

▼ 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 DER ARZNEIMITTEL

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

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.

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.

Die Tabellen 2 bis 5 auf den Seiten 2 und 3 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

Siehe Tabelle 2 auf Seite 2

Das Vorliegen von Diabetes oder Prädiabetes, ein BMI ≥ 30 und ein Alter ≥ 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 zusammengekommen) 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 oraler Kortikosteroide in Erwägung gezogen werden. Je nach Ausprägung des Hautausschlags kann wie in Tabelle 3 auf Seite 3 beschrieben eine Unterbrechung, eine Dosisreduktion oder eine Beendigung der Therapie mit Piqray erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.8).

Diarrhö

Siehe Tabelle 4 auf Seite 3

Andere Toxizitäten

Siehe Tabelle 5 auf Seite 3

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

Tabelle 2 Dosisanpassung und Behandlung bei Hyperglykämie¹

Nüchtern glukosewerte ¹	Empfehlung
Dosisanpassungen sollten stets basierend auf Nüchtern glukosewerten (Plasma/Blut) durchgeführt werden	
	Es sollte stets eine Beratung mit einem 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 bei einem Diabetologen oder einem in der Behandlung von Hyperglykämien erfahrenen Arzt stattfinden. Alle Patienten sollten angewiesen werden, ihren Lebensstil zu ändern, um die Blutzuckerwerte zu senken (z. B. Ernährungseinschränkungen und körperliche Aktivitäten).
> 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 weiter 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.
> 250 – 500 mg/dl oder > 13,9 – 27,8 mmol/l	Behandlung mit Piqray unterbrechen. Therapie mit oralen Antidiabetika einleiten oder intensivieren ² und zusätzliche Antidiabetika (wie z. B. Insulin ³) 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 ≤ 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 ≤ 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 ≤ 160 mg/dl oder 8,9 mmol/l fällt, ist die Therapie mit Piqray dauerhaft abzusetzen.
> 500 mg/dl oder ≥ 27,8 mmol/l	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 ≤ 500 mg/dl oder ≤ 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.
¹ Die Nüchtern glukose-Werte entsprechen der Hyperglykämie-Einstufung gemäß CTCAE, Version 4.03 (CTCAE = <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>). ² Eine geeignete Therapie mit Antidiabetika 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 1000 mg zum Abendessen und schließlich bei Bedarf weiter auf 1000 mg zweimal täglich erhöht werden (siehe Abschnitt 4.4). 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.	

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)

In klinischen Studien wurden bei mit Piqray behandelten Patienten schwere Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich anaphylaktische Reaktionen und anaphylaktischer Schock) 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 Behand-

Tabelle 3 Dosisanpassung und Behandlung bei Hautausschlag¹

Grad	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.
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 oralem Kortikosteroid erwägen.
Grad 3 (z. B. schwerer Hautausschlag, der nicht auf die Behandlung anspricht) (> 30 % der Körperoberfläche mit aktiver Hauttoxizität)	Behandlung mit Piqray unterbrechen, bis der Hautausschlag auf Grad ≤ 1 abgeklungen ist. Therapie mit topischem/oralem Kortikosteroid und Antihistaminikum einleiten oder intensivieren. Nach Besserung auf Grad ≤ 1 die Behandlung mit Piqray beim ersten Auftreten des Hautausschlags bei der gleichen Dosisstufe und beim zweiten Auftreten bei 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

Grad ¹	Empfehlung
Grad 1	Keine Anpassung der Piqray-Dosis erforderlich. Geeignete medizinische Therapie einleiten und überwachen, wie klinisch angezeigt.
Grad 2	Geeignete medizinische Therapie einleiten oder intensivieren und überwachen, wie klinisch angezeigt. Behandlung mit Piqray unterbrechen, bis die Diarrhö auf Grad ≤ 1 abgeklungen ist, danach Piqray mit der bisherigen Dosierung weiterführen.
Grad 3 oder 4 ²	Geeignete medizinische Therapie einleiten oder intensivieren und überwachen, wie klinisch angezeigt. Behandlung mit Piqray unterbrechen, bis die Diarrhö auf Grad ≤ 1 abgeklungen ist, danach Piqray mit der nächst niedrigeren Dosierung weiterführen.

¹ Einstufung gemäß CTCAE Version 5.0.
² 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.

Tabelle 5 Dosisanpassung und Behandlung bei anderen Toxizitäten (außer Hyperglykämie, Hautausschlag und Diarrhö)¹

Grad	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.

lung 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 Behand-

lung mit Piqray darf bei Patienten mit früheren schweren Hautreaktionen nicht wieder aufgenommen werden. Wenn eine schwere Hautreaktion nicht bestätigt wird, kann eine Unterbrechung, Dosisverringerung oder ein Absetzen der Behandlung mit Piqray, wie in

Tabelle 3 beschrieben, erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).

Hyperglykämie

Bei mit Piqray behandelten Patienten wurde über schwere Hyperglykämien einschließlich Ketoazidosen 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 Nüchternblutglukosekontrolle wird in Tabelle 6 auf Seite 4 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. Ernährungs einschränkungen).

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 auf Seite 2 beschrieben eine Unterbrechung, Dosisverringerung 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

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

Tabelle 6 Zeitplan für die Kontrolle der Nüchternglukose

	Empfohlener Zeitplan für die Kontrolle der Nüchtern-glukose und HbA1c-Werte bei allen mit Piqray behandelten Patienten	Empfohlener Zeitplan für die Kontrolle der Nüchternglukose 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 auf Seite 2).	
Nach Beginn der Behandlung mit Piqray	Überwachung der NPG in den Wochen 1, 2, 4, 6 und 8 nach Behandlungsbeginn und danach monatlich.	
	Regelmäßige Kontrolle/Selbstkontrolle der Nüchternglukose; in den ersten 4 Wochen und vor allem in den ersten 2 Behandlungswochen häufiger gemäß den Anweisungen des Arztes*.	Tägliche Kontrolle/Selbstkontrolle der Nüchternglukose während der ersten 2 Wochen der Behandlung. Danach entsprechend den Anweisungen eines Arztes Kontrolle der Nüchternglukose 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 Nüchternglukose gemäß örtlichem Therapiestandard und mindestens bis Nüchternglukose auf Normalwerte zurückgegangen ist.	
	Während der Behandlung mit Antidiabetika ist die Kontrolle der Nüchternglukose mindestens einmal wöchentlich für 8 Wochen und danach einmal alle 2 Wochen fortzusetzen zusätzlich zur Kontrolle der Nüchternglukose 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.		

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 kann es erforderlich werden, die Piqray-Gabe zu unterbrechen, die Dosis zu senken oder das Arzneimittel dauerhaft abzusetzen wie in Tabelle 4 auf Seite 3 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 auftritt.

Osteonekrose des Kiefers

Vorsicht ist geboten, wenn Piqray und Bisphosphonate oder 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 Filmtablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel, welche die Alpelisib-Plasmakonzentrationen erhöhen können

BCRP-Hemmer

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 Apelisib 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 Apelisib-Plasmakonzentrationen verringern können

Säurereducierende Wirkstoffe

Die gleichzeitige Gabe des H₂-Rezeptorantagonisten Ranitidin und einer oralen Einzeldosis von 300 mg Apelisib führte zu einer leicht verringerten Bioverfügbarkeit von Apelisib und einer verminderten Gesamtexposition von Apelisib. 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 säurereducierenden Arzneimitteln einschließlich Protonenpumpenhemmern, H₂-Rezeptorantagonisten und Antazida auf die Pharmakokinetik von Apelisib. Sofern Apelisib unmittelbar nach der Nahrung eingenommen wird, kann es daher mit säurereducierenden Arzneimitteln verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Arzneimittel, deren Plasmakonzentrationen durch Apelisib verändert werden können

Auf der Basis der Ergebnisse der metabolischen Induktions- und Inhibitionsstudien *in vitro* kann Apelisib die metabolische Clearance gleichzeitig gegebener Arzneimittel induzieren, die von CYP2B6, CYP2C9 und CYP3A abgebaut werden, und die metabolische Clearance gleichzeitig gegebener Arzneimittel hemmen, die von CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 und CYP3A4 abgebaut werden (zeitabhängige Hemmung), sofern *in vivo* ausreichend hohe Konzentrationen erreicht werden.

CYP3A4-Substrate

Bei gleichzeitiger Gabe von Piqray zusammen mit CYP3A4-Substraten (z. B. Everolimus, Midazolam) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

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

Vorsicht ist geboten, wenn Piqray zusammen mit CYP3A4-Substraten angewendet wird, die ebenfalls ein zusätzliches Potenzial zur zeitabhängigen Inhibition und Induktion von CYP3A4 haben, das ihren eigenen Stoffwechsel beeinflusst (z. B. Rifampicin, Ribociclib, Encorafenib).

CYP2C9-Substrate mit enger therapeutischer Breite

Da keine klinischen Daten zu CYP2C9 vorliegen, ist Vorsicht geboten. Untersuchungen *in vitro* deuten darauf hin, dass die pharmakologische Aktivität von CYP2C9-Substraten mit enger therapeutischer Breite wie Warfarin durch die CYP2C9-induzierende Wirkung von Apelisib vermindert sein könnte.

CYP2B6-sensitive Substrate mit enger therapeutischer Breite

Bei der gleichzeitigen Gabe von CYP2B6-sensitiven Substraten (z. B. Bupropion) oder CYP2B6-Substraten mit enger therapeutischer Breite und Piqray ist Vorsicht geboten, da Apelisib die klinische Aktivität dieser Arzneimittel vermindern kann.

Substanzen, die Substrate von Transportern sind

In-vitro-Untersuchungen zeigten, dass Apelisib (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 Wechselwirkungen zwischen Apelisib 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 Apelisib auf den sich entwickelnden Fetus hinweisen. Studien zur embryofetalen Entwicklung bei Ratten und Kaninchen haben gezeigt, dass die orale Gabe von Apelisib 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 Barriere-methode).

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 Apelisib 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 Apelisib 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 Daten zu den Auswirkungen von Apelisib auf die Fertilität vor. Aufgrund von tierexperimentellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe ist davon auszugehen, dass Apelisib 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 Ermüddungserscheinungen 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 ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

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 [$\geq 7,0$ mmol/l] und/oder HbA1c $\geq 6,5\%$) 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 fortfuhren, kehrten die NPG-Werte zum Ausgangswert zurück (normal).

Hyperglykämien wurden mit Antidiabetika behandelt, siehe Abschnitt 4.4.

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)
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)
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)*

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 7

Fortsetzung der Tabelle

Nebenwirkung	Alle Grade (%)		Grad 3 oder 4 (%)
Fortsetzung der Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)#	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			
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, Gesichtsoedem, Augenlidödem			

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 Gesamt-

population; 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 beginnend auf Seite 6).

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 auf Seite 3) 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) erhalten. Daher kann bei Patienten, die Piqray und Bisphosphonate 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, 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: L01XX65

Wirkmechanismus

Alpelisib ist ein α-spezifischer Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3Kα)-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 hemmt 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 Tumorstadium 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, Tumormass 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 fortgeschrittenem Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation durch den Prüfarzt. Wichtigster sekundärer Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS) der Patienten mit PIK3CA-Mutation.

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

Die mediane Dauer der Nachbeobachtung (zwischen Randomisierung und Datenschnitt am 12. Juni 2018) betrug in der Kohorte mit PIK3CA-Mutation 20 Monate.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit zeigten in der Kohorte mit PIK3CA-Mutation 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%.

Siehe Tabelle 8 auf Seite 9

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) 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 endokrinresensitiven 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.

Siehe Abbildung 1 auf Seite 9

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.

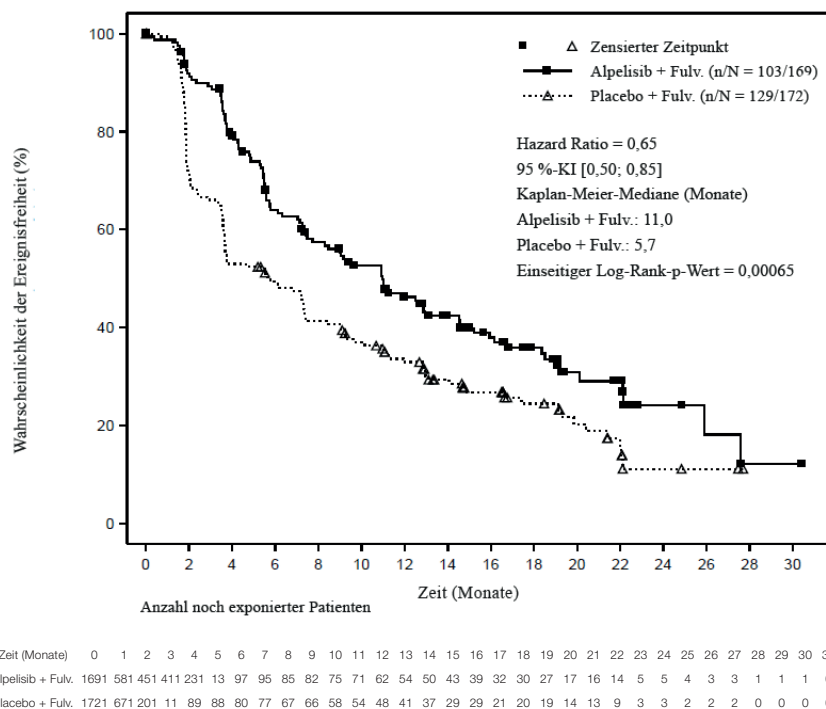
Resorption

Nach oraler Gabe von Alpelisib lag die mediane Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration (t_{max}) unabhängig von

Tabelle 8 Studie C2301 – Zusammenfassung der Wirksamkeitsergebnisse (Kohorte mit PIK3CA-Mutation)

	Piqray + Fulvestrant (n = 169)	Placebo + Fulvestrant (n = 172)
<i>Ergebnisse der Primäranalyse Datenschnitt 12. Juni 2018</i>		
Medianes progressionsfreies Überleben (PFS) (Monate, 95 %-KI)		
Radiologische Beurteilung durch den Prüfarzt [#]		
Kohorte mit PIK3CA-Mutation (N = 341)	11,0 (7,5–14,5)	5,7 (3,7–7,4)
Hazard Ratio (95 %-KI)	0,65 (0,50–0,85)	
p-Wert ^a	0,00065	
Beurteilung durch ein verblindetes, unabhängiges Bewertungsgremium* [#]		
Kohorte mit PIK3CA-Mutation (N = 173)	11,1 7,3–16,8	3,7 2,1–5,6
Hazard Ratio (95 %-KI)	0,48 (0,32–0,71)	
p-Wert	n. z.	
<i>Ergebnisse der zweiten Interimsanalyse OS Datenschnitt 30. September 2019</i>		
Medianes progressionsfreies Überleben (PFS) (Monate, 95 %-KI)		
Radiologische Beurteilung durch den Prüfarzt [#]		
Kohorte mit PIK3CA-Mutation (N = 341)	11,0 (7,5–14,5)	5,7 (3,7–7,4)
Hazard ratio (95 % KI)	0,64 (0,50–0,81)	
p-Wert	Nicht anwendbar	
Gesamtüberleben (OS) (Monate, 95 %-KI)		
Kohorte mit PIK3CA-Mutation (N = 341)	40,6 (32,2–NE)	31,2 (26,8–NE)
Hazard Ratio (95 % KI)	0,77 (0,56–1,06)	
p-Wert ^a	0,06	
KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl Patienten; n. z. = nicht zutreffend; NE = nicht auswertbar		
^a p-Wert nach einseitigem stratifiziertem Log-Rank-Test		
[#] Anhand von RECIST 1.1		
[*] Auf Basis eines 50%igen Audit-basierten Ansatzes		

Abbildung 1 Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens in der Kohorte mit PIK3CA-Mutation gemäß Beurteilung durch den örtlichen Prüfarzt



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 46%) geschätzt.

Biotransformation

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass der Abbau hauptsächlich über die Hydrolysierung zum Metaboliten BZG791 mittels chemischer und enzymatischer Amidhydrolyse, in geringem Umfang aber auch über CYP3A4 erfolgt. Die Hydrolyse von Alpelisib erfolgt systemisch sowohl über chemische Zersetzungsprozesse als auch 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 des resorbierten Dosisanteils wurde als Alpelisib ausgeschieden.

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 hauptsächlich mittels hepatobiliärem Export und/oder intestinaler Sekretion von Alpelisib über den Stuhl ausgeschieden (81 %) oder zum Metaboliten BZG791 umgewandelt. 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-Substrate

In einer Studie zu Wechselwirkungen mit dem sensitiven CYP3A4-Substrat Everolimus stieg die AUC um 11,2 %. Arzneimittel-Wechselwirkungen mit CYP3A4-Substraten lassen keine klinisch bedeutsame Änderung erwarten.

CYP3A4-Induktoren und Inhibitoren

Die Wirkung von CYP3A4-Induktoren oder Inhibitoren wurde nicht in klinischen Studien untersucht. Da nur ein geringer Anteil (< 15 %) durch CYP3A4 metabolisiert wird, werden keine klinisch bedeutsamen Änderungen in der Gesamtexposition erwartet.

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 \geq 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 ml/min/1,73 m²)/(CLcr \geq 90 ml/min), 108 Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (eGFR 60 bis < 90 ml/min/1,73 m²)/(CLcr 60 bis < 90 ml/min) und 45 Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR 30 bis < 60 ml/min/1,73 m²) 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_{last}/AUC_{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.

Kardiovaskuläre Sicherheitspharmakologie

Bei 13-fach höherer Konzentration als durch die empfohlene Dosierung von 300 mg/Tag hervorgerufene Exposition beim Menschen wurde *in vitro* eine Inhibition 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 Standardstudien mit Alpelisib waren negativ. In einer Toxizitätsstudie an Ratten mit wiederholter Gabe und integrierter Mikronukleus-Analyse war die Exposition gegenüber Alpelisib 1,4-fach höher für männliche Tiere und 2-fach höher für weibliche Tiere im Vergleich zur therapeutischen Exposition beim Menschen, die mit der empfohlenen Dosis behandelt wurden. Ein genotoxisches Potenzial von Alpelisib beim Menschen kann daher nicht ausgeschlossen werden.

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.

Eine Studie zur Fertilität bei Ratten wurde nicht durchgeführt. In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe wurden jedoch 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).

Phototoxizität

In einem *In-vitro*-Phototoxizitätstest an der Fibroblastenzelllinie 3T3 von Balb/c-Mäusen zeigte Alpelisib 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 4000
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/Polychlorotrifluorethylen/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

Juli 2020

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Novartis Pharma GmbH
90327 Nürnberg

Hausadresse:

Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Telefon: (09 11) 273-0
Telefax: (09 11) 273-12 653
Internet/E-Mail: www.novartis.de

Medizinischer Infoservice:

Telefon: (09 11) 273-12 100
(Mo – Fr 8:00 Uhr bis 18:00 Uhr)
Telefax: (09 11) 273-12 160
E-Mail: infoservice.novartis@novartis.com
Internet: www.infoservice.novartis.de

13. WEITERE INFORMATIONEN

Im Rahmen des Risk Management Plans stehen für dieses Arzneimittel weitere behördlich genehmigte Informationsmaterialien zur Risikominimierung zur Verfügung. Diese können beim Novartis Pharma Info-Service (siehe Abschnitt 12) angefordert oder von der Website www.novartis.de/piqray-rm heruntergeladen werden.



Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt