie-inname een aanzienlijke invloed op de absorptie heeft. De toename van de gastro-intestinale oplosbaarheid door de gal, afgescheiden in reactie op voedselinname, is de mogelijke oorzaak van het effect van voedsel. Derhalve moet Piqray onmiddellijk na het eten worden ingenomen, elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip.

Distributie

Alpelisib bindt matig aan eiwitten, met een vrije fractie van 10,8%, ongeacht de concentratie. Alpelisib werd gelijkmatig gedistribueerd tussen rode bloedcellen en plasma, met een gemiddelde bloed-plasmaratio van 1,03 *in vivo*. Aangezien alpelisib een substraat van humane effluxtransporteiwitten is, wordt er niet verwacht dat bij de mens penetratie van de bloed-hersenbarrière plaats zal vinden. Het distributievolume van alpelisib bij steady-state (V_{ss}/F) wordt geschat op 114 liter (interindividuele variatiecoëfficiënt [CV%] 46%).

Biotransformatie

In-vitro-onderzoeken hebben aangetoond dat de vorming van de hydrolysemetaboliet BZG791 door chemische en enzymatische amidehydrolyse een belangrijke metabole route is, gevolgd door een geringere bijdrage van CYP3A4. De hydrolyse van alpelisib vindt systemisch plaats door zowel chemische afbraak als enzymatische hydrolyse via alom tot expressie gebrachte enzymen van hoge capaciteit (esterasen, amidasen, choline-esterase) die niet beperkt zijn tot de lever. CYP3A4-gemedieerde metabolieten en glucuroniden waren goed voor ~15% van de dosis; BZG791 was goed voor ~40-45% van de dosis. De rest van de geabsorbeerde fractie van de dosis werd uitgescheiden als alpelisib.

Eliminatie

Alpelisib laat een lage klaring zien, met 9,2 l/u (CV% 21%) op basis van farmacokinetisch populatie-onderzoek onder niet-nuchtere omstandigheden. De van de populatie afgeleide halfwaardetijd, ongeacht dosis en tijd, bedroeg 8 tot 9 uur bij steady-state met 300 mg eenmaal daags.

In een massabalansonderzoek bij mensen werden alpelisib en de metabolieten van alpelisib na orale toediening uitgescheiden in de feces (81,0%), voornamelijk via de hepatobiliaire route en/of intestinale secretie van alpelisib, of gemetaboliseerd tot BZG791. De excretie in de urine is gering (13,5%), met onveranderde alpelisib (2%). Na een enkelvoudige orale dosis van [14C]-alpelisib werd 94,5% van de totale toegediende radioactieve dosis binnen 8 dagen teruggevonden.

Lineariteit/non-lineariteit

Het werd vastgesteld dat tussen 30 en 450 mg de farmacokinetiek lineair was qua dosis en tijd onder niet-nuchtere omstandigheden. Na meerdere doses is de blootstelling aan alpelisib (AUC) bij steady-state slechts iets hoger dan bij een enkelvoudige dosis, met een gemiddelde accumulatie van 1,3 tot 1,5 bij een dagelijks doseringsschema.

Metabole interactie

CYP3A4-substraten

In een geneesmiddeleninteractieonderzoek met het gevoelige CYP3A4-substraat everolimus steeg de AUC met 11,2%. Er wordt geen klinisch betekenisvolle verandering verwacht als gevolg van een geneesmiddeleninteractie met CYP3A4-substraten.

CYP3A4-inductoren en -remmers

De effecten van CYP3A4-inductoren of -remmers zijn niet onderzocht in klinisch onderzoek. Er worden geen klinisch betekenisvolle veranderingen in totale blootstelling verwacht als gevolg van de lage fractie (< 15%) die door CYP3A4 gemetaboliseerd wordt.

Interactie met betrekking tot transporteiwitten

Op basis van *in-vitro*-gegevens kan remming van het organisch-aniontransporteiwit OAT3 van de nier door alpelisib (en/of zijn metaboliet BZG791) niet worden genegeerd bij patiënten met de therapeutische dosis.

Alpelisib vertoonde slechts een zwakke *in-vitro*-inhibitie ten opzichte van de alom tot expressie gebrachte effluxtransporteiwitten (P-gp, BCRP, MRP2, BSEP), 'solute carrier transporters' bij de ingang van de lever (OATP1B1, OATP1B3, OCT1) en 'solute carrier transporters' in de nieren (OAT1, OCT2, MATE1, MATE2K). Aangezien ongebonden systemische steady-state-concentraties (of concentraties bij de ingang van de lever) bij zowel de therapeutische dosering als de maximaal verdragen dosering significant lager zijn dan de experimenteel vastgestelde ongebonden inhibitieconstanten of IC₅₀, zal de inhibitie zich niet vertalen in klinische significantie. Vanwege de hoge concentraties alpelisib in het darmlumen kan een effect op intestinaal P-gp en BCRP niet volledig worden uitgesloten.

Speciale populaties

Effect van leeftijd, gewicht en geslacht

Het farmacokinetische populatie-onderzoek liet zien dat er geen klinisch relevante effecten van leeftijd, lichaamsgewicht of geslacht op de systemische blootstelling aan alpelisib zijn waarvoor een aanpassing van de dosis Piqrax nodig is.

Pediatrische patiënten (jonger dan 18 jaar)

De farmacokinetiek van Piqrax bij kinderen in de leeftijd van 0-18 jaar is niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Ouderen (65 jaar of ouder)

Van de 284 patiënten die werden behandeld met Piqray in het fase III-onderzoek (in de behandelingsgroep met alpelisib plus fulvestrant) waren 117 patiënten ≥ 65 jaar en 34 patiënten tussen 75 en 87 jaar. Over het algemeen werden er geen verschillen in blootstelling aan Piqray waargenomen tussen deze en jongere patiënten (zie rubriek 4.2).

Ras/ethniciteit

Uit farmacokinetisch populatie-onderzoek en farmacokinetische analyses binnen een fase I-onderzoek bij Japanse kankerpatiënten bleek dat er geen klinisch relevante effecten van ethniciteit op de systemische blootstelling aan Piqray zijn.

Niet-compartmentele farmacokinetische parameters na enkelvoudige en meerdere dagdoses van Piqray bij Japanse patiënten kwamen sterk overeen met de parameters die werden gerapporteerd bij de witte populatie.

Nierinsufficiëntie

Op grond van een farmacokinetisch populatie-onderzoek bij 117 patiënten met een normale nierfunctie (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²)/(CLcr ≥ 90 ml/min), 108 patiënten met lichte nierinsufficiëntie (eGFR 60 tot < 90 ml/min/1,73 m²)/(CLcr 60 tot < 90 ml/min) en 45 patiënten met matige nierinsufficiëntie (eGFR 30 tot < 60 ml/min/1,73 m²), had lichte tot matige nierinsufficiëntie geen effect op de blootstelling aan alpelisib (zie rubriek 4.2).

Leverinsufficiëntie

Op grond van een farmacokinetisch onderzoek bij patiënten met leverinsufficiëntie hadden matige en ernstige leverinsufficiëntie een verwaarloosbaar effect op de blootstelling aan alpelisib (zie rubriek 4.2). De gemiddelde blootstelling aan alpelisib steeg tot het 1,26-voudige bij patiënten met een ernstige (GMR: 1,00 voor C_{max}; 1,26 voor AUC_{last}/AUC_{inf}) leverinsufficiëntie.

Op grond van een farmacokinetisch populatie-onderzoek bij 230 patiënten met een normale leverfunctie, 41 patiënten met lichte leverinsufficiëntie en geen patiënten met matige leverinsufficiëntie, hadden lichte en matige leverinsufficiëntie geen effect op de blootstelling aan alpelisib, wat de bevindingen van het specifieke onderzoek naar leverinsufficiëntie verder ondersteunt (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Veiligheidsfarmacologie en toxiciteit bij herhaalde dosering

Het merendeel van de waargenomen effecten van alpelisib was gerelateerd aan de farmacologische activiteit van alpelisib als p110 α -specifieke remmer van de PI3K-route, zoals de invloed op de glucosehomeostase resulterend in hyperglykemie en het risico op verhoogde bloeddruk. Het beenmerg- en lymfweefsel, de pancreas en sommige voortplantingsorganen van beide geslachten waren de voornaamste doelorganen voor bijwerkingen. De effecten op beenmerg en lymfoïdweefsel waren over het algemeen reversibel na het staken van de behandeling. De effecten op de pancreas en voortplantingsorganen waren niet volledig reversibel maar vertoonden een tendens richting reversie.

Cardiovasculaire veiligheidsfarmacologie

In-vitro-remming van hERG-kanalen (IC₅₀ van 9,4 μ M) werd aangetoond bij concentraties die een factor ~ 13 hoger waren dan de blootstelling bij de mens, bij de aanbevolen dosis van 300 mg/dag. Er werd geen relevant elektrofysiologisch effect waargenomen bij honden.

Carcinogeniteit en mutageniteit

Er zijn geen carcinogeniteitsstudies uitgevoerd.

De resultaten van standaard genotoxiciteitsonderzoeken met alpelisib waren negatief. In een onderzoek naar toxiciteit bij herhaalde dosering bij ratten, waarbij micronucleusanalyse was geïntegreerd, waren de niveaus van blootstelling aan alpelisib 1,4-maal hoger bij mannelijke dieren en 2-maal hoger bij vrouwelijke dieren dan de therapeutische blootstelling bij volwassen mensen die behandeld worden met de aanbevolen dosis. Derhalve kan de mogelijkheid van genotoxiciteit van alpelisib bij mensen niet worden uitgesloten.

Reproductietoxiciteit

In onderzoeken naar de embryofetale ontwikkeling bij ratten en konijnen is aangetoond dat orale toediening van alpelisib tijdens de organogenese embryotoxiciteit, foetotoxiciteit en teratogeniteit induceerde. Bij ratten en konijnen werd na prenatale blootstelling aan alpelisib een hogere incidentie van verlies voor en na innesteling, een lager gewicht van de foetussen en een hogere incidentie van foetale afwijkingen (vergroot hersenventrikel, verminderde botvorming, en skeletmisvormingen) waargenomen, vanaf een blootstelling die lager was dan de blootstelling bij mensen bij de hoogste aanbevolen dosering van 300 mg, wat een mogelijke klinische relevantie aangeeft.

Er is geen vruchtbaarheidsonderzoek bij ratten gedaan. Echter, in onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde dosering werden bijwerkingen waargenomen in voortplantingsorganen, zoals vaginale en baarmoederatrofie en veranderingen in de oestrische cyclus bij ratten, afname in gewicht van prostaat en testes bij ratten en honden en atrofie van de prostaat bij honden bij klinisch relevante doses op basis van AUC.

Fototoxiciteit

Uit een *in vitro*-fototoxiciteitstest met de fibroblastcellijn Balb/c 3T3 van muizen kwam geen relevant fototoxiciteitspotentieel van alpelisib naar voren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose
Mannitol
Natriumzetmeelglycolaat
Hypromellose
Magnesiumstearaat

Filmomhulling

Hypromellose
IJzeroxide, zwart (E172)
IJzeroxide, rood (E172)
Titaandioxide (E171)
Macrogol
Talk

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen van PVC/PCTFE/alu (polyvinylchloride/polychloortrifluorethyleen/aluminium) geseald in een blisterkaart met 14 filmomhulde tabletten.

Piqray 50 mg en 200 mg filmomhulde tabletten

Verpakkingen met 28 filmomhulde tabletten (14 van 50 mg en 14 van 200 mg) of 56 filmomhulde tabletten (28 van 50 mg en 28 van 200 mg).

Multiverpakkingen met 168 filmomhulde tabletten (3x 56, elk met 28 tabletten van 50 mg en 28 tabletten van 200 mg).

Piqray 150 mg filmomhulde tabletten

Verpakkingen met 28 of 56 filmomhulde tabletten.
Multiverpakkingen met 168 (3x 56) filmomhulde tabletten.

Piqray 200 mg filmomhulde tabletten

Verpakkingen met 14 of 28 filmomhulde tabletten.
Multiverpakkingen met 84 (3x 28) filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1455/001-009

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

27 juli 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Neurenberg
Duitsland

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomangementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

Vóór de introductie van Piqray moet in elke lidstaat de vergunninghouder (MAH) met de nationaal bevoegde autoriteit afspraken maken over de inhoud en opmaak van het educatieve programma, inclusief de communicatiemiddelen en distributiekkanalen en elk ander aspect van het programma.

Het educatieve programma is gericht op het verhogen van de bewustwording en het verstrekken van informatie met betrekking tot de verschijnselen en symptomen van ernstige hyperglykemie, waaronder ketoacidose, en hoe deze moeten worden behandeld.

De vergunninghouder dient ervoor te zorgen dat in elke lidstaat waar Piqray in de handel wordt gebracht, alle professionele zorgverleners die Piqray naar verwachting voorschrijven het educatieve materiaal voor artsen krijgen of daar toegang toe hebben.

Het educatieve materiaal voor artsen dient het volgende te bevatten:

- De samenvatting van de productkenmerken
- Gids voor professionele zorgverleners

De gids voor professionele zorgverleners dient de volgende belangrijke elementen te bevatten:

- **Vóór het starten van de behandeling**

- Piqray is geassocieerd met een verhoogd risico op hyperglykemie.
- Patiënten met een hoger risico (diabetisch, prediabetisch, een NPG > 250 mg/dl, een BMI ≥ 30 of ≥ 75 jaar oud) moeten overleg hebben met een professionele zorgverlener met ervaring in de behandeling van hyperglykemie.
- De actuele antidiabetische behandeling van de patiënt zou beïnvloed kunnen worden door de behandeling met alpelisib door interactie met orale antidiabetica die gemetaboliseerd worden door CYP2C9 en CYP2C8 (waaronder begrepen, maar niet beperkt tot, repaglinide, rosiglitazon, glipizide en tolbutamide).
- Test op NPG en HbA1c en optimaliseer de bloedglucosespiegel van de patiënt vóór het starten van behandeling met alpelisib.
- Adviseer patiënten over het risico op hyperglykemie, de nood aan levensstijlveranderingen, klachten en verschijnselen van hyperglykemie (bijv. overmatige dorst, vaker plassen dan gewoonlijk of een grotere hoeveelheid urine dan gewoonlijk, verhoogde eetlust met gewichtsverlies, moeilijk ademen, hoofdpijn, misselijkheid, braken) en het belang om een professionele zorgverlener te raadplegen als verschijnselen zich voordoen.

- **Tijdens de behandeling**

- Volg het schema om nuchtere glucose te controleren volgens de Piqray-productinformatie. Let op: er zijn verschillende schema's voor patiënten met en zonder risicofactoren.
- Volg in het geval van hyperglykemie de tabel voor hyperglykemie-gerelateerde dosisaanpassing en behandeling volgens de Piqray-productinformatie.
- Er moet rekening worden gehouden met mogelijke geneesmiddeleninteracties wanneer antidiabetische behandeling wordt opgestart.

- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder moet binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
<p>Studie naar de werkzaamheid uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning (Post-authorisation efficacy study, PAES): om de werkzaamheid en langetermijnveiligheid van alpelisib in combinatie met fulvestrant bij postmenopauzale vrouwen, en mannen, met hormoonreceptor (HR)-positieve, humane epidermale groeifactorreceptor 2 (HER2)-negatieve, gevorderde borstkanker met een PIK3CA-mutatie na ziekteprogressie volgend op endocriene therapie als monotherapie nader te kunnen onderzoeken, dient de vergunninghouder het definitieve eindrapport van het gerandomiseerd, placebogecontroleerd klinisch fase III-onderzoek CBYL719C2301 (SOLAR-1) in te dienen.</p>	<p>31-Aug-2022.</p>

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
OMDOOS VAN VERPAKKINGEN MET TABLETTEN VAN 150 MG

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Piqray 150 mg filmomhulde tabletten
alpelisib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg apelisib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

28 tabletten

Voorraad voor 14 dagen bij een **dagdosis van 300 mg.**

56 tabletten

Voorraad voor 28 dagen bij een **dagdosis van 300 mg.**

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1455/001	28 filmomhulde tabletten van 150 mg
EU/1/20/1455/002	56 filmomhulde tabletten van 150 mg

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Piqray 150 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
OMDOOS VAN MULTIVERPAKKING MET TABLETTEN VAN 150 MG (MET BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Piqray 150 mg filmomhulde tabletten
alpelisib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg apelisib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

Multiverpakking: 168 (3x 56) tabletten
3x voorraad voor 28 dagen bij een **dagdosis van 300 mg**.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1455/003

168 (3x 56) filmomhulde tabletten van 150 mg

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Piqray 150 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
BINNENDOOS VAN MULTIVERPAKKING MET TABLETTEN VAN 150 MG (ZONDER BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Piqray 150 mg filmomhulde tabletten
alpelisib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg alpelisib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

56 tabletten
Voorraad voor 28 dagen bij een **dagdosis van 300 mg**.
Onderdeel van een multiverpakking. Niet voor afzonderlijke verkoop.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1455/003

168 (3x 56) filmomhulde tabletten van 150 mg

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Piqray 150 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERKAART VAN VERPAKKINGEN MET TABLETTEN VAN 150 MG

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Piqray 150 mg tabletten
alpelisib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

ma
di
woe
don
vrij
zat
zon

Neem beide tabletten in de gekleurde rij onmiddellijk na het eten in op de aangegeven dag.

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
OMDOOS VAN VERPAKKINGEN MET TABLETTEN VAN 200 MG

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Piqray 200 mg filmomhulde tabletten
alpelisib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg apelisib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

14 tabletten

Voorraad voor 14 dagen bij een **dagdosis van 200 mg.**

28 tabletten

Voorraad voor 28 dagen bij een **dagdosis van 200 mg.**

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1455/007	14 filmomhulde tabletten van 200 mg
EU/1/20/1455/008	28 filmomhulde tabletten van 200 mg

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Piqray 200 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
OMDOOS VAN MULTIVERPAKKING MET TABLETTEN VAN 200 MG (MET BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Piqray 200 mg filmomhulde tabletten
alpelisib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg apelisib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

Multiverpakking: 84 (3x 28) tabletten
3x voorraad voor 28 dagen bij een **dagdosis van 200 mg**.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1455/009

84 (3x 28) filmomhulde tabletten van 200 mg

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Piqray 200 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
BINNENDOOS VAN MULTIVERPAKKING MET TABLETTEN VAN 200 MG (ZONDER BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Piqray 200 mg filmomhulde tabletten
alpelisib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg alpelisib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

28 tabletten
Voorraad voor 28 dagen bij een **dagdosis van 200 mg**.
Onderdeel van een multiverpakking. Niet voor afzonderlijke verkoop.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1455/009

84 (3x 28) filmomhulde tabletten van 200 mg

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Piqray 200 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERKAART VAN VERPAKKINGEN MET TABLETTEN VAN 200 MG

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Piqray 200 mg tabletten
alpelisib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

ma
di
woe
don
vrij
zat
zon

Neem één tablet onmiddellijk na het eten in op de aangegeven dag.

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
OMDOOS VAN VERPAKKINGEN MET TABLETTEN VAN 50 MG EN 200 MG

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Piqray 50 mg filmomhulde tabletten
Piqray 200 mg filmomhulde tabletten
alpelisib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg of 200 mg alpelisib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

14 tabletten van 50 mg
14 tabletten van 200 mg
Voorraad voor 14 dagen bij een **dagdosis van 250 mg**.
28 tabletten van 50 mg
28 tabletten van 200 mg
Voorraad voor 28 dagen bij een **dagdosis van 250 mg**.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1455/004	14 filmomhulde tabletten van 50 mg + 14 filmomhulde tabletten van 200 mg
EU/1/20/1455/005	28 filmomhulde tabletten van 50 mg + 28 filmomhulde tabletten van 200 mg

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Piqray 50 mg + 200 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS VAN MULTIVERPAKKING MET TABLETTEN VAN 50 MG EN 200 MG (MET BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Piqray 50 mg filmomhulde tabletten
Piqray 200 mg filmomhulde tabletten
alpelisib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg of 200 mg alpelisib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

Multiverpakking:
84 (3x28) tabletten van 50 mg
84 (3x28) tabletten van 200 mg
3x voorraad voor 28 dagen bij een **dagdosis van 250 mg**.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1455/006

84 (3x28) filmomhulde tabletten van 50 mg + 84 (3x28) filmomhulde tabletten van 200 mg

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Piqray 50 mg + 200 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
BINNENDOOS VAN MULTIVERPAKKING MET TABLETTEN VAN 50 MG EN 200 MG
(ZONDER BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Piqray 50 mg filmomhulde tabletten
Piqray 200 mg filmomhulde tabletten
alpelisib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg of 200 mg alpelisib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

28 tabletten van 50 mg
28 tabletten van 200 mg
Voorraad voor 28 dagen bij een **dagdosis van 250 mg**.
Onderdeel van een multiverpakking. Niet voor afzonderlijke verkoop.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1455/006

84 filmomhulde tabletten van 50 mg + 84 filmomhulde tabletten van 200 mg (3x 28 + 28)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Piqray 50 mg + 200 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERKAART VAN VERPAKKINGEN MET TABLETTEN VAN 50 MG EN 200 MG

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Piqray 50 mg tabletten
Piqray 200 mg tabletten
alpelisib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

ma
di
woe
don
vrij
zat
zon

Neem beide tabletten in de gekleurde rij onmiddellijk na het eten in op de aangegeven dag.

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Piqray 50 mg filmomhulde tabletten
Piqray 150 mg filmomhulde tabletten
Piqray 200 mg filmomhulde tabletten
alpelisib

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Piqray en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Piqray en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Piqray?

Piqray bevat de werkzame stof alpelisib, die hoort bij een groep geneesmiddelen die fosfatidylinositol-3-kinaseremmers (PI3K-remmers) worden genoemd.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Piqray wordt gebruikt voor de behandeling van vrouwen na de overgang en mannen met een type borstkanker: gevorderde hormoonreceptor (HR)-positieve, humane epidermale-groefactorreceptor 2 (HER2)-negatieve borstkanker. Piqray wordt gebruikt samen met fulvestrant, een hormoonbehandeling tegen kanker, bij patiënten bij wie de kanker niet heeft gereageerd op andere hormoonbehandelingen en die bepaalde veranderingen (mutaties) hebben in een gen dat PIK3CA heet.

Uw arts zal een monster nemen van uw bloed en/of tumorweefsel. Dat monster wordt dan onderzocht op deze PIK3CA-mutaties. Als het resultaat positief is, is de kans groot dat uw kanker zal reageren op behandeling met Piqray.

Hoe werkt dit middel?

Piqray blokkeert de effecten van enzymen die fosfatidylinositol-3-kinasen (PI3K) heten. Deze enzymen helpen kankercellen om te groeien en nieuwe kankercellen aan te maken. Door hun werking te blokkeren, kan Piqray de groei en verspreiding van de kanker helpen tegengaan en de kankercellen helpen vernietigen.

Als u vragen heeft over hoe Piqray werkt, of waarom u dit geneesmiddel heeft gekregen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Volg alle instructies van uw arts heel goed op. Die kunnen anders zijn dan de algemene informatie in deze bijsluiter. Twijfelt u ergens over? Neem dan contact op met uw arts.

Wanneer mag u dit middel niet innemen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Als u denkt dat u misschien allergisch bent, vraag uw arts dan om advies.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt.

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt, als een van de volgende punten op u van toepassing is:

- als u te veel suiker in uw bloed (of diabetes) heeft of ooit heeft gehad (of verschijnselen van te veel suiker in uw bloed, zoals extreem veel dorst en een droge mond, vaker moeten plassen dan anders, meer plassen dan anders, moeheid, misselijkheid, meer zin in eten met gewichtsverlies).
- als u ooit Stevens-Johnson-syndroom (SJS), erythema multiforme (EM), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS-syndroom) of toxische epidermale necrolyse heeft gehad (TEN; mogelijke verschijnselen zijn een rode huid, blaren op de lippen of in de ogen of mond, huidafschilfering, met of zonder koorts, huiduitslag).
- als u een ernstige botziekte heeft die de kaak aantast (osteonecrose van de kaak).

Neem meteen contact op met uw arts of apotheker als tijdens uw behandeling met Piqray een van de volgende punten op u van toepassing is:

- Uitslag, jeuk, netelroos (galbulten), kortademigheid, moeilijk ademen, piepen, hoesten, een licht gevoel in het hoofd, duizeligheid, veranderingen in bewustzijn, lage bloeddruk, rood worden van de huid, zwelling van gezicht of keel, blauwe verkleuring van de lippen, tong of huid (mogelijke verschijnselen van ernstige allergische reacties).
- Nieuwe of veranderende ademhalingsproblemen zoals moeilijk of pijnlijk ademen, hoesten, snel ademen, blauwe verkleuring van de lippen, tong of huid, de hik (mogelijke verschijnselen van een niet-besmettelijke pneumonitis of longontsteking).
- Meer dorst dan anders en een droge mond, vaker plassen dan anders, moeheid, misselijkheid, meer zin in eten met gewichtsverlies (mogelijke verschijnselen van te veel suiker in uw bloed).
- Huiduitslag, rood worden van de huid, blaren op de lippen of in de ogen of mond, huidafschilfering, soms met koorts (mogelijke verschijnselen van een van de volgende huidaandoeningen: Stevens-Johnson-syndroom (SJS), erythema multiforme (EM), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS-syndroom) of toxische epidermale necrolyse (TEN)).
- Nieuwe of verergerende mondklachten (zoals loszittende tanden, pijn of zwelling, het niet genezen van wondjes in de mond of afscheiding).
- Piqray kan ernstige diarree veroorzaken.

Mogelijk moet uw arts deze verschijnselen behandelen, uw behandeling tijdelijk stoppen, uw dosis verlagen of uw behandeling met Piqray definitief stoppen.

Bloedonderzoeken vóór en tijdens uw behandeling met Piqray

Uw arts zal vóór –en regelmatig tijdens– de behandeling met Piqray een bloedonderzoek doen om te kijken hoeveel suiker in uw bloed zit. Op basis van de resultaten zal uw arts de nodige maatregelen nemen, zoals het voorschrijven van een geneesmiddel om de bloedsuiker te verlagen. Uw arts kan, als dat nodig is, besluiten uw behandeling met Piqray tijdelijk te stoppen of uw dosis Piqray te verlagen, zodat uw bloedsuiker kan dalen. Uw arts kan ook besluiten om de behandeling met Piqray helemaal te stoppen.

Zorg dat u uw bloedsuiker regelmatig controleert voordat u met de behandeling met Piqray start, tijdens de behandeling en nadat u bent gestopt met de behandeling.

- Uw arts zal u precies vertellen waar en wanneer de bloedonderzoeken zijn. De behandeling met Piqray kan pas worden gestart als de onderzoeken laten zien dat de hoeveelheid suiker in uw bloed goed is. Dit is omdat Piqray een verhoging van de bloedsuiker kan veroorzaken (hyperglykemie); dat kan ernstig zijn en mogelijk moet u daarvoor worden behandeld. Alleen via regelmatig nuchter bloedonderzoek kan de arts erachter komen of u misschien hyperglykemie krijgt.
- Uw arts zal u precies vertellen waar en wanneer u uw bloedsuiker moet controleren. Dit moet vaker in de eerste 4 weken van de behandeling en vooral in de eerste 2 weken van de behandeling met Piqray. Daarna moet u uw bloed minstens één keer in de maand controleren; hoe vaak precies hangt af van uw bloedsuiker.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Piqray mag niet worden gebruikt bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Piqray nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kortgeleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Het gaat hierbij vooral om:

- eltrombopag, een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van een laag aantal bloedplaatjes
- geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van borstkanker, zoals lapatinib, everolimus of ribociclib
- pantoprazol, een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van maagzuur en ervoor zorgt dat er minder zuur in uw maag wordt aangemaakt
- midazolam, een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor kalmering of bij slaapproblemen
- rifampicine, een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van tuberculose en enkele andere ernstige infecties
- encorafenib, een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van een bepaald soort huidkanker
- warfarine, een geneesmiddel dat ervoor zorgt dat het bloed minder snel klontert

Twijfelt u of uw geneesmiddel bij een van de hierboven genoemde geneesmiddelen hoort? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Piqray mag niet gebruikt worden bij vrouwen die zwanger zijn, zwanger kunnen zijn of borstvoeding geven. Piqray kan slecht zijn voor de baby in uw buik. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Vrouwen mogen geen borstvoeding geven tijdens de behandeling en gedurende ten minste 1 week na de laatste dosis Piqray. Uw arts zal de mogelijke risico's van het gebruik van Piqray tijdens de zwangerschap of het geven van borstvoeding met u bespreken.

Als u een vrouw bent die zwanger kan worden, wil uw arts eerst zeker weten dat u niet zwanger bent; pas dan mag u beginnen met de behandeling met Piqray. Daarom moet misschien bij u een zwangerschapstest worden uitgevoerd.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten een betrouwbare anticonceptiemethode gebruiken tijdens de behandeling en nog minstens 1 week nadat ze gestopt zijn met Piqray. Vraag uw arts naar geschikte methoden. Vertel het direct aan uw arts als u denkt dat u misschien zwanger bent geworden nadat u bent begonnen met de behandeling met Piqray.

Tijdens de behandeling, en ook nog minstens 1 week nadat ze gestopt zijn met Piqray, moeten mannelijke patiënten een condoom gebruiken als ze seks hebben met een vrouwelijke partner die zwanger kan worden. Als de partner van een mannelijke patiënt denkt dat ze in die periode misschien zwanger is geworden, moet ze dat direct aan een arts vertellen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Bij behandeling met Piqray kan moeheid optreden. U moet daarom voorzichtig zijn bij het autorijden of het gebruik van machines tijdens uw behandeling met Piqray.

Piqray bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

Hoeveel van dit middel moet u innemen?

De gebruikelijke startdosis van Piqray is 300 mg één keer per dag. Uw arts zal beslissen wat de juiste dosis voor u is.

Afhankelijk van de voorgeschreven dosis, moet u het volgende aantal tabletten innemen:

- Dosis van 300 mg: 2 tabletten van 150 mg
- Dosis van 250 mg: 1 tablet van 200 mg en 1 tablet van 50 mg
- Dosis van 200 mg: 1 tablet van 200 mg

Heeft u na het innemen van de Piqray-tablet(ten) overgegeven? Neem dan niet weer uw tablet(ten) in, maar doe dat pas op het volgende geplande tijdstip.

Uw arts zal bepalen welke dosis fulvestrant u moet krijgen en wanneer u die moet krijgen.

Afhankelijk van hoe uw lichaam reageert op de behandeling met Piqray, kan uw arts beslissen om uw Piqray-dosis aan te passen. Het is heel belangrijk dat u de instructies van uw arts opvolgt. Als u last krijgt van bepaalde bijwerkingen, kan uw arts u vragen een lagere dosis in te nemen, de behandeling een tijdje te onderbreken of helemaal met de behandeling te stoppen.

Wanneer moet u dit middel innemen?

De Piqray-tabletten worden geleverd in doosjes met blisterkaarten. Op elke blisterkaart staat welke tablet(ten) u moet innemen op elke dag van de week. Volg de instructies op de blisterkaart.

Neem Piqray een keer per dag, direct na het eten. Als u Piqray elke dag op hetzelfde tijdstip inneemt, onthoudt u gemakkelijker wanneer u het geneesmiddel moet innemen.

Hoe neemt u dit middel in?

De Piqray-tabletten moet in hun geheel worden doorgeslikt: ze mogen niet worden stukgekauwd, kapotgemaakt of gebroken voordat ze worden doorgeslikt. U moet geen tablet innemen die gebroken, gebarsten of op een andere manier beschadigd is omdat u dan misschien niet de volledige dosis inneemt.

Hoe lang moet u dit middel innemen?

Blijf Piqray innemen zolang als uw arts dat wil.

Dit is een behandeling die maanden tot jaren kan duren. Uw arts zal regelmatig uw gezondheid checken om te zien of de behandeling het gewenste effect heeft.

Als u vragen heeft over hoe lang u Piqray moet innemen, neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Mensen die te veel Piqray-tabletten innamen, kregen te maken met bijwerkingen die bekende bijwerkingen van Piqray zijn, zoals hoge bloedsuiker, misselijkheid, moeheid en huiduitslag. Als u per ongeluk te veel tabletten heeft ingenomen, of als iemand anders per ongeluk uw medicatie heeft ingenomen, neem dan meteen contact op met een arts of ziekenhuis voor advies. Het kan zijn dat dan medische behandeling nodig is.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u vergeten bent om een Piqray-dosis in te nemen, kunt u deze dosis nog steeds innemen, meteen na wat eten, maar wel binnen 9 uur na het tijdstip waarop u de dosis eigenlijk had moeten innemen. Als u pas meer dan 9 uur daarna erachter komt dat u een dosis bent vergeten, moet u de dosis voor die dag overslaan. Neem de volgende dag uw dosis op het normale tijdstip. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Als u stopt met de behandeling met Piqray kan uw ziekte erger worden. Stop alleen met het innemen van Piqray als uw arts tegen u zegt dat u moet stoppen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn

Als u een ernstige bijwerking krijgt, **stop dan met het innemen van dit geneesmiddel en neem meteen contact op met uw arts.**

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- Erg veel dorst hebben, vaker plassen dan anders of meer plassen dan anders, meer zin in eten met gewichtsverlies (mogelijke verschijnselen van te veel suiker in uw bloed, ook wel hyperglykemie genoemd)
- Koorts, hoesten, loopneus, vergrote lymfeklieren, pijnlijke gewrichten, huiduitslag, nachtzweeten, gewichtsverlies (mogelijke verschijnselen van een laag aantal lymfocyten, een soort witte bloedcellen)

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- Huiduitslag, jeuk, netelroos (galbulten), kortademigheid, moeilijk ademen, piepen, hoesten, een licht gevoel in het hoofd, duizeligheid, veranderingen in bewustzijn, lage bloeddruk, rood worden van de huid, zwelling van gezicht en/of keel, blauwe verkleuring van de lippen, tong of huid (mogelijke verschijnselen van ernstige allergische reacties).
- Ademhalingsproblemen zoals moeilijk of pijnlijk ademen, hoesten, snel ademen, blauwe verkleuring van de lippen, tong of huid, de hik (mogelijke verschijnselen van een longontsteking).
- Minder vaak of minder plassen dan anders, zwelling in benen, enkels en rond de ogen, moeheid, in de war zijn, misselijkheid, een aanval, pijn op de borst (mogelijke tekenen dat uw nieren niet meer goed werken)
- Pijn, zwelling of doof gevoel in de kaak, een zwaar gevoel in de kaak of los gaan zitten van een tand (mogelijke verschijnselen van botontkalking van de kaak)
- Huiduitslag, rood worden van de huid, blaren op de lippen of in de ogen of mond, huidafschilfering (mogelijke verschijnselen van erythema multiforme)

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- Moeilijk ademen, hoofdpijn, misselijkheid, overgeven (mogelijke verschijnselen van de aandoening ketoacidose, waarbij er veel zuren in het bloed zitten)
- Heftige pijn in de bovenbuik (mogelijke verschijnselen van ontsteking van de alveesklier)
- Huiduitslag, rode huid, blaren op de lippen of in de ogen of mond, huidafschilfering, koorts (mogelijke verschijnselen van het Stevens-Johnson-syndroom)

Niet bekend: de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

- Huiduitslag, koorts (mogelijke verschijnselen van geneesmiddelenuitslag met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS-syndroom))

Andere mogelijke bijwerkingen

Andere bijwerkingen zijn de bijwerkingen die hieronder worden vermeld. Als een van deze bijwerkingen ernstig wordt, vertel dat dan aan uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Zeer vaak:

- Pijn bij het plassen en vaak plassen (mogelijke verschijnselen van een urineweginfectie)
- Moeheid, bleke huid (mogelijke verschijnselen van bloedarmoede, een aandoening waarbij er te weinig rode bloedcellen in het bloed zitten)
- Spontane bloedingen of blauwe plekken (verschijnselen van een laag aantal trombocyten, ook wel bloedplaatjes genoemd)
- Minder zin in eten
- Hoofdpijn
- Vreemde smaak in de mond (dysgeusie)
- Diarree
- Misselijkheid
- Overgeven
- Wondjes of zweertjes in de mond met tandvleesontsteking (stomatitis)
- Buikpijn
- Maagklachten (dyspepsie)
- Huiduitslag
- Haarverlies of dunner worden van haar (alopecia)
- Jeuk (pruritus)
- Droge huid
- Moeheid
- Pijn, rood worden en zwellen van de luchtwegen, de slokdarm of het slijmvlies van de geslachtsorganen (slijmvliesontsteking)
- Gezwollen handen, enkels of voeten (perifeer oedeem)
- Koorts (pyrexie)
- Droge slijmvliesen
- Verlaagd gewicht
- Lage hoeveelheid calcium in het bloed, wat soms kan leiden tot krampen (hypocalciëmie)
- Lage hoeveelheid kalium in het bloed, wat kan leiden tot zwakke spieren, ongewilde en pijnlijke samentrekking van een spier (spierkramp), en/of een afwijkend hartritme (hypokaliëmie)

Vaak:

- Uitdroging (dehydratie)
- Moeilijk in slaap vallen (insomnia)
- Droge ogen
- Wazig zien
- Hoofdpijn, duizeligheid (mogelijke verschijnselen van hoge bloeddruk)
- Zwelling van een deel of uw hele arm (ook de vingers) of been (ook de tenen), zwaar gevoel, beperkte beweging, ongemak, verdikking van de huid en infecties die vaker terugkomen (mogelijke verschijnselen van een ophoping van vocht in uw lymfeklieren)
- Tandpijn
- Bloeding, gevoelig of gezwollen tandvlees (verschijnselen van ontsteking van het tandvlees)
- Gebarsten, gekloofde lippen (cheilitis)
- Tandvleespijn
- Roodheid van de huid (erytheem)
- Huidontsteking met huiduitslag (dermatitis)
- Rood worden en/of zwelling en mogelijk vervelling op de handpalmen en voetzolen, soms met een tintelend gevoel en brandende pijn (verschijnselen van hand- en voetsyndroom)
- Ongewilde en pijnlijke samentrekking van spieren (spierkramp)
- Spierpijn (myalgie)
- Zwelling over het hele lichaam (oedeem)

Tijdens de behandeling met Piqray kunnen de resultaten van sommige bloedonderzoeken afwijken, zoals:

Zeer vaak:

- Hoge concentraties van de volgende enzymen in het bloed: gammaglutamyltransferase, alanineaminotransferase, lipase
- Hoge bloedsuiker
- Hoge concentraties creatinine en/of calcium in het bloed
- Lage hoeveelheden lymfocyten, bloedplaatjes, suiker, hemoglobine en/of albumine in het bloed
- Verlengde geactiveerde partiële tromboplastinetijd (een maat voor het stollingsvermogen van het bloed die aangeeft dat uw bloed trager stolt dan normaal)

Vaak:

- Hoge concentratie geglycosyleerde hemoglobine in het bloed (dit is een stof die laat zien hoeveel suiker er in het bloed zat over de afgelopen 8 tot 12 weken)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem](#) zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en blisterkaart na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Neem dit geneesmiddel niet in als u merkt dat de verpakking is beschadigd of als het lijkt of er iemand aan de verpakking heeft gezeten.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is alpelisib.
- In elke Piqray filmomhulde tablet van 50 mg zit 50 mg alpelisib.
- In elke Piqray filmomhulde tablet van 150 mg zit 150 mg alpelisib.
- In elke Piqray filmomhulde tablet van 200 mg zit 200 mg alpelisib.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
 - Tabletkern: microkristallijne cellulose, mannitol, natriumzetmeelglycolaat, hypromellose, magnesiumstearaat.
 - Omhulling: hypromellose, rood en zwart ijzeroxide (E172), titaandioxide (E171), macrogol, talk.

Hoe ziet Piqray eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Piqray 50 mg filmomhulde tabletten zijn lichtroze, ronde tabletten met de tekst 'L7' aan de ene zijde en 'NVR' aan de andere zijde. De diameter is ongeveer 7,2 mm.

Piqray 150 mg filmomhulde tabletten zijn vaalrode, ovale tabletten met de tekst 'UL7' aan de ene zijde en 'NVR' aan de andere zijde. De afmetingen zijn ongeveer: 14,2 mm (lengte); 5,7 mm (breedte).

Piqray 200 mg filmomhulde tabletten zijn lichtrode, ovale tabletten met de tekst 'YL7' aan de ene zijde en 'NVR' aan de andere zijde. De afmetingen zijn ongeveer: 16,2 mm (lengte); 6,5 mm (breedte).

Piqray wordt geleverd als filmomhulde tabletten in blisterverpakkingen. Piqray is verkrijgbaar in de volgende verpakkingsgrootten:

- Verpakkingen met filmomhulde tabletten van 50 mg en 200 mg (voor patiënten met een dagdosering van 250 mg).
 - Verpakkingen met een voorraad voor 14 dagen: 28 filmomhulde tabletten (14 van 50 mg en 14 van 200 mg).
 - Verpakkingen met een voorraad voor 28 dagen: 56 filmomhulde tabletten (28 van 50 mg en 28 van 200 mg).
 - Multiverpakkingen met 168 filmomhulde tabletten (3x 56, elk met 28 tabletten van 50 mg en 28 tabletten van 200 mg).
- Verpakkingen met filmomhulde tabletten van 150 mg (voor patiënten met een dagdosering van 300 mg).
 - Verpakkingen met een voorraad voor 14 dagen: 28 filmomhulde tabletten.
 - Verpakkingen met een voorraad voor 28 dagen: 56 filmomhulde tabletten.
 - Multiverpakkingen met 168 (3x 56) filmomhulde tabletten.
- Verpakkingen met filmomhulde tabletten van 200 mg (voor patiënten met een dagdosering van 200 mg).
 - Verpakkingen met een voorraad voor 14 dagen: 14 filmomhulde tabletten.
 - Verpakkingen met een voorraad voor 28 dagen: 28 filmomhulde tabletten.
 - Multiverpakkingen met 84 (3x 28) filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Neurenberg
Duitsland

Lek Pharmaceuticals d.d.

Verovskova ulica 57
1526 Ljubljana
Slovenië

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

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 52 555

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.