

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Piqray 50 mg Filmtabletten
Piqray 150 mg Filmtabletten
Piqray 200 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Piqray 50 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 50 mg Alpelisib.

Piqray 150 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 150 mg Alpelisib.

Piqray 200 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 200 mg Alpelisib.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Piqray 50 mg Filmtabletten

Hellrosa, runde, gewölbte Filmtablette mit abgeschrägten Kanten, mit der Prägung „L7“ auf der einen und „NVR“ auf der anderen Seite. Durchmesser: ca. 7,2 mm.

Piqray 150 mg Filmtabletten

Blassrote, ovale, gewölbte Filmtablette mit abgeschrägten Kanten, mit der Prägung „UL7“ auf der einen und „NVR“ auf der anderen Seite. Größe: ca. 14,2 mm (Länge), 5,7 mm (Breite).

Piqray 200 mg Filmtabletten

Hellrote, ovale, gewölbte Filmtablette mit abgeschrägten Kanten, mit der Prägung „YL7“ auf der einen und „NVR“ auf der anderen Seite. Größe: ca. 16,2 mm (Länge), 6,5 mm (Breite).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Piqray wird in Kombination mit Fulvestrant angewendet zur Behandlung von postmenopausalen Frauen und Männern mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation bei Fortschreiten der Erkrankung nach endokriner Therapie als Monotherapie (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Piqray sollte von einem in der Anwendung von Krebstherapeutika erfahrenen Arzt eingeleitet werden.

Für eine Therapie mit Piqray sollten Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenen Mammakarzinom ausgewählt werden, bei denen mithilfe eines validierten Tests in Tumor- oder Plasmaproben eine PIK3CA-Mutation nachgewiesen wurde. Wird in einer Plasmaprobe keine Mutation nachgewiesen, sollte nach Möglichkeit eine Tumorprobe untersucht werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 300 mg Alpelisib (2 Filmtabletten zu 150 mg) einmal täglich, die kontinuierlich eingenommen wird. Piqray sollte jeden Tag ungefähr zur gleichen Zeit unmittelbar nach einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Die maximale empfohlene Tagesdosis von Piqray beträgt 300 mg.

Eine versäumte Dosis von Piqray kann unmittelbar nach einer Mahlzeit und innerhalb von 9 Stunden nach der üblichen Einnahmezeit nachgeholt werden. Nach mehr als 9 Stunden sollte die Dosis für diesen Tag ausgelassen werden. Am nächsten Tag sollte die Einnahme von Piqray zur üblichen Zeit erfolgen. Kommt es nach der Einnahme von Piqray zu Erbrechen, sollte der Patient an diesem Tag keine zusätzliche Dosis einnehmen und am nächsten Tag zur üblichen Zeit mit dem vorgesehenen Dosierungsschema fortfahren.

Piqray sollte zusammen mit Fulvestrant verabreicht werden. Die empfohlene Dosis von Fulvestrant beträgt 500 mg intramuskulär an den Tagen 1, 15 und 29 und danach einmal monatlich. Weitere Informationen sind der Fachinformation von Fulvestrant zu entnehmen.

Die Behandlung sollte fortgeführt werden, solange ein klinischer Nutzen zu beobachten ist oder keine inakzeptable Toxizität auftritt. Dosisanpassungen können erforderlich sein, um die Verträglichkeit zu verbessern.

Dosisanpassungen

Die Behandlung schwerer oder intolerabler Nebenwirkungen kann eine vorübergehende Unterbrechung der Einnahme, eine Dosisreduktion und/oder die Beendigung der Behandlung mit Piqray erfordern. Ist aufgrund von Nebenwirkungen eine Dosisreduktion erforderlich, sind hierfür in Tabelle 1 Empfehlungen angegeben. Es werden höchstens zwei Dosisreduktionen empfohlen. Danach sollte die Therapie mit Piqray dauerhaft abgebrochen werden. Die Dosisreduktion richtet sich nach der schwersten vorangegangenen Toxizität.

Tabelle 1 Empfehlungen zur Dosisreduktion von Piqray bei Nebenwirkungen¹

Piqray-Dosis	Dosierung und Schema	Anzahl und Stärke der Tabletten
Anfangsdosis	300 mg/Tag, kontinuierlich	2 Tabletten zu 150 mg
Erste Dosisreduktion	250 mg/Tag, kontinuierlich	1 Tablette zu 200 mg und 1 Tablette zu 50 mg
Zweite Dosisreduktion	200 mg/Tag, kontinuierlich	1 Tablette zu 200 mg

¹ Bei Pankreatitis ist nur eine Dosisreduktion zulässig.

Die Tabellen 2 bis 5 beinhalten Empfehlungen zur Unterbrechung und Anpassung der Dosis oder zur Beendigung der Therapie mit Piqray für die Behandlung spezieller Nebenwirkungen. Der Behandlungsplan für die einzelnen Patienten sollte sich auf die klinische Beurteilung durch den behandelnden Arzt, ggf. einschließlich einer Bestätigung der Laborwerte, und auf eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung der Behandlung mit Piqray stützen.

Hyperglykämie

Es sollte stets eine Beratung durch einen in der Behandlung von Hyperglykämien erfahrenen Arzt erwogen werden. Eine solche Beratung wird auch für prädiabetische Patienten oder bei einem Nüchtern glukosewert (NG) > 250 mg/dl oder 13,9 mmol/l, Body-Mass-Index (BMI) ≥ 30 oder ab einem Alter von ≥ 75 Jahren empfohlen.

Bei Patienten mit Diabetes sollte stets eine Beratung durch einen Diabetologen oder durch einen in der Behandlung von Hyperglykämien erfahrenen Arzt stattfinden.

Tabelle 2 Dosisanpassung und Behandlung bei Hyperglykämie

Nüchtern glukosewerte (NG)¹	Empfehlung
Dosisanpassungen und Behandlung sollten stets basierend auf Nüchtern glukosewerten (Plasma/Blut) durchgeführt werden	
> Obere Normgrenze (ONG)-160 mg/dl oder > ONG-8,9 mmol/l	Keine Anpassung der Piqray-Dosis erforderlich. Therapie mit oralen Antidiabetika einleiten oder intensivieren ² .
> 160-250 mg/dl oder > 8,9-13,9 mmol/l	Keine Anpassung der Piqray-Dosis erforderlich. Therapie mit oralen Antidiabetika einleiten oder intensivieren ² . Wenn der NG-Wert unter einer geeigneten Therapie mit oralen Antidiabetika ^{2,3} innerhalb von 21 Tagen nicht auf ≤ 160 mg/dl oder 8,9 mmol/l fällt, ist die Piqray-Dosis um eine Dosisstufe zu verringern. Die für die entsprechenden NG-Werte spezifischen Empfehlungen sind zu beachten.

<p>> 250-500 mg/dl oder > 13,9-27,8 mmol/l</p>	<p>Behandlung mit Piqray unterbrechen. Therapie mit oralen Antidiabetika einleiten oder intensivieren² und, sofern klinisch indiziert, zusätzliche Antidiabetika, wie z. B. Insulin³, für 1 bis 2 Tage bis zum Abklingen der Hyperglykämie in Erwägung ziehen. Intravenöse Flüssigkeitsgabe und Erwägung einer geeigneten Behandlung (z. B. Ausgleich von Elektrolytstörungen, Ketoazidose oder Hyperosmolarität). Wenn der NG-Wert innerhalb von 3 bis 5 Tagen unter einer geeigneten antidiabetischen Therapie auf \leq 160 mg/dl oder 8,9 mmol/l fällt, die Piqray-Therapie mit der nächst niedrigeren Dosisstufe wieder aufnehmen. Wenn der NG-Wert nicht innerhalb von 3 bis 5 Tagen unter einer geeigneten antidiabetischen Therapie auf \leq 160 mg/dl oder 8,9 mmol/l fällt, wird eine Beratung mit einem in der Behandlung von Hyperglykämie erfahrenen Arzt empfohlen. Wenn der NG-Wert nicht innerhalb von 21 Tagen unter einer geeigneten antidiabetischen Therapie^{2,3} auf \leq 160 mg/dl oder 8,9 mmol/l fällt, ist die Therapie mit Piqray dauerhaft abzusetzen.</p>
<p>> 500 mg/dl oder > 27,8 mmol/l</p>	<p>Behandlung mit Piqray unterbrechen. Geeignete antidiabetische Therapie einleiten oder intensivieren^{2,3} (intravenöse Flüssigkeitsgabe und Erwägung einer geeigneten Behandlung [z. B. Ausgleich von Elektrolytstörungen, Ketoazidose oder Hyperosmolarität]), Nachkontrolle innerhalb von 24 Stunden und nach klinischer Indikation. Wenn der NG-Wert auf \leq 500 mg/dl oder \leq 27,8 mmol/l fällt, sind die spezifischen Empfehlungen für NG-Werte < 500 mg/dl zu beachten. Bei Bestätigung eines NG-Werts von > 500 mg/dl oder > 27,8 mmol/l nach 24 Stunden ist die Behandlung mit Piqray dauerhaft zu beenden.</p>
<p>¹ Die Nüchternglukose-Werte entsprechen der Hyperglykämie-Einstufung gemäß CTCAE, Version 4.03 (CTCAE = <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>).</p> <p>² Eine geeignete Therapie mit Antidiabetika wie z. B. Metformin, SGLT2-Inhibitoren oder Insulin-Sensitizer (z. B. Thiazolidindion oder Dipeptidylpeptidase-4-Hemmer) ist einzuleiten. Die entsprechenden Fachinformationen sind in Bezug auf Dosierung und Dosisanpassungen zu beachten. Außerdem sind die lokalen Leitlinien zur Diabetestherapie zu beachten. Metformin wurde in der klinischen Phase-III-Studie wie folgt empfohlen: Eine Behandlung mit Metformin sollte mit 500 mg einmal täglich eingeleitet werden. Je nach Verträglichkeit kann die Metformin-Dosis auf 500 mg zweimal täglich, dann 500 mg zum Frühstück und 1 000 mg zum Abendessen und schließlich bei Bedarf weiter auf 1 000 mg zweimal täglich erhöht werden (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p>³ Wie in der klinischen Phase-III-Studie empfohlen, kann Insulin 1 bis 2 Tage bis zum Abklingen der Hyperglykämie angewendet werden. In den meisten Fällen einer Alpelisib-bedingten Hyperglykämie ist dies jedoch möglicherweise nicht erforderlich, da Alpelisib nur eine kurze Halbwertszeit hat und zu erwarten ist, dass die Glukosewerte nach Unterbrechung der Therapie mit Piqray wieder auf ihre Normalwerte fallen.</p>	

Das Vorliegen von Diabetes oder Prädiabetes, ein BMI \geq 30 und ein Alter \geq 75 Jahren bei Studienbeginn erwiesen sich bei den mit Alpelisib behandelten Patienten als Risikofaktoren für Hyperglykämie. Diese Risikofaktoren lagen bei 74,7 % der Patienten mit Hyperglykämie (alle Schweregrade zusammengenommen) und bei 86,2 % der Patienten mit Hyperglykämie vom Schweregrad 3 oder 4 vor (siehe Abschnitt 4.4).

Hautausschlag

Bei Einleitung der Behandlung mit Piqray kann eine prophylaktische Gabe oraler Antihistaminika in Erwägung gezogen werden. Zusätzlich werden Antihistaminika zur Behandlung der Symptome von Hautausschlägen empfohlen.

Bei den ersten Anzeichen eines Hautausschlags sollte eine topische Behandlung mit Kortikosteroiden eingeleitet werden; bei mittelschweren bis schweren Hautausschlägen sollte die Gabe systemischer Kortikosteroide in Erwägung gezogen werden. Je nach Ausprägung des Hautausschlags kann wie in Tabelle 3 beschrieben eine Unterbrechung, eine Dosisreduktion oder eine Beendigung der Therapie mit Piqray erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.8).

Tabelle 3 Dosisanpassung und Behandlung bei Hautausschlag

Grad¹	Empfehlung
Alle Grade	Es sollte stets eine Beratung mit einem Dermatologen erwogen werden.
Grad 1 (< 10 % der Körperoberfläche (KOF) mit aktiver Hauttoxizität)	Keine Anpassung der Piqray-Dosis erforderlich. Therapie mit topischem Kortikosteroid einleiten. Zusätzliche Gabe eines oralen Antihistaminikums zur Behandlung der Symptome erwägen. Falls sich bei angemessener Behandlung eines aktiven Hautausschlags innerhalb von 28 Tagen keine Verbesserung einstellt, Gabe eines niedrigdosierten systemischen Kortikosteroids.
Grad 2 (10-30 % der KOF mit aktiver Hauttoxizität)	Keine Anpassung der Piqray-Dosis erforderlich. Therapie mit topischem Kortikosteroid und einem oralen Antihistaminikum einleiten oder intensivieren. Behandlung mit niedrigdosiertem systemischem Kortikosteroid erwägen. Bei Besserung des Hautausschlags innerhalb von 10 Tagen auf Grad ≤ 1 kann das systemische Kortikosteroid abgesetzt werden.
Grad 3 (z. B. schwerer Hautausschlag, der nicht auf die Behandlung anspricht) (> 30 % der Körperoberfläche mit aktiver Hauttoxizität)	Behandlung mit Piqray unterbrechen, bis sich der Hautausschlag auf Grad ≤ 1 gebessert hat. Therapie mit topischem/systemischem Kortikosteroid und Antihistaminikum einleiten oder intensivieren. Nach Besserung des Hautausschlags auf Grad ≤ 1 die Behandlung mit Piqray mit der nächst niedrigeren Dosisstufe wieder aufnehmen.
Grad 4 (z. B. schwere bullöse, blasenbildende oder exfoliative Hauterkrankungen) (beliebige % der Körperoberfläche in Verbindung mit einer ausgedehnten Superinfektion, mit Indikation intravenöser Antibiotika; lebensbedrohende Folgen)	Piqray dauerhaft absetzen.

¹ Einstufung gemäß CTCAE Version 5.0

Tabelle 4 Dosisanpassung und Behandlung bei Diarrhö oder Colitis

Grad¹	Empfehlung
Grad 1	Keine Anpassung der Piqray-Dosis erforderlich. Geeignete medizinische Therapie einleiten und überwachen, wie klinisch angezeigt.
Grad 2 ²	Behandlung mit Piqray unterbrechen. Geeignete medizinische Therapie einleiten oder intensivieren und überwachen, wie klinisch angezeigt. Bei Besserung der Diarrhö oder Colitis auf Grad ≤ 1 , Piqray mit der bisherigen Dosierung weiterführen. Bei wiederkehrender Diarrhö oder Colitis Grad ≥ 2 , Behandlung mit Piqray unterbrechen bis zur Besserung auf Grad ≤ 1 , dann Piqray mit der nächst niedrigeren Dosierung weiterführen.
Grad 3 ^{2,3}	Behandlung mit Piqray unterbrechen. Geeignete medizinische Therapie einleiten oder intensivieren und überwachen, wie klinisch angezeigt. Bei Besserung der Diarrhö oder Colitis auf Grad ≤ 1 , Piqray mit der nächst niedrigeren Dosierung weiterführen.
Grad 4 ^{2,3}	Piqray dauerhaft absetzen.
¹	Einstufung gemäß CTCAE Version 5.0.
²	Bei Grad ≥ 2 zusätzliche Behandlung in Betracht ziehen, wie zum Beispiel Steroide.
³	Patienten müssen zusätzlich gemäß dem örtlichen Therapiestandard behandelt werden. Sofern klinisch erforderlich, schließt dies eine Überwachung der Elektrolyte, die Gabe von Antiemetika und Antidiarrhoika und/oder Flüssigkeitsersatz und Elektrolytergänzungen ein.

Andere Toxizitäten

Tabelle 5 Dosisanpassung und Behandlung bei anderen Toxizitäten (außer Hyperglykämie, Hautausschlag und Diarrhö oder Colitis)

Grad¹	Empfehlung
Grad 1 oder 2	Keine Anpassung der Piqray-Dosis erforderlich. Geeignete medizinische Therapie einleiten und überwachen, falls klinisch erforderlich ^{2,3} .
Grad 3	Therapie mit Piqray bis zur Besserung auf Grad ≤ 1 unterbrechen, dann mit der nächst niedrigeren Dosisstufe wieder aufnehmen ² .
Grad 4	Piqray dauerhaft absetzen ³ .
¹	Einstufung gemäß CTCAE Version 5.0
²	Bei Pankreatitis Grad 2 und 3 ist die Therapie mit Piqray bis zur Besserung auf Grad ≤ 1 zu unterbrechen und dann mit der nächst niedrigeren Dosis wieder aufzunehmen. Es ist nur eine Dosisverringerung zulässig. Bei erneutem Auftreten der Toxizität ist die Behandlung mit Piqray dauerhaft abzubrechen.
³	Bei einer Erhöhung der absoluten Bilirubin-Werte auf Grad 2 ist die Therapie mit Piqray bis zur Besserung auf Grad ≤ 1 zu unterbrechen und dann mit der gleichen Dosis wieder aufzunehmen, wenn die Besserung innerhalb von ≤ 14 Tagen erfolgte. Bei einer Besserung > 14 Tage ist die Therapie mit der nächst niedrigeren Dosis wieder aufzunehmen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten ab 65 Jahren ist keine Anpassung des Dosisschemas erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Für Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren und insbesondere ≥ 85 Jahren liegen nur begrenzt Daten vor.

Nierenfunktionsstörung

Auf Basis einer populationspharmakokinetischen Analyse ist bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Vorsicht ist geboten bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, da für diese Patientengruppe keine Erfahrungen mit der Anwendung von Piqray vorliegen.

Leberfunktionsstörung

Auf der Basis einer Studie zu den Auswirkungen von Leberfunktionsstörungen bei Probanden mit Leberfunktionsstörung ohne Krebs ist bei leichten, mittelschweren oder schweren Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klasse A, B bzw. C) keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Piqray bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Piqray ist zum Einnehmen bestimmt. Die Tabletten sind im Ganzen zu schlucken. Sie sollten vor dem Schlucken weder zerkaut, zerdrückt noch zerteilt werden. Tabletten, die zerbrochen sind, Risse oder sonstige Beschädigungen aufweisen, dürfen nicht eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Fulvestrant

Wegen begrenzter Datenlage für Patienten, die vorher mit Fulvestrant behandelt wurden ($n = 39$, Studie CBYL719X2101), wird die Wirksamkeit in dieser Population als nicht belegt angesehen (siehe Abschnitt 5.1).

Überempfindlichkeit (einschließlich anaphylaktische Reaktionen)

Bei mit Piqray behandelten Patienten wurden schwere Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich anaphylaktische Reaktionen, anaphylaktischer Schock und Angioödem) berichtet, die sich unter anderem in Symptomen wie Dyspnoe, Hitzegefühl, Hautausschlag, Fieber oder Tachykardie zeigten (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit schweren Überempfindlichkeitsreaktionen ist Piqray dauerhaft abzusetzen und die Behandlung darf nicht wieder aufgenommen werden. Es ist unverzüglich eine geeignete Behandlung einzuleiten.

Schwere Hautreaktionen

Unter der Behandlung mit Alpelisib wurden schwere Hautreaktionen beobachtet. In der Phase-III-Studie wurde über Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und Erythema multiforme (EM) bei 1 (0,4 %) bzw. bei 3 (1,1 %) Patienten berichtet. Arzneimittelreaktionen mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) wurden im Post-Marketing-Setting berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die Behandlung mit Piqray darf bei Patienten mit einer Vorgeschichte von schweren Hautreaktionen nicht eingeleitet werden.

Die Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome schwerer Hautreaktionen (z. B. Anzeichen von Fieber, grippeähnliche Beschwerden, Schleimhautläsionen oder fortschreitender Hautausschlag) aufgeklärt werden. Bei Anzeichen oder Symptomen schwerer Hautreaktionen sollte die Behandlung mit Piqray unterbrochen werden, bis die Ätiologie der Hautreaktion geklärt ist. Es wird eine Beratung mit einem Dermatologen empfohlen.

Bei bestätigter schwerer Hautreaktion ist Piqray dauerhaft abzusetzen. Die Behandlung mit Piqray darf bei Patienten mit früheren schweren Hautreaktionen nicht wieder aufgenommen werden. Wenn eine schwere Hautreaktion nicht bestätigt wird, kann eine Unterbrechung, Dosisverringern oder ein Absetzen der Behandlung mit Piqray, wie in Tabelle 3 beschrieben, erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).

Hyperglykämie

Bei mit Piqray behandelten Patienten wurden schwere Hyperglykämien beobachtet, die in manchen Fällen mit einem hyperglykämischen hyperosmolaren nicht-ketotischen Syndrom (HHNKS) oder einer Ketoazidose verbunden waren. Einzelne Fälle von Ketoazidosen mit letalem Ausgang wurden im Post-Marketing-Setting berichtet.

In der klinischen Phase-III-Studie trat Hyperglykämie bei Patienten häufiger auf, die zum Zeitpunkt des Screenings diabetisch (0 von 12 Patienten [0 %] mit Grad 1–2 und 10 von 12 Patienten [83,3 %] mit Grad 3–4) oder prädiabetisch waren (42 von 159 Patienten [26,4 %] mit Grad 1–2 und 77 von 159 Patienten [48,4 %] mit Grad 3–4) oder einen Body-Mass-Index (BMI) ≥ 30 (13 von 74 Patienten [17,6 %] mit Grad 1–2 und 38 von 74 Patienten [51,4 %] mit Grad 3–4) oder ein Alter von ≥ 75 Jahren (6 von 34 Patienten [17,6 %] mit Grad 1–2, und 19 von 34 Patienten [55,9 %] mit Grad 3–4) zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses hatten.

Da eine Hyperglykämie nach Beginn der Behandlung rasch einsetzen kann, wird empfohlen, in den ersten 4 Wochen und vor allem in den ersten 2 Wochen der Behandlung, wie klinisch angezeigt, eine häufige Selbstkontrolle durchzuführen. Ein spezifischer Zeitplan für die Kontrolle der Nüchtern glukose wird in Tabelle 6 empfohlen.

In der klinischen Phase-III-Studie nahm die Anwendung von Antidiabetika bei Patienten mit Diabetes mellitus in der Vorgeschichte während der Behandlung mit Piqray zu.

Alle Patienten sollten angewiesen werden, ihren Lebensstil zu ändern, um die Blutzuckerwerte zu senken (z. B. Ernährungseinschränkungen und körperliche Aktivität).

Tabelle 6 Zeitplan für die Kontrolle der Nüchtern glukose

	Empfohlener Zeitplan für die Kontrolle der Nüchtern glukose und HbA1c-Werte bei allen mit Piqray behandelten Patienten	Empfohlener Zeitplan für die Kontrolle der Nüchtern glukose und HbA1c-Werte bei diabetischen oder prädiabetischen Patienten, bei Patienten mit BMI ≥ 30 oder ≥ 75 Jahre, die mit Piqray behandelt werden
Beim Screening, vor Beginn der Behandlung mit Piqray	Test auf Nüchternplasmaglukose (NPG), HbA1c sowie Optimierung des Blutzuckerspiegels des Patienten (siehe Tabelle 2).	
Nach Beginn der Behandlung mit Piqray	Überwachung der Nüchtern glukose in den Wochen 1, 2, 4, 6 und 8 nach Behandlungsbeginn und danach monatlich.	
	Regelmäßige Kontrolle/Selbstkontrolle der Nüchtern glukose; in den ersten 4 Wochen und vor allem in den ersten 2 Behandlungswochen häufiger gemäß den Anweisungen des Arztes*.	Tägliche Kontrolle/Selbstkontrolle der Nüchtern glukose während der ersten 2 Wochen der Behandlung. Danach entsprechend den Anweisungen eines Arztes Kontrolle der Nüchtern glukose so häufig wie notwendig, um Hyperglykämien zu behandeln*.
	Der HbA1c-Wert sollte 4 Wochen nach Behandlungsbeginn und danach alle 3 Monate kontrolliert werden.	
Bei Hyperglykämie nach Beginn der Behandlung mit Piqray	Regelmäßige Kontrolle der Nüchtern glukose gemäß örtlichem Therapiestandard und mindestens bis Nüchtern glukose auf Normalwerte zurückgegangen ist.	
	Während der Behandlung mit Antidiabetika ist die Kontrolle der Nüchtern glukose mindestens einmal wöchentlich für 8 Wochen und danach einmal alle 2 Wochen fortzusetzen zusätzlich zur Kontrolle der Nüchtern glukose gemäß den Anweisungen eines Arztes mit Erfahrung in der Behandlung von Hyperglykämie.	
* Das gesamte Glukose-Monitoring sollte nach Ermessen des Arztes wie klinisch indiziert durchgeführt werden.		

Die Patienten sind über die Anzeichen und Symptome von Hyperglykämie (z. B. übermäßiger Durst, häufigeres Wasserlassen oder größere Harnmenge als üblich, gesteigerter Appetit mit Gewichtsverlust) aufzuklären.

Von den 190 Patienten mit Hyperglykämie wurden 87,4 % (166/190) mit Antidiabetika behandelt, und 75,8 % (144/190) wendeten Metformin in Monotherapie oder in Kombination mit anderen Antidiabetika an (z. B. Insulin, Dipeptidylpeptidase-4(DPP-4)-Inhibitoren, SGLT2-Inhibitoren oder Sulfonylharnstoffe).

154 Patienten erhielten eine orale antidiabetische Medikation. 17 (11,0 %) von diesen 154 Patienten brachen die Einnahme der Studienmedikation aufgrund von Hyperglykämie ab. Eine begleitende Insulin-Medikation erhielten 54 Patienten; von diesen brachen 13 (24,1 %) die Einnahme der Studienmedikation aufgrund von Hyperglykämie ab.

Von 162 Patienten mit Hyperglykämie vom Schweregrad ≥ 2 zeigten 155 eine Verbesserung um mindestens 1 Grad, wobei die mediane Zeit vom ersten Ereignis bis zur Verbesserung 8 Tage betrug (95%-KI: 8 bis 10 Tage).

Von den Patienten mit erhöhten NPG-Werten, die nach Absetzen von Piqray die Therapie mit Fulvestrant fortsetzten (n = 58), kehrten bei 98,3 % (n = 57) die NPG-Werte auf die Ausgangswerte zurück.

Die Sicherheit von Piqray bei Patienten mit Typ-1- und nicht eingestelltem Typ-2-Diabetes ist nicht erwiesen, da diese Patienten von der klinischen Phase-III-Studie ausgeschlossen waren. Patienten mit Typ-2-Diabetes in der Anamnese waren eingeschlossen. Patienten mit einer Vorgeschichte von Diabetes mellitus erfordern möglicherweise eine intensiviertere Diabetestherapie und sollten engmaschig überwacht werden.

Je nach Ausprägung der Hyperglykämie kann wie in Tabelle 2 beschrieben eine Unterbrechung, Dosisverringering oder eine Beendigung der Piqray-Gabe erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).

Pneumonitis

In klinischen Studien wurde bei mit Piqray behandelten Patienten über Pneumonitis, einschließlich schwerer Fälle von Pneumonitis/akuter interstitieller Lungenerkrankung, berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, alle neu aufgetretenen oder sich verschlechternden Atemwegssymptome unverzüglich zu melden. Bei Patienten mit neu aufgetretenen oder sich verschlechternden Atemwegssymptomen oder mit Verdacht auf Pneumonitis muss die Behandlung mit Piqray unverzüglich abgebrochen und der Patient auf eine Pneumonitis untersucht werden. Bei Patienten mit unspezifischen respiratorischen Anzeichen und Symptome wie Hypoxie, Husten, Dyspnoe oder interstitiellen Infiltraten auf Röntgenaufnahmen und bei denen Infektionen, neoplastische Neubildungen sowie andere Ursachen mithilfe geeigneter Untersuchungen ausgeschlossen wurden, sollte die Diagnose einer nicht-infektiösen Pneumonitis in Betracht gezogen werden. Bei allen Patienten mit bestätigter Pneumonitis ist Piqray dauerhaft abzusetzen.

Diarrhö oder Colitis

Patienten sollten hinsichtlich Diarrhö und anderen Symptomen von Colitis, zum Beispiel Bauchschmerzen und Schleim oder Blut im Stuhl, überwacht werden.

Schwere Diarrhö und deren klinische Folgen, wie Dehydratation und akute Nierenschädigung, wurden während der Behandlung mit Piqray beobachtet und klangen nach entsprechenden Maßnahmen wieder ab. Bei 59,5 % aller Patienten (n = 169) trat unter der Behandlung mit Piqray Diarrhö auf. Diarrhö vom Schweregrad 3 trat bei 7 % (n = 20) der Patienten auf; Fälle vom Schweregrad 4 wurden nicht berichtet. Bei den Patienten mit Diarrhö vom Schweregrad 2 oder 3 (n = 76) betrug die mediane Dauer bis zum Auftreten 50 Tage (Bereich: 1 bis 954 Tage).

Eine Reduktion der Piqray-Dosis war bei 5,6 % der Patienten erforderlich; bei 2,8 % wurde die Piqray-Behandlung wegen der Diarrhö abgesetzt. Von den 169 Patienten mit Diarrhö waren bei 64,5 % (109/169) Antidiarrhoika (z. B. Loperamid) zur Symptombekämpfung erforderlich.

Je nach Schweregrad der Diarrhö oder Colitis kann es erforderlich werden, die Piqray-Gabe zu unterbrechen, die Dosis zu senken oder das Arzneimittel dauerhaft abzusetzen wie in Tabelle 4 beschrieben (siehe Abschnitt 4.2).

Den Patienten ist anzuraten, Antidiarrhoika anzuwenden, die orale Flüssigkeitszufuhr zu erhöhen und ihren Arzt zu informieren, wenn während der Behandlung mit Piqray Diarrhö oder andere Symptome von Colitis auftreten. Im Falle einer Colitis sollte, sofern klinisch indiziert, eine zusätzliche Behandlung, zum Beispiel mit Steroiden, in Betracht gezogen werden.

Osteonekrose des Kiefers

Vorsicht ist geboten, wenn Piqray und Bisphosphonate oder RANK-Ligand-Inhibitoren (z. B. Denosumab) entweder gleichzeitig oder sequenziell verwendet werden. Die Behandlung mit Piqray sollte nicht bei Patienten mit anhaltender Osteonekrose des Kiefers aus einer früheren oder gleichzeitigen Behandlung mit Bisphosphonaten/Denosumab eingeleitet werden. Patienten sollte geraten werden, während der Behandlung mit Piqray unverzüglich neue oder sich verschlechternde orale Symptome (wie Zahnbeweglichkeit, Schmerzen oder Schwellungen, fehlende Heilung von Mundgeschwüren oder Absonderungen) zu melden.

Bei Patienten, die eine Osteonekrose des Kiefers entwickeln, sollte die medizinische Standardbehandlung eingeleitet werden.

Symptomatische viszerale Erkrankung

Die Wirksamkeit und Sicherheit dieses Arzneimittels bei Patienten mit symptomatischer viszeraler Erkrankung sind nicht untersucht worden.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filtablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel, welche die Alpelisib-Plasmakonzentrationen erhöhen können

Inhibitoren des Breast Cancer Resistance Proteins (BCRP)

Alpelisib ist ein Substrat für BCRP *in vitro*. BCRP ist am hepatobiliären Export und der intestinalen Ausscheidung von Alpelisib beteiligt, weshalb die Hemmung von BCRP in Leber und Darm bei der Elimination zu einem Anstieg der systemischen Exposition gegenüber Alpelisib führen kann. Daher ist bei gleichzeitiger Behandlung mit Inhibitoren von BCRP (z. B. Eltrombopag, Lapatinib, Pantoprazol) Vorsicht geboten und eine Überwachung auf Toxizitäten wird empfohlen.

Arzneimittel, welche die Alpelisib-Plasmakonzentrationen verringern können

Säurereduzierende Wirkstoffe

Die gleichzeitige Gabe des H₂-Rezeptorantagonisten Ranitidin und einer oralen Einzeldosis von 300 mg Alpelisib führte zu einer leicht verringerten Bioverfügbarkeit von Alpelisib und einer verminderten Gesamtexposition von Alpelisib. Nach einer fett- und kalorienarmen Mahlzeit und Gabe von Ranitidin war die AUC_{inf} durchschnittlich um 21 % und die C_{max} um 36 % vermindert. Ohne Nahrungsaufnahme war die Wirkung der Gabe von Ranitidin mit einer Verringerung der AUC_{inf} um 30 % und der C_{max} um 51 % im Vergleich zum Nüchternzustand ohne zusätzliche Gabe von Ranitidin stärker ausgeprägt. Eine populationspharmakokinetische Analyse ergab keinen signifikanten Einfluss der gleichzeitigen Gabe von säurereduzierenden Arzneimitteln einschließlich Protonenpumpenhemmern, H₂-Rezeptorantagonisten und Antazida auf die Pharmakokinetik von Alpelisib. Sofern Alpelisib unmittelbar nach der Nahrung eingenommen wird, kann es daher mit säurereduzierenden Arzneimitteln verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2).

CYP3A4-Induktoren

Die Gabe von 600 mg Rifampin (einem starken CYP3A4-Induktor) einmal täglich für 7 Tage, gefolgt von einer gleichzeitigen Gabe einer oralen Einzeldosis von 300 mg Alpelisib am Tag 8, verminderte bei gesunden Freiwilligen (N = 25) die C_{max} von Alpelisib um 38 % und die AUC um 57 %. Die gemeinsame Gabe von Rifampin 600 mg einmal täglich für 15 Tage mit Alpelisib 300 mg einmal täglich von Tag 8 bis Tag 15 erniedrigte die C_{max} von Alpelisib im Steady-State um 59 % und die AUC um 74 %.

Die gemeinsame Gabe mit einem starken CYP3A4 Induktor erniedrigt die AUC von Alpelisib, was die Wirksamkeit von Alpelisib vermindern kann. Die gemeinsame Gabe von Alpelisib mit starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Apalutamid, Carbamazepin, Enzalutamid, Mitotan, Phenytoin, Rifampin, Johanniskraut) sollte vermieden werden. Bei gemeinsamer Gabe sollte die Auswahl eines alternativen Arzneimittels mit keinem oder geringem Potenzial für die Induktion von CYP3A4 in Betracht gezogen werden.

Arzneimittel, deren Plasmakonzentrationen durch Alpelisib verändert werden können

CYP3A4-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19- und CYP2B6-Substrate

Bei gleichzeitiger Gabe von Piqray zusammen mit CYP3A4-Substraten (z. B. Everolimus, Midazolam), CYP2C8-Substraten (z. B. Repaglinid), CYP2C9-Substraten (z. B. Warfarin), CYP2C19 Substrate (z. B. Omeprazol) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für CYP2B6-Substrate wurden bei gleichzeitiger Gabe mit Piqray keine relevanten Änderungen der Exposition beobachtet; wegen der begrenzten Datenlage sollten diese Ergebnisse jedoch mit Vorsicht betrachtet werden (siehe Abschnitt 5.2).

In einer Studie zu Arzneimittelwechselwirkungen mit gleichzeitiger Gabe von Alpelisib und Everolimus, einem sensitiven CYP3A4-Substrat, wurde gezeigt, dass zwischen Alpelisib und CYP3A4-Substraten keine klinisch signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen (Zunahme der AUC um 11,2 %) auftreten. Bei Alpelisib-Dosen zwischen 250 und 300 mg wurde keine Veränderung der Exposition von Everolimus festgestellt.

Bei Gesunden führte die gleichzeitige Gabe eines CYP2C9-Substrats (S-Warfarin) und Alpelisib im Vergleich zur alleinigen Gabe von S-Warfarin zu einer durchschnittlich um 34 % erhöhten Exposition von S-Warfarin bzw. um 19 % für AUC_{inf} und C_{max}; dies zeigt an, dass Alpelisib ein schwacher Inhibitor von CYP2C9 ist.

Substanzen, die Substrate von Transportern sind

In-vitro-Untersuchungen zeigten, dass Alpelisib (und/oder sein Metabolit BZG791) das Potenzial hat, die Aktivitäten von OAT3-Transportern und Darm-BCRP und P-gp zu hemmen. Piqray sollte mit Vorsicht in Kombination mit sensitiven Substraten dieser Transporter verwendet werden, die einen engen therapeutischen Index aufweisen, da Piqray die systemische Exposition dieser Substrate erhöhen kann.

Hormonelle Kontrazeptiva

Es wurden keine klinischen Studien zur Untersuchung möglicher Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Alpelisib und hormonellen Kontrazeptiva durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Piqray ist für Männer und postmenopausale Frauen indiziert. Es darf nicht von Frauen eingenommen werden, die schwanger sind oder sein könnten bzw. stillen (siehe Abschnitt 4.1).

Frauen mit gebärfähigem Potenzial/Kontrazeption bei Männern und Frauen

Frauen mit gebärfähigem Potenzial sind darauf hinzuweisen, dass tierexperimentelle Studien und der Wirkmechanismus auf eine mögliche schädliche Wirkung von Alpelisib auf den sich entwickelnden Fetus hinweisen. Studien zur embryofetalen Entwicklung bei Ratten und Kaninchen haben gezeigt, dass die orale Gabe von Alpelisib während der Organogenese embryotoxische, fetotoxische und teratogene Wirkungen hat (siehe Abschnitt 5.3).

Falls Frauen mit gebärfähigem Potenzial Piqray einnehmen, müssen sie während der Behandlung mit Piqray und bis mindestens 1 Woche nach dem Ende der Behandlung mit Piqray eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (z. B. doppelte Barrieremethode).

Männliche Patienten mit Sexualpartnerinnen, die schwanger sind bzw. schwanger sein oder werden könnten, müssen während der Behandlung mit Piqray und bis mindestens 1 Woche nach dem Ende der Behandlung mit Piqray beim Geschlechtsverkehr ein Kondom verwenden.

Siehe auch Abschnitt 4.6 der Fachinformation von Fulvestrant.

Schwangerschaft

Piqray ist nicht indiziert und darf nicht von Frauen eingenommen werden, die schwanger sind oder sein könnten (siehe Abschnitt 4.1).

Bisher liegen keine Daten zur Anwendung von Alpelisib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Piqray während der Schwangerschaft und bei Frauen mit gebärfähigem Potenzial, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Bei Frauen mit gebärfähigem Potenzial sollte vor Beginn der Behandlung mit Piqray ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Alpelisib beim Mensch oder Tier in die Muttermilch übergeht.

Aufgrund möglicher schwerer Nebenwirkungen beim gestillten Kind wird empfohlen, dass Frauen während der Behandlung und bis mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis von Piqray nicht stillen.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zu den Auswirkungen von Alpelisib auf die Fertilität vor. Aufgrund von tierexperimentellen Studien zur Toxizität und Fertilität bei wiederholter Gabe ist davon auszugehen, dass Alpelisib die Fertilität bei fortpflanzungsfähigen Männern und Frauen beeinträchtigen kann (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Piqray hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, beim Steuern eines Fahrzeugs oder Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein, falls es bei ihnen im Verlauf der Behandlung zu Ermüdungserscheinungen oder verschwommenem Sehen kommt (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Sicherheitsprofil basiert auf den Daten von 284 Patienten im mit Piqray plus Fulvestrant behandelten Arm der doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie.

Die häufigsten Nebenwirkungen waren (berichtet mit einer Häufigkeit von > 20 % in der kombinierten mutierten und nicht-mutierten Studienpopulation): erhöhte Plasmaglukose (79,2 %), erhöhtes Kreatinin (67,6 %), Diarrhö (59,5 %), erhöhte Gamma-Glutamyltransferase (53,2 %), Hautausschlag (51,8 %), erniedrigte Lymphozytenzahl (55,3 %), Übelkeit (46,8 %), erhöhte Alaninaminotransferase (44,0 %), Anämie (44,0 %), Ermüdung (43,3 %), erhöhte Lipase (42,6 %), verminderter Appetit (35,9 %), Stomatitis (30,3 %), Erbrechen (28,5 %), erniedrigtes Gewicht (27,8 %), Hypokalzämie (27,8 %), erniedrigte Plasmaglukose (26,8 %), verlängerte aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) (22,2 %) und Alopezie (20,4 %).

Die häufigsten (mit einer Häufigkeit von $\geq 2\%$ berichteten) Nebenwirkungen vom Grad 3 oder 4 waren: erhöhte Plasmaglukose (39,1 %), Hautausschlag (19,4 %), erhöhte Gamma-Glutamyltransferase (12,0 %), erniedrigte Lymphozytenzahl (9,2 %), Diarrhö (7,0 %), erhöhte Lipase (7,0 %), Hypokaliämie (6,3 %), Ermüdung (5,6 %), Gewicht erniedrigt (5,3 %), Anämie (4,9 %), Hypertonie (4,6 %), erhöhte Alaninaminotransferase (4,2 %), Übelkeit (2,8 %), erhöhtes Kreatinin (2,8 %), Stomatitis (2,5 %), Hypokalzämie (2,1 %) und Schleimhautentzündung (2,1 %).

Die häufigsten, zu einem Therapieabbruch führenden, Nebenwirkungen waren Hyperglykämie (6,3 %), Hautausschlag (4,2 %), Diarrhö (2,8 %) und Ermüdung (2,5 %).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen in der klinischen Phase-III-Studie und aus Post-Marketing-Erfahrungen (Tabelle 7) sind nach MedDRA-Systemorganklasse gelistet. Innerhalb jeder Systemorganklasse werden die Nebenwirkungen nach abnehmender Häufigkeit aufgeführt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Darüber hinaus wird die jeweilige Häufigkeitskategorie für jede Nebenwirkung anhand der folgenden Konventionen definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); sehr selten ($< 1/10000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 7 In der klinischen Phase-III-Studie und aus Post-Marketing-Erfahrungen beobachtete Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Alle Grade (%)		Grad 3 oder 4 (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Harnwegsinfektion ¹	Sehr häufig	29 (10,2)	2 (0,7)*
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Anämie	Sehr häufig	125 (44,0)	14 (4,9)*
Erniedrigte Lymphozytenzahl	Sehr häufig	157 (55,3)	26 (9,2)
Verminderte Thrombozytenzahl	Sehr häufig	43 (15,1)	4 (1,4)*
Erkrankungen des Immunsystems			
Überempfindlichkeit ²	Häufig	11 (3,9)	2 (0,7)*
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Erhöhte Plasmaglukose	Sehr häufig	225 (79,2)	111 (39,1)
Erniedrigte Plasmaglukose	Sehr häufig	76 (26,8)	1 (0,4)
Verminderter Appetit	Sehr häufig	102 (35,9)	2 (0,7)*
Hypokaliämie	Sehr häufig	42 (14,8)	18 (6,3)
Hypokalzämie	Sehr häufig	79 (27,8)	6 (2,1)
Hypomagnesiämie	Sehr häufig	34 (12,0)	1 (0,4)
Dehydratation	Häufig	10 (3,5)	1 (0,4)*
Ketoazidose ³	Gelegentlich	2 (0,7)	2 (0,7)
Hyperglykämisches hyperosmolares nicht-ketotisches Syndrom (HHKS) [#]	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Psychiatrische Erkrankungen			
Schlaflosigkeit	Häufig	22 (7,7)	
Erkrankungen des Nervensystems			
Kopfschmerzen	Sehr häufig	55 (19,4)	2 (0,7)*
Dysgeusie ⁴	Sehr häufig	44 (15,5)	1 (0,4)*
Augenerkrankungen			
Verschwommenes Sehen	Häufig	15 (5,3)	1 (0,4)*
Trockenes Auge	Häufig	10 (3,5)	

Gefäßerkrankungen			
Hypertonie	Häufig	27 (9,5)	13 (4,6)
Lymphödem	Häufig	16 (5,6)	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Pneumonitis ⁵	Häufig	5 (1,8)	1 (0,4)*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Diarrhö	Sehr häufig	169 (59,5)	20 (7,0)*
Übelkeit	Sehr häufig	133 (46,8)	8 (2,8)*
Stomatitis ⁶	Sehr häufig	86 (30,3)	7 (2,5)*
Erbrechen	Sehr häufig	81 (28,5)	2 (0,7)*
Bauchschmerzen	Sehr häufig	50 (17,6)	4 (1,4)*
Dyspepsie	Sehr häufig	33 (11,6)	
Zahnschmerz	Häufig	13 (4,6)	1 (0,4)*
Gingivitis	Häufig	11 (3,9)	1 (0,4)*
Zahnfleischschmerz	Häufig	9 (3,2)	
Cheilitis	Häufig	8 (2,8)	
Pankreatitis	Gelegentlich	1 (0,4)	1 (0,4)
Colitis [#]	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
Hautausschlag ⁷	Sehr häufig	147 (51,8)	55 (19,4)*
Alopezie	Sehr häufig	58 (20,4)	
Pruritus	Sehr häufig	53 (18,7)	2 (0,7)*
Trockene Haut ⁸	Sehr häufig	53 (18,7)	1 (0,4)*
Erythem ⁹	Häufig	18 (6,3)	2 (0,7)*
Dermatitis ¹⁰	Häufig	10 (3,5)	2 (0,7)*
Palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom	Häufig	5 (1,8)	
Erythema multiforme	Häufig	3 (1,1)	2 (0,7)*
Stevens-Johnson-Syndrom	Gelegentlich	1 (0,4)	1 (0,4)*
Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) [#]	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Angioödem [#]	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			
Muskelkrämpfe	Häufig	22 (7,7)	
Myalgie	Häufig	19 (6,7)	1 (0,4)*
Osteonekrose des Kiefers	Häufig	16 (5,6)	5 (1,8)*
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
Akute Nierenschädigung	Häufig	16 (5,6)	5 (1,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Ermüdung ¹¹	Sehr häufig	123 (43,3)	16 (5,6)*
Schleimhautentzündung	Sehr häufig	56 (19,7)	6 (2,1)*
Peripheres Ödem	Sehr häufig	47 (16,5)	
Fieber	Sehr häufig	45 (15,8)	2 (0,7)
Trockene Schleimhaut ¹²	Sehr häufig	36 (12,7)	1 (0,4)
Ödem ¹³	Häufig	18 (6,3)	

Untersuchungen			
Gewichtsverlust	Sehr häufig	79 (27,8)	15 (5,3)*
Erhöhtes Kreatinin im Blut	Sehr häufig	192 (67,6)	8 (2,8)*
Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase	Sehr häufig	151 (53,2)	34 (12,0)
Erhöhte Alaninaminotransferase	Sehr häufig	125 (44,0)	12 (4,2)*
Erhöhte Lipase	Sehr häufig	121 (42,6)	20 (7,0)
Verlängerte aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)	Sehr häufig	63 (22,2)	2 (0,7)
Erniedrigtes Albumin	Sehr häufig	41 (14,4)	1 (0,4)
Erhöhtes glykosyliertes Hämoglobin	Häufig	8 (2,8)	0
*	Es wurden keine Grad 4-Nebenwirkungen beobachtet		
#	Nebenwirkungen aus Post-Marketing-Erfahrungen. Diese stammen aus spontanen Berichten, für die es nicht immer möglich ist, eine Häufigkeit oder einen kausalen Zusammenhang mit der Exposition gegenüber dem Arzneimittel zuverlässig festzustellen.		
1	Harnwegsinfektion: umfasst auch einen Einzelfall von Urosepsis		
2	Überempfindlichkeit: umfasst auch allergische Dermatitis		
3	Ketoazidose: umfasst auch diabetische Ketoazidose (siehe Abschnitt 4.4)		
4	Dysgeusie: umfasst auch Ageusie, Hypogeusie		
5	Pneumonitis: umfasst auch interstitielle Lungenerkrankung		
6	Stomatitis: umfasst auch aphthöses Ulkus und Mundulzeration		
7	Hautausschlag: umfasst auch makulopapulöser Ausschlag, makulöser Ausschlag, generalisierter Ausschlag, papulöser Ausschlag, Ausschlag mit Juckreiz		
8	Trockene Haut: umfasst auch Hautfissuren, Xerose, Xeroderma		
9	Erythem: umfasst auch generalisiertes Erythem		
10	Dermatitis: umfasst auch akneiforme Dermatitis		
11	Ermüdung: umfasst auch Asthenie		
12	Trockene Schleimhaut: umfasst auch Mundtrockenheit, vulvovaginale Trockenheit		
13	Ödem: umfasst auch Schwellung des Gesichts, Gesichtssödem, Augenlidödem		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hyperglykämie

Über Hyperglykämie (NPG > 160 mg/dl) wurde bei 190 (66,9 %) Patienten berichtet; über Hyperglykämie Grad 2 (NPG 160-250 mg/dl), 3 (NPG > 250-500 mg/dl) und 4 (NPG > 500 mg/dl) Ereignisse wurden bei 16,2 %, 33,8 % bzw. 4,6 % der Patienten berichtet.

Aufgrund ihrer NPG- und HbA1c-Ausgangswerte wurden 56 % der Patienten als prädiabetisch (NPG > 100-126 mg/dl [5,6 bis 6,9 mmol/l] und/oder HbA1c 5,7-6,4 %) und 4,2 % der Patienten als diabetisch (NPG ≥ 126 mg/dl [≥ 7,0 mmol/l] und/oder HbA1c ≥ 6,5 %) eingestuft. Bei 74,8 % der zu Studienbeginn prädiabetischen Patienten kam es bei der Behandlung mit Alpelisib zu Hyperglykämie (alle Grade). Bei allen Patienten mit Hyperglykämie Grad 2 oder höher (NPG ≥ 160 mg/dl) betrug die mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten 15 Tage (Bandbreite: 5 Tage bis 900 Tage). Die mediane Dauer einer Hyperglykämie Grad 2 betrug 10 Tage (95%-KI: 8 bis 13 Tage). Für Patienten mit einer Hyperglykämie Grad 2 oder höher betrug die mediane Zeit bis zur Verbesserung (mindestens ein Grad besser als das erste Ereignis) 8 Tage (95%-KI: 8 bis 10 Tage). Bei allen Patienten, die nach dem Absetzen von Piqray mit der Anwendung von Fulvestrant fortführen, kehrten die NPG-Werte zum Ausgangswert zurück (normal).

Hyperglykämien wurden mit Antidiabetika behandelt, siehe Abschnitt 4.4.

Hautausschlag

Über Hautausschläge (einschließlich makulopapulösem, makulösem, generalisiertem, papulösem Ausschlag, Juckreiz, Dermatitis und akneiforme Dermatitis) wurde bei 153 (53,9 %) Patienten berichtet. Der Ausschlag war überwiegend leicht bis mittelschwer (Grad 1 oder 2) ausgeprägt, sprach auf eine Therapie an und wurde in einigen Fällen von Juckreiz und trockener Haut begleitet. Über Ausschläge von Grad 2 oder 3 wurde bei 13,7 % bzw. 20,1 % der Patienten berichtet bei einer medianen Zeit von 12 Tagen bis zum ersten Auftreten eines Ausschlags (Bandbreite: 2 Tage bis 220 Tage).

Bei Patienten, die prophylaktisch eine entsprechende Behandlung einschließlich Antihistaminika erhielten, wurde seltener über Hautausschlag berichtet als in der Gesamtpopulation; 26,1 % vs. 53,9 % für Ausschlag jeden Grades, Ausschlag Grad 3 (11,4 % vs. 20,1 %) und Ausschlag, der zu dauerhaftem Absetzen von Piqray führte (3,4 % vs. 4,2 %). Demnach können bei Einleitung der Behandlung mit Piqray prophylaktisch Antihistaminika gegeben werden.

Gastrointestinale Toxizität (Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen)

Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen wurden von 59,5 %, 46,8 % und 28,5 % der Patienten berichtet (siehe Tabelle 7).

Über Diarrhö vom Grad 2 oder 3 wurde bei 19,7 % bzw. 7,0 % der Patienten berichtet; die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten der Diarrhö Grad ≥ 2 betrug 50 Tage (Bandbreite: 1 Tag bis 954 Tage).

Während der Behandlung mit Piqray wurde über schwere Diarrhö mit klinischen Folgeerscheinungen wie Dehydratation und akuter Nierenschädigung berichtet, die nach geeigneter Intervention (siehe Tabelle 4) wieder abklagen. Antiemetika (z. B. Ondansetron) und Antidiarrhoika (z. B. Loperamid) wurden von 28/153 (17,6 %) bzw. 109/169 (64,5 %) der Patienten zur Beherrschung der Symptome angewendet.

Osteonekrose des Kiefers (ONJ)

ONJ wurde bei 5,6 % (16/284) der Patienten in der Gruppe unter Piqray plus Fulvestrant berichtet. Fünfzehn Patienten, bei denen eine Osteonekrose des Kiefers auftrat, hatten gleichzeitig Bisphosphonate (z. B. Zoledronsäure) oder RANK-Ligand-Inhibitoren (z. B. Denosumab) erhalten. Daher kann bei Patienten, die Piqray und Bisphosphonate oder RANK-Ligand-Inhibitoren erhalten, ein erhöhtes Risiko für eine Osteonekrose des Kiefers nicht ausgeschlossen werden.

Ältere Patienten

Bei mit Alpelisib plus Fulvestrant behandelten Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren war die Inzidenz einer Hyperglykämie vom Grad 3-4 (45,3 %) höher als bei Patienten im Alter von < 65 Jahren (33,5 %), während bei Patienten < 75 Jahren Grad 3-4 Hyperglykämien in 36 % auftraten, im Vergleich zu 55,9 % bei Patienten ≥ 75 Jahren.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Die mit einer Überdosierung verbundenen Nebenwirkungen entsprachen dem Sicherheitsprofil von Piqray und umfassten Hyperglykämie, Übelkeit, Asthenie und Hautausschlag.

Maßnahmen

In allen Fällen einer Überdosierung sollten nach Bedarf allgemeine symptomatische und unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden. Es ist kein Antidot für Piqray bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, andere antineoplastische Mittel, ATC-Code: L01EM03

Wirkmechanismus

Alpelisib ist ein α -spezifischer Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K α)-Hemmer der Klasse I. „Gain-of-Function“-Mutationen im Gen, das für die katalytische α -Untereinheit der PI3K (PIK3CA) codiert, führen in *In-vitro*- und *In-vivo*-Modellen zu einer Aktivierung der PI3K α und des AKT-Signalwegs, Zelltransformation und Tumorbildung.

In Brustkrebszelllinien hemmte Alpelisib die Phosphorylierung von Zielmolekülen „downstream“ von PI3K, einschließlich AKT und zeigte Aktivität in Zelllinien mit PIK3CA-Mutation.

In vivo hemmte Alpelisib den PI3K/AKT-Signalweg und reduzierte das Tumorwachstum in Xenotransplantationsmodellen einschließlich Brustkrebsmodellen.

Es wurde gezeigt, dass die PI3K-Hemmung durch die Behandlung mit Alpelisib einen Anstieg der Östrogenrezeptor (ER)-Transkription in Brustkrebszellen verursacht. Die Kombination von Alpelisib und Fulvestrant zeigte in Xenotransplantationsmodellen ER-positiver Brustkrebszelllinien mit PIK3CA-Mutation im Vergleich zur jeweiligen Monotherapie eine erhöhte Antitumoraktivität.

Der PI3K/AKT-Signalweg ist für die Glukosehomöostase verantwortlich. Hyperglykämie ist daher eine erwartete zielmolekülabhängige Nebenwirkung der PI3K-Hemmung.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Piqray wurde in einer zulassungsrelevanten, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie der Phase III mit Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant bei postmenopausalen Frauen, und bei Männern, mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem (lokal-regional wiederkehrendem oder metastasierendem) Mammakarzinom untersucht, bei denen die Erkrankung während oder nach der Behandlung mit einem Aromatasehemmer (mit oder ohne Kombination mit einem CDK4/6-Hemmer) progredient oder rezidiert war.

Insgesamt wurden 572 Patienten in zwei Kohorten aufgenommen: eine Kohorte mit PIK3CA-Mutation und eine Kohorte, deren Mammakarzinom keine PIK3CA-Mutation aufwies. Die Patienten erhielten randomisiert im Verhältnis 1:1 300 mg Alpelisib plus Fulvestrant oder Placebo plus Fulvestrant. Die Randomisierung war nach Lungen- und/oder Lebermetastasenstatus und vorausgegangener Therapie mit einem oder mehreren CDK4/6-Hemmer(n) stratifiziert.

In der Kohorte mit PIK3CA-Mutation erhielten 169 Patienten mit einer oder mehreren PIK3CA-Mutationen (C420R, E542K, E545A, E545D [nur 1635G>T], E545G, E545K, Q546E, Q546R, H1047L, H1047R oder H1047Y) randomisiert Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant und 172 Patienten Placebo in Kombination mit Fulvestrant. In dieser Kohorte wiesen 170 (49,9 %) Patienten Leber-/Lungenmetastasen auf, 20 (5,9 %) Patienten hatten zuvor CDK4/6-Hemmer erhalten.

Die Patienten wiesen ein medianes Alter von 63 Jahren (Spanne: 25 bis 92 Jahre) auf. 44,9 % der Patienten waren mindestens 65 Jahre und \leq 85 Jahre alt. Die aufgenommenen Patienten waren kaukasischer (66,3 %), asiatischer (21,7 %) oder afroamerikanischer (1,2 %) Abstammung. Die Studienpopulation umfasste einen männlichen Patienten, der in die Kohorte mit PIK3CA-Mutation aufgenommen und mit Alpelisib und Fulvestrant behandelt wurde. 66,0% bzw. 33,4% der Patienten hatte einen ECOG-Leistungsstatus von 0 bzw. 1.

97,7 % der Patienten hatten zuvor eine endokrine Therapie erhalten. 67,7 % der Patienten erhielten als letzte Behandlung vor der Aufnahme in die Studie eine endokrine Therapie. Die am häufigsten eingesetzten endokrinen Therapien waren Letrozol und Anastrozol. Bei den Patienten, die vor der Aufnahme in die Studie zuletzt eine endokrine Therapie erhalten hatten, wurde diese bei 47,8 % der Patienten therapeutisch und bei 51,9 % der Patienten als adjuvante Therapie eingesetzt. Insgesamt wurde die Erkrankung bei 85,6 % der Patienten als endokrinresistent eingestuft, wobei bei 13,2 % der Patienten eine primäre Endokrinresistenz (*De-novo*-Resistenz) und bei 72,4 % der Patienten eine sekundäre Endokrinresistenz (Rezidiv/Progression nach anfänglichem Ansprechen) beobachtet wurde.

Demographie und Krankheitsmerkmale bei Baseline, ECOG-Performance-Status, Tumorlast und vorausgegangene antineoplastische Therapien waren zwischen den Studiengruppen vergleichbar.

In der randomisierten Behandlungsphase wurde 300 mg Alpelisib oder Placebo kontinuierlich einmal täglich oral verabreicht. 500 mg Fulvestrant wurde an den Tagen 1 und 15 des 1. Behandlungszyklus und dann während der Behandlungsphase an Tag 1 eines 28-tägigen Behandlungszyklus intramuskulär verabreicht (Verabreichung \pm 3 Tage).

Es war nicht erlaubt, dass Patienten während der Studie oder bei Krankheitsprogression aus der Placebo- in die Alpelisib-Gruppe wechselten.

Der primäre Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS) gemäß den Ansprechkriterien für solide Tumoren (RECIST v1.1), basierend auf der Beurteilung der Patienten mit einer PIK3CA-Mutation durch den Prüfarzt. Wichtigster sekundärer Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS) der Patienten mit einer PIK3CA-Mutation.

Weitere sekundäre Endpunkte waren das PFS bei Patienten ohne eine PIK3CA-Mutation und das OS bei Patienten ohne eine PIK3CA-Mutation.

Primäre Wirksamkeitsanalyse

Die Studie erreichte ihr primäres Ziel bei der finalen PFS-Analyse (Datenschnitt: 12. Juni 2018) und zeigte, basierend auf der Beurteilung der Kohorte mit einer PIK3CA-Mutation durch den Prüfarzt, bei Patienten, die Alpelisib plus Fulvestrant erhalten hatten, eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS gegenüber Patienten, die Placebo plus Fulvestrant erhalten hatten, mit einer geschätzten Verringerung des Risikos für Krankheitsprogression oder Tod um 35 % zugunsten der Behandlung mit Alpelisib plus Fulvestrant (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8 Studie C2301 – Primäre Wirksamkeitsanalyse– Zusammenfassung der Wirksamkeitsergebnisse basierend auf RECIST (komplettes Analyseset, Kohorte mit PIK3CA-Mutation). Datenschnitt: 12. Juni 2018

	Piqray + Fulvestrant (n = 169)	Placebo + Fulvestrant (n = 172)
Medianes progressionsfreies Überleben (PFS) (Monate, 95%-KI)		
Radiologische Beurteilung durch den Prüfarzt [#]		
Kohorte mit PIK3CA-Mutation (N = 341)	11,0 (7,5 bis 14,5)	5,7 (3,7 bis 7,4)
Hazard Ratio (95%-KI)	0,65 (0,50 bis 0,85)	
p-Wert ^a	0,00065	
Beurteilung durch ein verblindetes, unabhängiges Bewertungsgremium ^{*#}		
Kohorte mit PIK3CA-Mutation (N = 173)	11,1 (7,3 bis 16,8)	3,7 (2,1 bis 5,6)
Hazard Ratio (95%-KI)	0,48 (0,32 bis 0,71)	
p-Wert	n. z.	
KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl Patienten; n. z. = nicht zutreffend		
^a p-Wert nach einseitigem stratifiziertem Log-Rank-Test		
[#] Anhand von RECIST 1.1		
[*] Auf Basis eines 50%igen Stichproben-basierten Audit-Ansatzes		

In der Kohorte mit PIK3CA-Mutation zeigten die PFS-Analysen gemäß Prüfarztbeurteilung der bei der Randomisierung stratifizierten Subgruppen einen im Allgemeinen einheitlichen Behandlungseffekt zugunsten des Alpelisib-Arms – unabhängig von der An- oder Abwesenheit von Lungen-/Lebermetastasen.

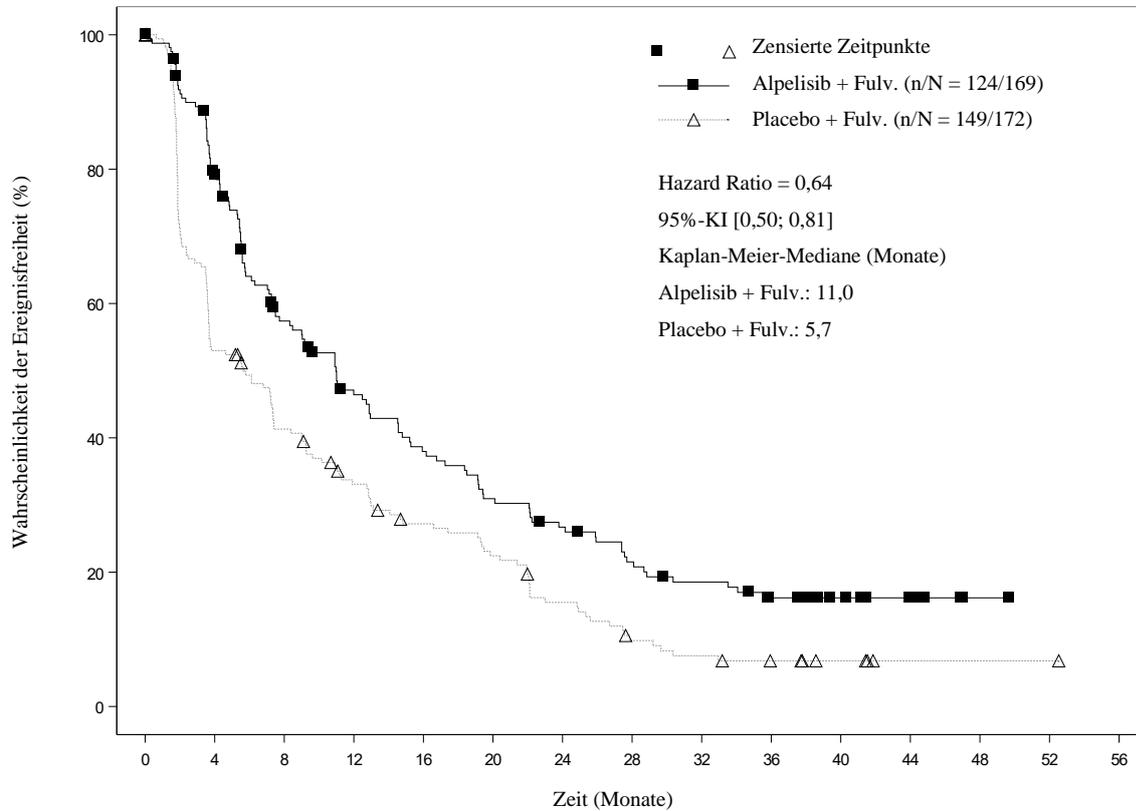
Für die 20 Patienten mit vorausgegangener Behandlung mit einem CDK4/6-Hemmer betrug die Hazard Ratio (HR) für das PFS 0,48 (95%-KI: 0,17; 1,36); das mediane PFS war 1,8 Monate (95%-KI: 1,7; 3,6) im Placebo-plus-Fulvestrant-Arm und 5,5 Monate (95%-KI: 1,6; 16,8) im Alpelisib-plus-Fulvestrant-Arm.

Mit dem 12. Juni 2018 als Datenschnitt fielen die PFS-Ergebnisse für die Untergruppe der endokrinresistenten Patienten (HR = 0,64; 95%-KI: 0,49; 0,85, n = 292) und endokrinsensitiven Patienten (HR = 0,87; 95%-KI: 0,35; 2,17, n = 39) zugunsten des Alpelisib-plus-Fulvestrant-Arms aus. Die Anzahl endokrin-sensitiver Patienten mit PIK3CA-Mutation war begrenzt (n = 39) und die Ergebnisse sind daher mit Vorsicht zu interpretieren.

Mit dem 12. Juni 2018 als Datenschnitt war die Gesamtansprechrate für Patienten mit messbarer Erkrankung zu Studienbeginn 35,7% (95%-KI: 27,4; 44,7) im Alpelisib plus Fulvestrant-Arm und 16,2% (95%-KI: 10,4; 23,5) im Placebo plus Fulvestrant-Arm.

Zum Zeitpunkt, an dem die finale OS-Analyse erfolgte (Datenschnitt vom 23. April 2020), wurde eine deskriptive Follow-up-Wirksamkeitsanalyse der PFS-Daten durchgeführt. Bei einer medianen Dauer von der Randomisierung bis zum Datenschnitt von rund 42 Monaten stimmten die berichteten PFS-Ergebnisse mit denjenigen der primären PFS-Analyse überein. Es wurde eine geschätzte Reduktion des Risikos für Krankheitsprogression oder Tod um 36 % zugunsten der Behandlung mit Alpelisib plus Fulvestrant ermittelt (HR=0,64; 95%-KI: 0,50; 0,81) (Abbildung 1).

Abbildung 1 Studie C2301 – Kaplan-Meier-Kurve des PFS gemäß Beurteilung durch den Prüferarzt (FAS, Kohorte mit einer PIK3CA-Mutation): deskriptive Aktualisierung mit Datenschnitt zum 23. April 2020



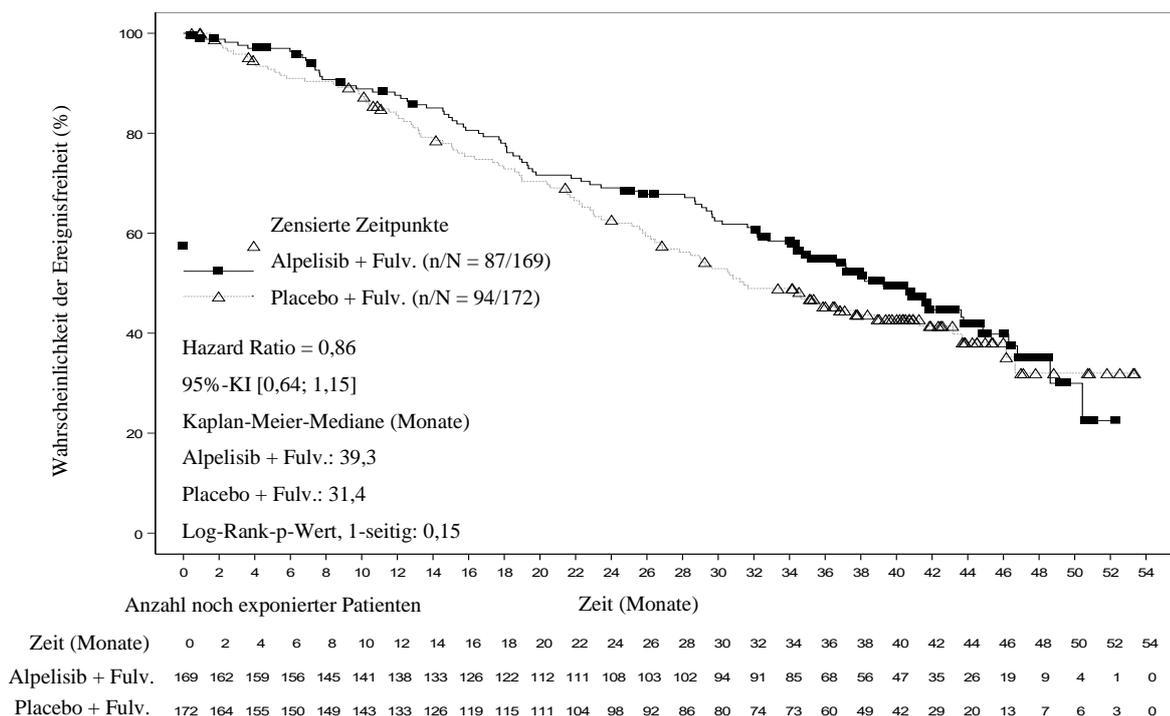
Anzahl noch exponierter Patienten

Zeit (Monate)	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56
Alpelisib + Fulv.	169	123	85	66	54	44	37	29	24	18	12	6	1	0	0
Placebo + Fulv.	172	89	67	51	40	33	22	13	10	7	4	1	1	1	0

Finale Gesamtüberlebensanalyse

Bei der finalen OS-Analyse erreichte die Studie ihren wichtigsten sekundären Endpunkt nicht. Mit dem 23. April 2020 als Datenschnitt wurden im mit Alpelisib plus Fulvestrant behandelten Arm insgesamt 87 Todesfälle verzeichnet (51,5 %); im Placebo-plus-Fulvestrant-Arm waren es 94 Todesfälle (54,7 %). Die HR betrug 0,86 (95%-KI: 0,64; 1,15; p=0,15, einseitig), und die vorab festgelegte O'Brien-Fleming-Wirksamkeitsgrenze von $p \leq 0,0161$ wurde nicht überschritten. Das mediane OS betrug 39,3 Monate (95%-KI: 34,1; 44,9) im Alpelisib-plus-Fulvestrant-Arm und 31,4 Monate (95%-KI: 26,8; 41,3) im Placebo plus Fulvestrant-Arm (Abbildung 2).

Abbildung 2 Studie C2301, wichtigste sekundäre Analyse – Kaplan-Meier-Kurve des OS (FAS, Kohorte mit einer PIK3CA-Mutation) mit Datenschnitt zum 23. April 2020



Für mit CDK4/6-Hemmern vorbehandelte Patienten (n=20) betrug die mediane OS-Dauer im Alpelisib-plus-Fulvestrant-Arm 29,8 Monate (95%-KI: 6,7; 38,2) während sie im Placebo-plus-Fulvestrant-Arm bei 12,9 Monaten (95%-KI: 2,5; 34,6) lag (HR = 0,67; 95%-KI: 0,21; 2,18).

Kohorte ohne PIK3CA-Mutation

Bei Patienten, bei denen das Tumorgewebe keine PIK3CA-Mutation aufwies, wurde kein Nutzen hinsichtlich des PFS beobachtet.

Vorherige Einnahme von Fulvestrant in der Studie CBYL719X2102

Mit Fulvestrant vorbehandelte Patienten wurden nicht in die Zulassungsstudie aufgenommen. In der Phase-I-Studie CBYL719X2101 gaben 39 Teilnehmer an, mit Fulvestrant vorbehandelt zu sein. Das jeweils beste Gesamtansprechen auf die Behandlung mit Alpelisib plus Fulvestrant bei den 21 Teilnehmern mit PIK3CA-Mutationen und messbarer Erkrankung zu Studienbeginn war bei 7 Teilnehmern ein partielles Ansprechen, bei 11 Teilnehmern eine Stabilisierung und bei 2 eine Progression. Damit ist der Nachweis der Wirksamkeit dieser Behandlung bei mit Fulvestrant vorbehandelten Patienten aufgrund der derzeit begrenzten Datenlage nicht erbracht (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Piqray eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen zu Brustkrebs gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Alpelisib wurde bei Patienten in Dosierungen von 30 bis 450 mg oral pro Tag untersucht. Probanden erhielten orale Einzeldosen zwischen 300 und 400 mg. Die Pharmakokinetik war bei Krebspatienten und Probanden vergleichbar.

Resorption

Nach oraler Gabe von Alpelisib lag die mediane Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration (t_{\max}) unabhängig von Dosis, Zeit oder Behandlungsschema zwischen 2,0 und 4,0 Stunden. Die Bioverfügbarkeit wurde auf Basis eines Resorptionsmodells nach Nahrungsaufnahme als sehr hoch (> 99 %), im Nüchternzustand jedoch als niedriger (~68,7 % bei einer Dosis von 300 mg) veranschlagt. Bei täglicher Gabe können Steady-State-Plasmakonzentrationen von Alpelisib bei den meisten Patienten 3 Tage nach Therapiebeginn erwartet werden.

Einfluss von Nahrungsmitteln

Die Resorption von Alpelisib wird durch Nahrung beeinflusst. Nach einer oralen Einzeldosis von 300 mg Alpelisib führte eine fett- und kalorienreiche Mahlzeit (985 Kalorien mit 58,1 g Fett) bei gesunden Probanden im Vergleich zum Nüchternzustand zu einer Zunahme der AUC_{inf} um 73 % und der C_{\max} um 84 %, während eine fett- und kalorienarme Mahlzeit (334 Kalorien mit 8,7 g Fett) zu einer Zunahme der AUC_{inf} um 77 % und der C_{\max} um 145 % führte. Zwischen einer fett- und kalorienreichen und einer fett- und kalorienarmen Mahlzeit wurde mit einem Verhältnis der geometrischen Mittelwerte von 0,978 (KI: 0,876; 1,09) kein signifikanter Unterschied der AUC_{inf} festgestellt, was zeigt, dass weder Fett- noch Gesamtkaloriengehalt einen bedeutenden Einfluss auf die Resorption haben. Mögliche Ursache für den Einfluss der Nahrungsaufnahme ist die erhöhte gastrointestinale Löslichkeit, die durch die Abgabe von Gallenflüssigkeit in Reaktion auf die Nahrungsaufnahme verursacht wird. Piqray sollte daher jeden Tag ungefähr zur gleichen Zeit direkt nach einer Mahlzeit eingenommen werden.

Verteilung

Alpelisib bindet mäßig stark an Proteine mit einer freien Fraktion von 10,8 %, unabhängig von der Konzentration. Alpelisib war zu gleichen Teilen zwischen roten Blutkörperchen und Plasma verteilt, wobei das mittlere Blut-zu-Plasma-Verhältnis *in vivo* bei 1,03 lag. Da Alpelisib ein Substrat für humane Effluxtransporter ist, ist nicht zu erwarten, dass die Blut-Hirn-Schranke beim Menschen überwunden wird. Das Verteilungsvolumen von Alpelisib im Steady-State (V_{ss}/F) wird auf 114 Liter (interindividueller CV 49 %) geschätzt.

Biotransformation

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass der Abbau mittels chemischer und enzymatischer Amidhydrolyse hauptsächlich über die Hydrolysierung zum Metaboliten BZG791 erfolgt, gefolgt von CYP3A4-vermittelter Hydroxylierung. Die Hydrolyse von Alpelisib erfolgt systemisch sowohl über chemische Zersetzungsprozesse als auch über enzymatische Hydrolyse durch ubiquitär exprimierte, hochkapazitive Enzyme (Esterasen, Amidasen, Cholinesterase), die nicht auf die Leber beschränkt sind. Über CYP3A4 katalysierte Metabolite und Glucuronide machten ~15 % der Dosis aus; BZG791 stand für ~40-45 % der Dosis. Der Rest der Dosis, der als unverändertes Alpelisib im Urin und den Faeces gefunden wurde, wurde entweder als Alpelisib ausgeschieden oder nicht resorbiert.

Elimination

Alpelisib zeigt auf Basis einer populationspharmakokinetischen Analyse im Sättigungszustand mit 9,2 l/h (CV 21 %) eine geringe Clearance. Die aus der Populationskinetik abgeleitete dosis- und zeitunabhängige Halbwertszeit betrug bei 300 mg einmal täglich im Steady-State 8 bis 9 Stunden.

In einer Massenbilanz-Studie beim Menschen wurden Alpelisib und dessen Metabolite nach oraler Gabe primär im Stuhl (81 %) als Alpelisib oder zum Metaboliten BZG791 umgewandelt gefunden. Die Ausscheidung in den Urin spielt eine untergeordnete Rolle (13,5 %), wobei unverändertes Alpelisib 2 % ausmacht. Nach einer oralen Einzeldosis von ¹⁴C-markiertem Alpelisib wurden innerhalb von 8 Tagen 94,5 % der insgesamt verabreichten Radioaktivität wiedergefunden.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik war nach Nahrungsaufnahme im Dosisbereich von 30 bis 450 mg hinsichtlich Dosis und Zeit linear. Nach wiederholter Gabe ist die Alpelisib-Exposition (AUC) im Steady-State nur geringfügig höher als nach einer Einzeldosis, wobei bei täglicher Dosisgabe eine durchschnittliche Akkumulation um den Faktor 1,3 bis 1,5 beobachtet wird.

Metabolische Wechselwirkung

CYP3A4-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19- und CYP2B6-Substrate

In einer Studie zu Arzneimittelwechselwirkungen wurde keine klinisch signifikante pharmakokinetische Interaktion gezeigt, wenn eine gleichzeitige wiederholte Gabe von 300 mg Alpelisib mit einer Einzeldosis eines Cocktails von sensitiven Substraten von CYP3A4 (Midazolam), CYP2C8 (Repaglinid), CYP2C9 (Warfarin), CYP2C19 (Omeprazol) und CYP2B6 (Bupropion) verabreicht wurde. Die Daten zum CYP2B6-Substrat (Bupropion) sollten wegen der geringen Größe der Stichprobe mit Vorsicht interpretiert werden.

Im Vergleich zur alleinigen Gabe von S-Warfarin führte bei Gesunden die gleichzeitige Gabe eines CYP2C9-Substrats (S-Warfarin) und wiederholte Dosen von 300 mg Alpelisib im Steady-State zu einer erhöhten Exposition von S-Warfarin um durchschnittlich 34 % bzw. um 19 % für AUC_{inf} und C_{max}. Dies zeigt an, dass Alpelisib ein schwacher Inhibitor von CYP2C9 ist.

In einer Studie an Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren zu Wechselwirkungen mit dem sensitiven CYP3A4- und P-gp-Substrat Everolimus stieg die AUC um 11,2 %. Arzneimittel-Wechselwirkungen mit CYP3A4-Substraten lassen keine klinisch bedeutsame Änderung erwarten.

CYP3A4-Induktoren

In einer Drug-Drug-Interaction-Studie zur gemeinsamen Gabe von Alpelisib und Rifampin, einem starken CYP3A4-Induktor, wurde eine klinisch signifikante pharmakokinetische Wechselwirkung zwischen Alpelisib und starken CYP3A4-Induktoren bestätigt (siehe Abschnitt 4.5).

Transportervermittelte Wechselwirkungen

Den vorliegenden *In-vitro*-Daten zufolge kann die Inhibition des renalen organischen Anionentransporters OAT3 durch Alpelisib (und/oder durch dessen Metaboliten BZG791) in der therapeutischen Dosis nicht verworfen werden.

Alpelisib zeigte *in vitro* nur eine schwache Hemmung von ubiquitär exprimierten Effluxtransportern (P-gp, BCRP, MRP2, BSEP), SLC-Transportern an der Leberpforte (OATP1B1, OATP1B3, OCT1) und SLC-Transportern in der Niere (OAT1, OCT2, MATE1, MATE2K). Da die systemischen Konzentrationen der ungebundenen Fraktion im Steady-State (oder die Konzentrationen an der Leberpforte) sowohl bei der humantherapeutischen Dosis als auch der maximal verträglichen Dosis signifikant niedriger sind als die experimentell bestimmten Hemmkonstanten der ungebundenen Fraktion oder der IC₅₀, ist die Hemmung klinisch nicht von Bedeutung. Wegen der hohen Konzentrationen von Alpelisib im intestinalen Lumen kann eine Wirkung auf intestinales P-gp und BCRP nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Besondere Patientengruppen

Einfluss von Alter, Gewicht und Geschlecht

Eine populationspharmakokinetische Analyse zeigte, dass es keine klinisch relevanten Einflüsse von Alter, Körpergewicht oder Geschlecht auf die systemische Exposition gegenüber Alpelisib gibt, die eine Dosisanpassung von Piqray erforderlich machen würden.

Kinder und Jugendliche (unter 18 Jahre)

Die Pharmakokinetik von Piqray bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren wurde nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor.

Ältere Patienten (ab 65 Jahren)

Von 284 Patienten, die Piqray in der Phase-III-Studie (im Alpelisib-plus-Fulvestrant-Arm) erhielten, waren 117 Patienten ≥ 65 Jahre und 34 Patienten zwischen 75 und 87 Jahre alt. Zwischen diesen Patienten und jüngeren Patienten konnten keine grundsätzlichen Unterschiede hinsichtlich der Exposition gegenüber Alpelisib festgestellt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Ethnische Zugehörigkeit

Populationspharmakokinetische und pharmakokinetische Analysen einer Phase-I-Studie mit japanischen Krebspatienten zeigten, dass es keine klinisch relevanten Einflüsse der ethnischen Herkunft auf die systemische Exposition gegenüber Piqray gibt.

Nach einmaliger und wiederholter täglicher Gabe von Piqray an japanische Patienten waren nicht-kompartimentelle pharmakokinetische Parameter sehr ähnlich denen der kaukasischen Population.

Nierenfunktionsstörung

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse von 117 Patienten mit normaler Nierenfunktion ($eGFR \geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$)/(CLcr $\geq 90 \text{ ml/min}$), 108 Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung ($eGFR 60 \text{ bis } < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$)/(CLcr $60 \text{ bis } < 90 \text{ ml/min}$) und 45 Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ($eGFR 30 \text{ bis } < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) hatten leichte und mittelschwere Nierenfunktionsstörungen keine Auswirkung auf die Exposition gegenüber Alpelisib (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsstörung

Basierend auf einer Studie zur Pharmakokinetik bei Patienten mit Leberfunktionsstörung hatten mittelschwere und schwere Leberfunktionsstörungen vernachlässigbare Auswirkungen auf die Exposition gegenüber Alpelisib (siehe Abschnitt 4.2). Die mittlere Alpelisib-Exposition war bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung um das 1,26-Fache erhöht (Verhältnis der geometrischen Mittelwerte: 1,00 für C_{\max} ; 1,26 für $AUC_{\text{last}}/AUC_{\text{inf}}$).

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse bei 230 Patienten mit normaler Leberfunktion, 41 Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung und keinen Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung hatten leichte und mittelschwere Leberfunktionsstörungen keine Auswirkungen auf die Exposition gegenüber Alpelisib. Dies bestätigt die Ergebnisse der Studie zu den Auswirkungen von Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Sicherheitspharmakologie und Toxizität bei wiederholter Gabe

Die Mehrheit der beobachteten Wirkungen von Alpelisib waren mit der pharmakologischen Aktivität von Alpelisib als p110 α -spezifischer Hemmer des PI3K-Signalwegs verbunden, z. B. die zu Hyperglykämie führende Beeinflussung der Glukosehomöostase und das Risiko für erhöhten Blutdruck. Knochenmark, Lymphgewebe, Pankreas und einige Reproduktionsorgane beider Geschlechter waren die Hauptzielorgane für Nebenwirkungen. Wirkungen auf das Knochenmark und das lymphoide Gewebe klangen im Allgemeinen nach Absetzen der Behandlung wieder ab. Die Wirkungen auf Pankreas und Reproduktionsorgane bildeten sich nicht vollständig zurück, zeigten aber Besserungstendenzen. Explorative Studien an Ratten zeigten Evidenz für entzündliche Hautveränderungen.

Kardiovaskuläre Sicherheitspharmakologie

Bei 13-fach höherer Konzentration als durch die empfohlene Dosierung von 300 mg/Tag hervorgerufene Exposition beim Menschen wurde *in vitro* eine Inhibierung der hERG-Kanäle gezeigt (IC₅₀ von 9,4 μ M). Bei Hunden wurden kein relevanter elektrophysiologischer Effekt festgestellt.

Karzinogenität und Mutagenität

Es wurden keine Studien zum kanzerogenen Potenzial durchgeführt.

Die Ergebnisse der genotoxischen *In-vitro*-Standard-Studien mit Alpelisib waren negativ. In einer Toxizitätsstudie an Ratten mit wiederholter Gabe und integrierter Mikronukleus-Analyse erwies sich Alpelisib bis zu einem Expositionsniveau, das ungefähr doppelt so hoch wie die beim Menschen abgeschätzte Exposition (AUC) durch die empfohlene Dosis von 300 mg war, als nicht genotoxisch.

Reproduktionstoxizität

Studien zur embryofetalen Entwicklung bei Ratten und Kaninchen haben gezeigt, dass die orale Gabe von Alpelisib während der Organogenese embryotoxische, fetotoxische und teratogene Wirkungen hat. Bei Ratten und Kaninchen kam es nach pränataler Exposition gegenüber Alpelisib bereits bei Expositionen unterhalb denjenigen bei der maximal empfohlenen Dosis beim Menschen von 300 mg zu einer erhöhten Inzidenz von Prä- und Postimplantationsverlusten, geringeren Gewichten der Föten, und einer erhöhten Inzidenz fetaler Anomalien (vergrößerte Gehirnventrikel, verringerte Verknöcherung, Skelettmissbildungen), was auf eine mögliche klinische Relevanz hindeutet.

In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe wurden unerwünschte Wirkungen an den Reproduktionsorganen festgestellt, z. B. vaginale oder Uterus-Atrophie, Veränderungen des Östrogenzyklus bei Ratten, Abnahme des Prostata- und Hodengewichtes bei Ratten und Hunden und Prostata-Atrophie bei Hunden (bei klinisch relevanten Dosen basierend auf der AUC).

Bei Fertilitätsstudien an männlichen und weiblichen Ratten wurden ähnliche Effekte auf die Fertilität beobachtet. Bei weiblichen Tieren wurden bei einem Expositionsniveau (AUC), das ungefähr doppelt so hoch wie die beim Menschen empfohlene Dosis von 300 mg war, vermehrte Prä- und Post-Implantationsverluste beobachtet, die zu einer verminderten Anzahl an Implantationen und lebenden Embryonen führte. Bei männlichen Tieren wurden bei einem Expositionsniveau, das ungefähr doppelt so hoch wie die beim Menschen abgeschätzte Exposition (AUC) durch die empfohlene Dosis von 300 mg war, die Fertilität und Reproduktionsleistung, einschließlich Spermienanzahl und Motilitätsparameter, nicht beeinträchtigt. Jedoch war bei einem Expositionsniveau, das ungefähr gleich hoch oder niedriger als die beim Menschen empfohlene Dosis von 300 mg war, das Gewicht der akzessorischen Drüsen (Samenbläschen, Prostata) reduziert und korrelierte mikroskopisch mit einer Atrophie und/oder verminderter Sekretion der Prostata bzw. der Samenbläschen.

Phototoxizität

In einem *In-vitro*-Phototoxizitätstest an der Fibroblastenzelllinie 3T3 von Balb/c-Mäusen zeigte Apelisib kein relevantes phototoxisches Potenzial.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Mannitol (Ph. Eur.)
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)
Hypromellose
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug

Hypromellose
Eisen(III)-oxid (E172)
Eisen(II,III)-oxid (E172)
Titandioxid (E171)
Macrogol 4 000
Talkum

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PCTFE/Alu(Polyvinylchlorid/Polychlortrifluorethylen/Aluminium)-Blisterpackung, als versiegelter Blisterstreifen mit 14 Filmtabletten.

Piqray 50 mg und 200 mg Filmtabletten

Packungen mit 28 Filmtabletten (14 zu 50 mg und 14 zu 200 mg) oder 56 Filmtabletten (28 zu 50 mg und 28 zu 200 mg).

Bündelpackungen mit 168 Filmtabletten (3 x 56; jeweils 28 Tabletten zu 50 mg und 28 Tabletten zu 200 mg).

Piqray 150 mg Filmtabletten

Packungen mit 28 oder 56 Filmtabletten.
Bündelpackungen mit 168 (3 x 56) Filmtabletten.

Piqray 200 mg Filmtabletten

Packungen mit 14 oder 28 Filmtabletten.
Bündelpackungen mit 84 (3 x 28) Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1455/001-009

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

27. Juli 2020

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Deutschland

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova ulica 57
1000 Ljubljana
Slowenien

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

• Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vor dem Inverkehrbringen von Piqray in jedem Mitgliedstaat muss der Zulassungsinhaber (MAH) den Inhalt und das Format des Schulungsprogramms, einschließlich der Kommunikationsmedien, der Vertriebsmodalitäten und aller anderen Aspekte des Programms, mit der zuständigen nationalen Behörde vereinbaren.

Das Schulungsprogramm zielt darauf ab, das Bewusstsein zu schärfen und Informationen zu vermitteln über die Anzeichen und Symptome schwerer Hyperglykämien, einschließlich Ketoazidose, und deren Behandlung.

Der Zulassungsinhaber stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Piqray vermarktet wird, alle Angehörigen der Gesundheitsberufe, die möglicherweise Piqray verschreiben, Zugang zu dem ärztlichen Schulungsmaterial haben bzw. mit diesem versorgt werden.

Das ärztliche Schulungsmaterial sollte beinhalten:

- Die Zusammenfassung der Produktmerkmale
- Anweisung für Fachkreise

Die Anweisung für Fachkreise sollen die folgenden Schlüsselinformationen enthalten:

Bei mit Piqray behandelten Patienten wurden schwere Hyperglykämien beobachtet, die in manchen Fällen mit einem hyperglykämischen hyperosmolaren nicht-ketotischen Syndrom (HHNKS) oder einer Ketoazidose verbunden waren. Einzelne Fälle von Ketoazidosen mit letalem Ausgang wurden im Post-Marketing-Setting berichtet.

- **Vor Behandlungsbeginn**

- Piqray ist mit einem erhöhten Risiko für Hyperglykämie verbunden.
- Bei Patienten mit erhöhtem Risiko (Diabetes, Prädiabetes, NPG > 250 mg/dl, BMI \geq 30 oder Alter \geq 75 Jahre) ist eine Konsultation mit einem in der Behandlung von Hyperglykämien erfahrenen Arzt erforderlich.
- Testen von NPG und HbA1c und Optimierung des Blutzuckerspiegels des Patienten vor Beginn der Behandlung mit Alpelisib.
- Beratung der Patienten hinsichtlich der Risiken von Hyperglykämie, Notwendigkeit von Änderungen des Lebensstils, Anzeichen und Symptomen einer Hyperglykämie (z. B. starker Durst, häufigerer Harndrang oder größere Urinmengen als sonst, vermehrter Appetit bei gleichzeitigem Gewichtsverlust, Atembeschwerden, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen) sowie der Bedeutung der sofortigen Kontaktaufnahme mit medizinischem Fachpersonal beim Auftreten solcher Symptome.

- **Während der Behandlung**

- Befolgen Sie den Zeitplan für die Überwachung der Nüchtern glukose entsprechend der Piqray-Zulassung. Beachten Sie hierbei die unterschiedlichen Zeitpläne für Patienten mit oder ohne Risikofaktoren.
- Bei Auftreten von Hyperglykämie ist die Tabelle für Hyperglykämie-bedingte Dosisanpassungen und Behandlungsmaßnahmen entsprechend der Piqray-Zulassung zu beachten.
- Bei Einleitung einer Behandlung mit Antidiabetika sind etwaige Arzneimittelinteraktionen zu bedenken.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR PACKUNGEN, DIE TABLETTEN MIT 150 MG ENTHALTEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Piqray 150 mg Filmtabletten
Alpelisib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 150 mg Alpelisib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

28 Tabletten

Für eine Behandlungsdauer von 14 Tagen bei einer **Tagesdosis von 300 mg**.

56 Tabletten

Für eine Behandlungsdauer von 28 Tagen bei einer **Tagesdosis von 300 mg**.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1455/001	28 Filmtabletten mit 150 mg
EU/1/20/1455/002	56 Filmtabletten mit 150 mg

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Piqray 150 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR BÜNDELPACKUNGEN, DIE TABLETTEN MIT 150 MG ENTHALTEN
(MIT BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Piqray 150 mg Filmtabletten
Alpelisib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 150 mg Alpelisib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

Bündelpackung: 168 (3 x 56) Tabletten
Für eine Behandlungsdauer von 3 x 28 Tagen bei einer **Tagesdosis von 300 mg**.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1455/003

168 (3 x 56) Filmtabletten zu 150 mg

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Piqray 150 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER ZWISCHENPACKUNGEN FÜR DIE BÜNDELPACKUNGEN, DIE TABLETTEN MIT 150 MG ENTHALTEN (OHNE BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Piqray 150 mg Filmtabletten
Alpelisib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 150 mg Alpelisib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

56 Tabletten
Für eine Behandlungsdauer von 28 Tagen bei einer **Tagesdosis von 300 mg**.
Teil einer Bündelpackung. Einzelverkauf unzulässig.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1455/003

168 (3 x 56) Filmtabletten zu 150 mg

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Piqray 150 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG FÜR PACKUNGEN MIT TABLETTEN ZU 150 MG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Piqray 150 mg Tabletten
Alpelisib

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Mo
Di
Mi
Do
Fr
Sa
So

Nehmen Sie am angegebenen Tag beide Tabletten aus einer farbigen Reihe unmittelbar nach einer Mahlzeit ein.

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER PACKUNGEN, DIE TABLETTEN MIT 200 MG ENTHALTEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Piqray 200 mg Filmtabletten
Alpelisib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 200 mg Alpelisib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

14 Tabletten

Für eine Behandlungsdauer von 14 Tagen bei einer **Tagesdosis von 200 mg**.

28 Tabletten

Für eine Behandlungsdauer von 28 Tagen bei einer **Tagesdosis von 200 mg**.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1455/007	14 Filmtabletten mit 200 mg
EU/1/20/1455/008	28 Filmtabletten mit 200 mg

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Piqray 200 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

**UMKARTON DER BÜNDELPACKUNGEN, DIE TABLETTEN MIT 200 MG ENTHALTEN
(MIT BLUE BOX)**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Piqray 200 mg Filmtabletten
Alpelisib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 200 mg Alpelisib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

Bündelpackung: 84 (3 x 28) Tabletten
Für eine Behandlungsdauer von 3 x 28 Tagen bei einer **Tagesdosis von 200 mg**.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1455/009

84 (3 x 28) Filmtabletten zu 200 mg

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Piqray 200 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER ZWISCHENPACKUNGEN FÜR DIE BÜNDELPACKUNGEN, DIE TABLETTEN MIT 200 MG ENTHALTEN (OHNE BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Piqray 200 mg Filmtabletten
Alpelisib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 200 mg Alpelisib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

28 Tabletten
Für eine Behandlungsdauer von 28 Tagen bei einer **Tagesdosis von 200 mg**.
Teil einer Bündelpackung. Einzelverkauf unzulässig.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1455/009

84 (3 x 28) Filmtabletten zu 200 mg

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Piqray 200 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG FÜR PACKUNGEN MIT TABLETTEN ZU 200 MG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Piqray 200 mg Tabletten
Alpelisib

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Mo
Di
Mi
Do
Fr
Sa
So

Nehmen Sie eine Tablette am angegebenen Tag unmittelbar nach einer Mahlzeit ein.

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON VON PACKUNGEN MIT TABLETTEN ZU 50 MG UND 200 MG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Piqray 50 mg Filmtabletten
Piqray 200 mg Filmtabletten
Alpelisib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 50 mg oder 200 mg Alpelisib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

14 Tabletten zu 50 mg
14 Tabletten zu 200 mg
Für eine Behandlungsdauer von 14 Tagen bei einer **Tagesdosis von 250 mg**.
28 Tabletten zu 50 mg
28 Tabletten zu 200 mg
Für eine Behandlungsdauer von 28 Tagen bei einer **Tagesdosis von 250 mg**.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1455/004	14 Filmtabletten mit 50 mg + 14 Filmtabletten mit 200 mg
EU/1/20/1455/005	28 Filmtabletten mit 50 mg + 28 Filmtabletten mit 200 mg

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Piqray 50 mg + 200 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER BÜNDELPACKUNGEN MIT TABLETTEN ZU 50 MG UND 200 MG
(MIT BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Piqray 50 mg Filmtabletten
Piqray 200 mg Filmtabletten
Alpelisib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 50 mg oder 200 mg Alpelisib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

Bündelpackung:

84 (3 x 28) Tabletten zu 50 mg

84 (3 x 28) Tabletten zu 200 mg

Für eine Behandlungsdauer von 3 x 28 Tagen bei einer **Tagesdosis von 250 mg**.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1455/006

84 (3 x 28) Filmtabletten zu 50 mg + 84 (3 x 28) Filmtabletten zu 200 mg

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Piqray 50 mg + 200 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER ZWISCHENPACKUNGEN FÜR DIE BÜNDELPACKUNGEN MIT TABLETTEN ZU 50 MG UND 200 MG (OHNE BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Piqray 50 mg Filmtabletten
Piqray 200 mg Filmtabletten
Alpelisib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 50 mg oder 200 mg Alpelisib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

28 Tabletten zu 50 mg
28 Tabletten zu 200 mg
Für eine Behandlungsdauer von 28 Tagen bei einer **Tagesdosis von 250 mg**.
Teil einer Bündelpackung. Einzelverkauf unzulässig.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1455/006

84 Filmtabletten zu 50 mg + 84 Filmtabletten zu 200 mg (3 x 28 + 28)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Piqray 50 mg + 200 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG VON PACKUNGEN MIT TABLETTEN ZU 50 MG UND 200 MG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Piqray 50 mg Tabletten
Piqray 200 mg Tabletten
Alpelisib

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Mo
Di
Mi
Do
Fr
Sa
So

Nehmen Sie am angegebenen Tag beide Tabletten aus einer farbigen Reihe unmittelbar nach einer Mahlzeit ein.

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Piqray 50 mg Filmtabletten **Piqray 150 mg Filmtabletten** **Piqray 200 mg Filmtabletten** Alpelisib

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Piqray und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Piqray beachten?
3. Wie ist Piqray einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Piqray aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Piqray und wofür wird es angewendet?

Was ist Piqray?

Piqray enthält den Wirkstoff Alpelisib, der zu einer Arzneimittelklasse gehört, die als Hemmstoffe der Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K) bezeichnet wird.

Wofür wird Piqray angewendet?

Piqray wird zur Behandlung von postmenopausalen Frauen, und Männern, mit einer Art von Brustkrebs angewendet, der Hormonrezeptor (HR)-positiver, humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativer Brustkrebs im fortgeschrittenen Stadium genannt wird. Piqray wird in Kombination mit Fulvestrant, einem hormonellen Arzneimittel gegen Krebs, bei Patientinnen angewendet, deren Krebserkrankung nicht auf andere hormonelle Behandlungen angesprochen hat und die bestimmte Veränderungen (Mutationen) eines Gens namens PIK3CA aufweisen.

Ihr Arzt wird eine Probe Ihres Bluts und/oder des Tumorgewebes entnehmen, die dann auf diese PIK3CA-Mutationen untersucht werden wird. Wenn das Ergebnis positiv ist, ist es wahrscheinlich, dass Ihr Krebs auf die Behandlung mit Piqray anspricht.

Wie Piqray wirkt

Die Wirkung von Piqray beruht auf der Hemmung von Enzymen, die als Phosphatidylinositol-3-Kinasen (PI3K) bezeichnet werden. Diese Enzyme unterstützen Krebszellen bei Wachstum und Vermehrung. Durch die Hemmung ihrer Aktivität kann Piqray das Wachstum und die Ausbreitung des Krebses verringern und helfen, Krebszellen abzutöten.

Wenn Sie weitere Fragen dazu haben, wie Piqray wirkt oder warum es Ihnen verschrieben wurde, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Piqray beachten?

Befolgen Sie sorgfältig sämtliche Anweisungen Ihres Arztes, da diese von den allgemeinen Informationen in dieser Packungsbeilage abweichen können. Fragen Sie Ihren Arzt, falls Sie sich nicht sicher sind.

Piqray darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Alpelisib oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind. Wenn Sie vermuten, allergisch zu sein, fragen Sie Ihren Arzt um Rat.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Piqray einnehmen.

Falls vor Beginn der Behandlung mit Piqray eine der folgenden Beschwerden bei Ihnen auftrat, informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker:

- wenn Sie hohe Blutzuckerwerte oder Diabetes (oder Anzeichen für erhöhte Zuckerwerte wie übermäßiger Durst und Mundtrockenheit, häufigeres Wasserlassen als üblich, größere Harnmengen als üblich, Müdigkeit, Übelkeit, gesteigerter Appetit mit Gewichtsverlust) haben oder jemals hatten.
- wenn Sie jemals an einem Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), an einer Erythema multiforme (EM) erkrankt waren, eine Arzneimittelreaktion mit Blutbildveränderungen (Eosinophilie) und Beschwerden am ganzen Körper wie Fieber und Hautausschlag (DRESS) hatten oder an einer toxischen epidermalen Nekrolyse (TEN) erkrankt waren (mögliche Beschwerden sind Hautrötung, Blasenbildung an Lippen, Augen oder Mund, Hautabschälung, mit oder ohne Fieber und Hautausschlag).
- wenn Sie eine schwere Knochenerkrankung haben, die den Kiefer betrifft (Osteonekrose des Kiefergelenks).

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie nach Beginn der Behandlung mit Piqray eine der folgenden Beschwerden bemerken:

- Hautausschlag, Juckreiz, Quaddeln, Atemlosigkeit, Schwierigkeiten beim Atmen, hörbare Atemgeräusche (Giemen), Husten, Benommenheit, Schwindel, Bewusstseinsstörungen, niedriger Blutdruck, Hautrötung, Schwellungen von Gesicht oder Hals, blau verfärbte Lippen, Zunge oder Haut (mögliche Anzeichen für schwere allergische Reaktionen).
- Neu auftretende oder sich verändernde Atemprobleme, wie Schwierigkeiten oder Schmerzen beim Atmen, Husten, schnelle Atmung, Blaufärbung der Lippen, Zunge oder Haut, Schluckauf (mögliche Anzeichen für eine nicht-infektiöse Lungenentzündung [Pneumonitis oder Pneumonie]).
- Gesteigerter Durst und Mundtrockenheit, häufigeres Wasserlassen als üblich, Müdigkeit, gesteigerter Appetit mit Gewichtsverlust, Verwirrtheit, Übelkeit, Erbrechen, fruchtig riechender Atem, erschwertes Atmen und trockene oder gerötete Haut, was Anzeichen für einen erhöhten Blutzuckerwert (Hyperglykämie) und die damit verbundenen Komplikationen sein können.
- Hautausschlag, Hautrötung, Blasenbildung an den Lippen, Augen oder dem Mund, Hautabschälung, manchmal verbunden mit Fieber (mögliche Anzeichen einer der folgenden Hauterkrankungen: Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), Erythema multiforme (EM), Arzneimittelreaktion mit Blutbildveränderungen (Eosinophilie) und systemischen Symptomen (DRESS) oder toxische epidermale Nekrolyse (TEN)).
- Neue oder sich verschlechternde Symptome, die Ihren Mund betreffen (wie lose Zähne, Schmerzen oder Schwellung, nicht heilende Wunden im Mund oder Absonderungen).
- Schwerer Durchfall oder starke Bauchschmerzen oder Schleim oder Blut im Stuhl, dies könnten Anzeichen einer Entzündung Ihres Darms sein (Colitis).

Ihr Arzt wird diese Symptome behandeln, eventuell Ihre Behandlung vorübergehend absetzen, die Dosis verringern oder Ihre Behandlung mit Piqray auf Dauer beenden.

Blutuntersuchungen vor und während der Behandlung mit Piqray

Ihr Arzt wird vor und während der Behandlung mit Piqray regelmäßig Blutuntersuchungen durchführen, um die Blutzuckerwerte zu kontrollieren. Auf der Basis dieser Ergebnisse wird der Arzt erforderliche Maßnahmen, wie z. B. die Verschreibung von blutzuckersenkenden Arzneimitteln, ergreifen. Falls erforderlich, kann Ihr Arzt entscheiden, die Behandlung mit Piqray vorübergehend abzusetzen oder die Dosis von Piqray zu verringern, damit die Blutzuckerwerte wieder sinken. Ihr Arzt kann auch entscheiden, die Behandlung mit Piqray auf Dauer zu beenden.

Achten Sie darauf, dass Sie Ihre Blutzuckerwerte vor, während und nach dem Ende der Behandlung mit Piqray regelmäßig kontrollieren.

Ihr Arzt wird Ihnen genau erläutern, wann und wie die Blutuntersuchungen durchgeführt werden. Die Behandlung mit Piqray darf nur eingeleitet werden, wenn Ihre Blutzuckerwerte laut den Untersuchungen in Ordnung sind. Der Grund hierfür ist, dass

- Piqray die Blutzuckerwerte erhöhen kann (Hyperglykämie), was schwerwiegend sein könnte und eine Behandlung erforderlich machen könnte. Regelmäßige Blutuntersuchungen im Nüchternzustand sind die einzige Möglichkeit, mit der Ihr Arzt bestimmen kann, ob Sie eine Hyperglykämie entwickeln.
- Ihr Arzt wird Ihnen genau sagen, wann und wo Ihr Blutzucker kontrolliert werden muss. Diese Kontrolle ist in den ersten 4 Behandlungswochen und insbesondere in den ersten 2 Wochen der Behandlung mit Piqray häufiger erforderlich. Danach müssen die Blutuntersuchungen je nach Ihren Blutzuckerwerten mindestens einmal monatlich erfolgen.

Kinder und Jugendliche

Piqray darf nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden.

Einnahme von Piqray zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Dazu gehören insbesondere:

- Eltrombopag, ein Arzneimittel zur Behandlung von niedrigen Blutplättchenzahlen
- Arzneimittel zur Behandlung von Brustkrebs (wie z. B. Lapatinib, Ribociclib)
- Arzneimittel zur Behandlung bestimmter Krebsarten wie Everolimus, Apalutamid, Enzalutamid und Mitotan
- Pantoprazol, ein Arzneimittel zur Behandlung von Sodbrennen und zur Senkung des Säuregehalts im Magen
- Midazolam, ein Arzneimittel zur Sedierung oder gegen Schlafstörungen
- Rifampicin, ein Arzneimittel zur Behandlung der Tuberkulose und einiger anderer schwerer Infektionen
- Arzneimittel zur Behandlung von epileptischen Anfällen oder Krämpfen wie Carbamazepin und Phenytoin
- Johanniskraut, ein pflanzliches Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen und anderen Beschwerden
- Encorafenib, ein Arzneimittel zur Behandlung einer bestimmten Art von Hautkrebs
- Warfarin, ein Arzneimittel zur Blutverdünnung

Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie sich nicht sicher sind, ob das von Ihnen angewendete Arzneimittel zu den oben aufgeführten Arzneimitteln gehört.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Piqray darf nicht von Frauen angewendet werden, die schwanger sind oder schwanger sein könnten oder ein Kind stillen. Piqray kann möglicherweise das ungeborene Kind schädigen. Wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Frauen dürfen während der Behandlung mit Piqray und bis mindestens 1 Woche nach der letzten Dosis nicht stillen. Ihr Arzt wird die möglichen Risiken der Einnahme von Piqray während der Schwangerschaft oder Stillzeit mit Ihnen besprechen.

Wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind, wird Ihr Arzt vor dem Beginn der Behandlung mit Piqray eine Schwangerschaft ausschließen. Dies kann einen Schwangerschaftstest einschließen.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und bis mindestens 1 Woche nach dem Ende der Behandlung mit Piqray eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Fragen Sie Ihren Arzt nach geeigneten Verhütungsmethoden. Wenn Sie nach Beginn der Behandlung mit Piqray vermuten, schwanger zu sein, informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt.

Männliche Patienten müssen während der Behandlung und bis mindestens 1 Woche nach der Behandlung mit Piqray beim Geschlechtsverkehr mit Frauen im gebärfähigen Alter ein Kondom verwenden. Wenn die Partnerin eines männlichen Patienten vermutet, in dieser Zeit schwanger geworden zu sein, muss sie unverzüglich einen Arzt informieren.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Behandlung mit Piqray kann zu Müdigkeit führen. Sie sollten daher vorsichtig sein, wenn Sie während Ihrer Behandlung mit Piqray ein Fahrzeug steuern oder Maschinen bedienen.

Piqray enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Piqray einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wie viel Piqray ist einzunehmen?

Die übliche Anfangsdosis von Piqray beträgt 300 mg einmal täglich. Ihr Arzt wird die für Sie geeignete Dosis festlegen.

Je nach der verschriebenen Dosis wird die folgende Anzahl an Tabletten eingenommen:

- 300-mg-Dosis: Zwei Tabletten mit je 150 mg
- 250-mg-Dosis: Eine Tablette mit 200 mg und eine Tablette mit 50 mg
- 200-mg-Dosis: Eine Tablette mit 200 mg

Falls Sie sich nach der Einnahme von Piqray-Tablette(n) übergeben, nehmen Sie keine weiteren Tabletten ein, bis es Zeit für Ihre nächste vorgesehene Dosis ist.

Ihr Arzt wird bestimmen, wann und in welcher Dosis Sie Fulvestrant erhalten sollen.

Je nachdem, wie Ihr Körper auf die Behandlung mit Piqray anspricht, kann Ihr Arzt die Dosis von Piqray anpassen. Es ist sehr wichtig, dass Sie die Anweisungen Ihres Arztes befolgen. Wenn Sie bestimmte Nebenwirkungen bekommen, kann Ihr Arzt Sie auffordern, eine geringere Dosis einzunehmen, Ihre Behandlung vorübergehend zu unterbrechen oder sie zu beenden.

Wann muss Piqray eingenommen werden?

Piqray-Tabletten sind in Packungen mit Blisterstreifen erhältlich. Die Blisterstreifen zeigen die an den einzelnen Wochentagen einzunehmende(n) Tablette(n) an. Befolgen Sie die Anweisungen auf dem Blisterstreifen.

Nehmen Sie Piqray einmal täglich direkt nach einer Mahlzeit ein. Die Einnahme von Piqray jeden Tag zur gleichen Zeit wird Ihnen dabei helfen, sich daran zu erinnern, wann Sie Ihr Arzneimittel einnehmen müssen.

Wie ist Piqray einzunehmen?

Piqray-Tabletten sollten im Ganzen geschluckt und vor dem Schlucken weder zerkaut, zerdrückt noch zerteilt werden. Sie dürfen keine Tablette schlucken, die zerbrochen ist, Risse oder sonstige Beschädigungen aufweist, da Sie nicht die volle Dosis einnehmen könnten.

Wie lange ist Piqray einzunehmen?

Nehmen Sie Piqray so lange ein, wie Ihr Arzt Sie angewiesen hat.

Es handelt sich hierbei um eine Langzeitbehandlung, die möglicherweise Monate oder Jahre dauern kann. Ihr Arzt wird Ihren Gesundheitszustand regelmäßig untersuchen, um sicherzugehen, dass die Behandlung die gewünschte Wirkung hat.

Wenn Sie wissen wollen, wie lange Sie Piqray einnehmen müssen, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Wenn Sie eine größere Menge von Piqray eingenommen haben, als Sie sollten

Nach Einnahme einer zu großen Anzahl an Tabletten von Piqray zeigten sich Folgen, die mit den bekannten Nebenwirkungen von Piqray übereinstimmen, wie hohe Blutzuckerspiegel, Übelkeit, Müdigkeit und Hautausschlag. Wenn Sie versehentlich zu viele Tabletten eingenommen haben oder wenn eine andere Person versehentlich Ihr Arzneimittel eingenommen hat, wenden Sie sich unverzüglich an einen Arzt oder ein Krankenhaus. Eine medizinische Behandlung kann erforderlich sein.

Wenn Sie die Einnahme von Piqray vergessen haben

Wenn Sie die Einnahme einer Dosis von Piqray vergessen, holen Sie diese direkt nach einer Mahlzeit innerhalb von 9 Stunden nach dem vorgesehenen Einnahmezeitpunkt nach. Wenn Sie sich erst mehr als 9 Stunden nach dem vorgesehenen Einnahmezeitpunkt daran erinnern, lassen Sie die Dosis für diesen Tag aus. Nehmen Sie am folgenden Tag die nächste Dosis dann zum gewohnten Zeitpunkt ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Piqray abbrechen

Wenn Sie die Behandlung mit Piqray abbrechen, kann sich Ihr Zustand verschlechtern. Beenden Sie die Einnahme von Piqray nur auf Anweisung Ihres Arztes.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme von Piqray haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Einige Nebenwirkungen können schwerwiegend sein

Wenn Sie schwerwiegende Nebenwirkungen an sich bemerken, **beenden Sie die Einnahme dieses Arzneimittels und wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt.**

Sehr häufig: *kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen*

- Starkes Durstgefühl, häufigeres Wasserlassen oder größere Harnmenge als üblich, gesteigerter Appetit mit Gewichtsverlust (mögliche Anzeichen hoher Blutzuckerwerte [Hyperglykämie])
- Fieber, Husten, laufende Nase, vergrößerte Lymphknoten, Gelenkschmerzen, Hautausschlag, Nachtschweiß, Gewichtsverlust (mögliche Anzeichen einer niedrigen Lymphozytenzahl, einer Art von weißen Blutkörperchen)

Häufig: *kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen*

- Hautausschlag, Juckreiz, Quaddeln, Atemlosigkeit, Schwierigkeiten beim Atmen, hörbare Atemgeräusche (Giemen), Husten, Benommenheit, Schwindel, Bewusstseinsstörungen, niedriger Blutdruck, Hautrötung, Schwellungen des Gesichts und/oder des Halses, Blaufärbung der Lippen, Zunge oder Haut (mögliche Anzeichen für schwere allergische Reaktionen)
- Atemprobleme wie Schwierigkeiten oder Schmerzen beim Atmen, Husten, schnelle Atmung, Blaufärbung der Lippen, Zunge oder Haut, Schluckauf (mögliche Anzeichen einer Lungenentzündung)
- Selteneres Wasserlassen oder geringere Harnmengen als üblich, Schwellungen in Beinen, Knöcheln und um die Augen, Müdigkeit, Verwirrtheit, Übelkeit, Krampfanfälle, Brustschmerzen (mögliche Anzeichen eines akuten Nierenversagens)
- Schmerzen, Schwellungen oder Taubheitsgefühl im Kiefer, Schweregefühl im Kiefer oder Zahnlockerung (mögliche Anzeichen einer Osteonekrose des Kiefers)
- Hautausschlag, Hautrötung, Blasenbildung an Lippen, Augen oder Mund, Hautabschälung (mögliche Anzeichen eines Erythema multiforme)

Gelegentlich: *kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen*

- Atembeschwerden, Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen (mögliche Anzeichen einer sogenannten Ketoazidose, bei der ein hoher Säurespiegel im Blut vorherrscht)
- Starke Oberbauchschmerzen (mögliche Anzeichen einer Entzündung der Bauchspeicheldrüse [Pankreatitis])
- Ausschlag, Hautrötung, Blasenbildung an Lippen, Augen oder Mund, Hautabschälung, Fieber (mögliche Anzeichen eines Stevens-Johnson-Syndroms)

Nicht bekannt: *Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar*

- Durchfall, eine höhere Anzahl von Stuhlgängen als üblich, Blut im Stuhl oder dunkler gefärbte Stühle, Schmerzen oder Druckempfindlichkeit in der Magengegend (mögliche Anzeichen einer Dickdarmentzündung, Entzündung der Därme)
- Verwirrtheit, trockener Mund, trockene oder gerötete Haut, Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, häufiges Wasserlassen, Durst (mögliche Anzeichen für ein hyperglykämisches hyperosmolares nicht-ketotisches Syndrom [HHNKS])
- Schwellungen im Gesicht oder Hals und Atemprobleme (mögliche Anzeichen eines Angioödems, einer schweren allergischen Reaktion)
- Hautausschlag, Fieber (mögliche Anzeichen einer Arzneimittel-bedingten Reaktion mit Blutbildveränderungen [Eosinophilie] und Beschwerden am ganzen Körper [DRESS])

Andere mögliche Nebenwirkungen

Andere Nebenwirkungen, die auftreten können, werden nachfolgend aufgelistet. Wenn diese Nebenwirkungen schwerwiegend werden, informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

Sehr häufig:

- Schmerzhaftes und häufiges Wasserlassen (Anzeichen einer Harnwegsinfektion)
- Müdigkeit, blasse Haut (mögliche Anzeichen einer Anämie, eine Erkrankung bei der die Zahl roter Blutkörperchen erniedrigt ist)
- Spontan auftretende Blutungen oder Blutergüsse (Anzeichen einer niedrigeren Anzahl von Blutplättchen [sog. Thrombozyten])
- Appetitlosigkeit
- Kopfschmerzen
- Ungewöhnlicher Geschmack im Mund (Dysgeusie)
- Durchfall
- Übelkeit
- Erbrechen
- Wunde Stellen im Mund oder Mundgeschwüre mit Zahnfleischentzündung (Stomatitis)
- Bauchschmerzen
- Magenbeschwerden, Magenverstimmung (Dyspepsie)
- Hautausschlag
- Haarausfall oder dünner werdendes Haar (Alopezie)
- Juckreiz (Pruritus)
- Trockene Haut
- Müdigkeit (Erschöpfung)
- Schmerzen, Rötung und Schwellungen der Luftwege, Speiseröhre oder Genitalschleimhaut (Schleimhautentzündung)
- Geschwollene Hände, Knöchel oder Füße (peripheres Ödem)
- Fieber (Pyrexie)
- Trockene Schleimhaut
- Gewichtsverlust
- Verringerter Kalziumspiegel im Blut, was manchmal zu Krämpfen führen kann (Hypokalzämie)
- Verminderter Kaliumspiegel im Blut in Verbindung mit Muskelschwäche, Muskelkrämpfen und/oder Herzrhythmusstörung (Hypokaliämie)

Häufig:

- Austrocknung (Dehydratation)
- Einschlafschwierigkeiten (Schlaflosigkeit)
- Trockenes Auge
- Verschwommenes Sehen
- Kopfschmerzen, Schwindel (mögliche Anzeichen eines hohen Blutdrucks)
- Teilweise oder vollständige Schwellung Ihrer Arme (einschließlich Finger) oder Beine (einschließlich Zehen), Schweregefühl, eingeschränkte Beweglichkeit, Unwohlsein, Hautverdickung und wiederkehrende Infektionen (mögliche Anzeichen eines Lymphödems)
- Zahnschmerzen
- Blutung, Druckschmerz oder vergrößertes Zahnfleisch (Anzeichen einer Zahnfleischentzündung)
- Rissige, aufgesprungene Lippen (Cheilitis)
- Zahnfleischschmerz
- Hautrötung (Erythem)
- Hautentzündung mit Hautausschlag (Dermatitis)
- Rötung und/oder Schwellung und mögliche Abschälung an den Handflächen und Fußsohlen, möglicherweise begleitet von Kribbeln und brennendem Schmerz (Anzeichen für ein Hand-Fuß-Syndrom)
- Muskelkrämpfe
- Muskelschmerzen (Myalgie)
- Allgemeine Schwellung (Ödem)

Während der Behandlung mit Piqray können die Ergebnisse einiger Blutuntersuchungen wie folgt auffällig sein:

Sehr häufig:

- Hohe Blutspiegel folgender Enzyme: Gamma-Glutamyltransferase, Alaninaminotransferase, Lipase
- Hohe Blutzuckerspiegel
- Hohe Blutspiegel von Kreatinin und/oder Kalzium
- Niedrige Blutspiegel von Lymphozyten, Blutplättchen, Zucker, Hämoglobin und/oder Albumin
- Verlängerung der partiellen Thromboplastinzeit (ein Maß für die Blutgerinnung)

Häufig:

- Hohe Blutspiegel von glykosyliertem Hämoglobin (einem Marker für die Blutzuckerwerte während der letzten 8 bis 12 Wochen)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Piqray aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Blisterstreifen nach „verwendbar bis“ bzw. „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: Beschädigung der Packung oder wenn Anzeichen vorliegen, dass die Packung schon einmal geöffnet wurde.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Piqray enthält

- Der Wirkstoff von Piqray ist Alpelisib.
- Jede 50 mg Piqray Filmtablette enthält 50 mg Alpelisib.
- Jede 150 mg Piqray Filmtablette enthält 150 mg Alpelisib.
- Jede 200 mg Piqray Filmtablette enthält 200 mg Alpelisib.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
 - Tablettenkern: mikrokristalline Cellulose, Mannitol (Ph. Eur.), Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.), Hypromellose, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich].
 - Filmüberzug: Hypromellose, Eisen(III)-oxid (E 172), Eisen(II,III)-oxid (E 172), Titandioxid (E 171), Macrogol 4 000, Talkum.

Wie Piqray aussieht und Inhalt der Packung

Piqray 50 mg Filmtabletten sind hellrosa, runde Tabletten mit der Prägung „L7“ auf der einen und „NVR“ auf der anderen Seite. Durchmesser: ca. 7,2 mm.

Piqray 150 mg Filmtabletten sind blassrote, ovale Tabletten mit der Prägung „UL7“ auf der einen und „NVR“ auf der anderen Seite. Ungefähre Größe: 14,2 mm (Länge), 5,7 mm (Breite).

Piqray 200 mg Filmtabletten sind hellrote, ovale Tabletten mit der Prägung „YL7“ auf der einen und „NVR“ auf der anderen Seite. Ungefähre Größe: 16,2 mm (Länge), 6,5 mm (Breite).

Piqray ist in Form von Filmtabletten in Blisterpackungen erhältlich. Piqray ist in folgenden Packungsgrößen erhältlich:

- Packungen mit Filmtabletten zu 50 mg und 200 mg (für Patientinnen mit einer Tagesdosis von 250 mg):
 - Packungen für 14 Tage: 28 Filmtabletten (14 zu 50 mg und 14 zu 200 mg).
 - Packungen für 28 Tage: 56 Filmtabletten (28 zu 50 mg und 28 zu 200 mg).
 - Bündelpackungen mit 168 Filmtabletten (3 x 56; jeweils 28 Tabletten zu 50 mg und 28 Tabletten zu 200 mg).
- Packungen mit Filmtabletten zu 150 mg (für Patientinnen mit einer Tagesdosis von 300 mg):
 - Packungen für 14 Tage: 28 Filmtabletten.
 - Packungen für 28 Tage: 56 Filmtabletten.
 - Bündelpackungen mit 168 (3 x 56) Filmtabletten.
- Packungen mit Filmtabletten zu 200 mg (für Patientinnen mit einer Tagesdosis von 200 mg):
 - Packungen für 14 Tage: 14 Filmtabletten.
 - Packungen für 28 Tage: 28 Filmtabletten.
 - Bündelpackungen mit 84 (3 x 28) Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Deutschland

Lek Pharmaceuticals d.d.

Verovskova ulica 57
1526 Ljubljana
Slowenien

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC

Verovskova ulica 57
1000 Ljubljana
Slowenien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.