

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 (siehe Abschnitt 5.1 und zur biomarkerbasierten Patientenauswahl siehe Abschnitt 4.2).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Es sollten Patienten mit HR-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenen Mammakarzinom ausgewählt werden, bei denen in Tumor- oder Plasmaproben mittels eines CE-gekennzeichneten *In-vitro*-Diagnostikums (IVD) mit entsprechender Zweckbestimmung eine PIK3CA-Mutation nachgewiesen wurde. Steht kein CE-gekennzeichnetes IVD (Medizinprodukt) zur Verfügung, sollte ein alternativer validierter Test verwendet werden. 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. Die maximale empfohlene Tagesdosis von Piqray beträgt 300 mg.

Eine versäumte Dosis 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 Dosis zur üblichen Zeit eingenommen werden. Kommt es nach der Einnahme zum 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 intollerabler 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 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 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) $\geq$ 30 oder ab einem Alter von $\geq$ 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 $\leq$ 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, sofern klinisch indiziert, 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 $\leq$ 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.

> 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 $\leq 27,8$ 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.
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 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 den klinischen Phase-III-Studien 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). ³ Wie in den klinischen Phase-III-Studien 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.

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 72,9 % der Patienten mit Hyperglykämie (alle Schweregrade zusammengefasst) und bei 83 % 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

Grad ¹	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)

Grad ¹	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.

Die Tabletten sollten unmittelbar nach einer Mahlzeit und jeden Tag ungefähr zur gleichen Uhrzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

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. Im gepoolten Sicherheitsdatensatz der Phase-III-Studien wurde über Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und Erythema multiforme (EM) bei 2 (0,5 %) bzw. bei 3 (0,8 %) Patienten berichtet. Arzneimittelreaktionen mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) wurden im Post-Marketing-Setting berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten mit einer Vorgeschichte von schweren Hautreaktionen dürfen keine Behandlung beginnen.

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 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.

Im gepoolten Sicherheitsdatensatz der klinischen Phase-III-Studien trat Hyperglykämie bei Patienten häufiger auf, die zum Zeitpunkt des Screenings diabetisch (1 von 18 Patienten [5,6 %] mit Grad 1–2 und 15 von 18 Patienten [83,3 %] mit Grad 3–4) oder prädiabetisch waren (55 von 192 Patienten [28,6 %] mit Grad 1–2 und 91 von 192 Patienten [47,4 %] mit Grad 3–4) oder einen Body-Mass-Index (BMI) ≥ 30 (21 von 91 Patienten [23,1 %] mit Grad 1–2 und 47 von 91 Patienten [51,6 %] mit Grad 3–4) oder ein Alter von ≥ 75 Jahren (10 von 46 Patienten [21,7 %] mit Grad 1–2, und 22 von 46 Patienten [47,8 %] 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 CBYL719C2301 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 Nüchternglukose

	Empfohlener Zeitplan für die Kontrolle der Nüchternglukose 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).	
Nach Beginn der Behandlung mit Piqray	Überwachung der Nüchternglukose 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.		

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 258 Patienten mit Hyperglykämie wurden 86 % (222/258) mit Antidiabetika behandelt, und 74,4 % (192/258) wendeten Metformin in Monotherapie oder in Kombination mit anderen Antidiabetika an (z. B. Insulin, Dipeptidylpeptidase-4(DPP-4)-Inhibitoren, SGLT2-Inhibitoren oder Sulfonylharnstoffe).

204 Patienten erhielten eine orale antidiabetische Medikation. 19 (9,30 %) von diesen 204 Patienten brachen die Einnahme der Studienmedikation aufgrund von Hyperglykämie ab. Eine begleitende Insulin-Medikation erhielten 76 Patienten; von diesen brachen 15 (19,7 %) die Einnahme der Studienmedikation aufgrund von Hyperglykämie ab.

Von 206 Patienten mit Hyperglykämie vom Schweregrad ≥ 2 zeigten 195 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 = 80), kehrten bei 95,0 % (n = 76) 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 den klinischen Phase-III-Studien 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, Dosisverringern 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. Im gepoolten Sicherheitsdatensatz der klinischen Phase-III-Studien trat bei 57,7 % aller Patienten (n = 217) unter der Behandlung mit Piqray Diarrhö auf. Diarrhö vom Schweregrad 3 trat bei 6,1 % (n = 23) der Patienten auf; Fälle vom Schweregrad 4 wurden nicht berichtet. Bei den Patienten mit Diarrhö vom Schweregrad 2 oder 3 (n = 94) betrug die mediane Dauer bis zum Auftreten 49,5 Tage (Bereich: 1 bis 1 731 Tage).

Im gepoolten Sicherheitsdatensatz der klinischen Phase-III-Studien war eine Reduktion der Piqray-Dosis bei 4,8 % der Patienten erforderlich; bei 2,7 % wurde die Piqray-Behandlung wegen der Diarrhö abgesetzt. Von den 217 Patienten mit Diarrhö waren bei 62,2 % (135/217) 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 Alpelisib 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 Alpelisib 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 (Abnahme 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. Alpelisib sollte mit Vorsicht in Kombination mit sensitiven Substraten dieser Transporter verwendet werden, die einen engen therapeutischen Index aufweisen, da Alpelisib 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 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 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 gepoolten Sicherheitsdaten von 376 Patienten im mit Piqray plus Fulvestrant behandelten Arm der doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien CBYL719C2301 (N = 284) und CBYL719C2303 (N = 92).

Die häufigsten Nebenwirkungen waren (berichtet mit einer Häufigkeit von > 20 % in der kombinierten mutierten und nicht-mutierten Studienpopulation): erhöhte Plasmaglukose (77,4 %), erhöhtes Kreatinin (68,9 %), Diarrhö (57,7 %), erniedrigte Lymphozytenzahl (56,4 %), erhöhte Gamma-Glutamyltransferase (54,5 %), Hautausschlag (50,0 %), erhöhte Alaninaminotransferase (47,6 %), Übelkeit (46,3 %), Anämie (45,7 %), Ermüdung (43,4 %), erhöhte Lipase (40,2 %), verminderter Appetit (35,4 %), Stomatitis (27,1 %), erniedrigte Plasmaglukose (26,9 %), Erbrechen (26,9 %), Gewichtsabnahme (25,0 %), verlängerte aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) (24,5 %), Hypokalzämie (23,7 %) und Schleimhautentzündung (20,5 %).

Die häufigsten (mit einer Häufigkeit von $\geq 2\%$ berichteten) Nebenwirkungen vom Grad 3 oder 4 waren: erhöhte Plasmaglukose (35,6 %), Hautausschlag (20,2 %), erhöhte Gamma-Glutamyltransferase (13,3 %), erniedrigte Lymphozytenzahl (8,8 %), erhöhte Lipase (6,6 %), Diarrhö (6,1 %), Gewichtsabnahme (5,9 %), Ermüdung (5,3 %), Hypokaliämie (5,1 %), erhöhte Alaninaminotransferase (4,5 %), Anämie (4,0 %), Hypertonie (4,0 %), erhöhtes Kreatinin (2,9 %), Stomatitis (2,9 %), Übelkeit (2,4 %), Osteonekrose des Kiefers (2,4 %), Schleimhautentzündung (2,4 %) und akute Nierenschädigung (2,1 %).

Die häufigsten, zu einem Therapieabbruch führenden, Nebenwirkungen waren Hyperglykämie (5,6 %), Hautausschlag (5,1 %), Diarrhö (2,7 %) und Ermüdung (1,9 %).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen in den klinischen Phase-III-Studien 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).

Tabelle 7 In den klinischen Phase-III-Studien und aus Post-Marketing-Erfahrungen beobachtete Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Alle Grade (%)		Grad 3 oder 4 (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Harnwegsinfektion ¹	Häufig	35 (9,3)	2 (0,5)*
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Anämie	Sehr häufig	172 (45,7)	15 (4,0)*
Erniedrigte Lymphozytenzahl	Sehr häufig	212 (56,4)	33 (8,8)
Verminderte Thrombozytenzahl	Sehr häufig	53 (14,1)	3 (0,8)
Erkrankungen des Immunsystems			
Überempfindlichkeit ²	Häufig	13 (3,5)	2 (0,5)*
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Erhöhte Plasmaglukose	Sehr häufig	291 (77,4)	134 (35,6)
Erniedrigte Plasmaglukose	Sehr häufig	101 (26,9)	1 (0,3)
Verminderter Appetit	Sehr häufig	133 (35,4)	7 (1,9)*
Hypokaliämie	Sehr häufig	48 (12,8)	19 (5,1)
Hypokalzämie ³	Sehr häufig	89 (23,7)	6 (1,6)
Hypomagnesiämie	Sehr häufig	40 (10,6)	2 (0,5)*
Dehydratation	Häufig	10 (2,7)	1 (0,3)*
Ketoazidose ⁴	Gelegentlich	3 (0,8)	3 (0,8)
Hyperglykämisches hyperosmolares nicht-ketotisches Syndrom (HHNKS) [#]	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Psychiatrische Erkrankungen			
Schlaflosigkeit	Häufig	28 (7,4)	
Erkrankungen des Nervensystems			
Kopfschmerzen ⁵	Sehr häufig	60 (16,0)	2 (0,5)*
Dysgeusie ⁶	Sehr häufig	52 (13,8)	1 (0,3)*

Nebenwirkung	Alle Grade (%)		Grad 3 oder 4 (%)
Augenerkrankungen			
Verschwommenes Sehen	Häufig	16 (4,3)	1 (0,3)*
Trockenes Auge	Häufig	10 (2,7)	
Uveitis	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Gefäßerkrankungen			
Hypertonie	Häufig	34 (9,0)	15 (4,0)
Lymphödem	Häufig	20 (5,3)	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Pneumonitis ⁷	Häufig	6 (1,6)	2 (0,5)*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Diarrhö	Sehr häufig	217 (57,7)	23 (6,1)*
Übelkeit	Sehr häufig	174 (46,3)	9 (2,4)*
Stomatitis ⁸	Sehr häufig	102 (27,1)	11 (2,9)*
Erbrechen	Sehr häufig	101 (26,9)	2 (0,5)*
Bauchschmerzen	Sehr häufig	63 (16,8)	5 (1,3)*
Dyspepsie	Sehr häufig	39 (10,4)	1 (0,3)
Zahnschmerz	Häufig	13 (3,5)	1 (0,3)*
Gingivitis	Häufig	11 (2,9)	1 (0,3)*
Zahnfleischschmerz	Häufig	12 (3,2)	
Cheilitis	Häufig	8 (2,1)	
Pankreatitis	Gelegentlich	1 (0,3)	1 (0,3)
Colitis [#]	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			
Hautausschlag ⁹	Sehr häufig	188 (50,0)	76 (20,2)*
Alopezie	Sehr häufig	63 (16,8)	
Pruritus	Sehr häufig	61 (16,2)	3 (0,8)*
Trockene Haut ¹⁰	Sehr häufig	56 (14,9)	1 (0,3)*
Erythem ¹¹	Häufig	22 (5,9)	3 (0,8)*
Dermatitis ¹²	Häufig	12 (3,2)	2 (0,5)*
Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom	Häufig	7 (1,9)	
Erythema multiforme	Gelegentlich	3 (0,8)	2 (0,5)*
Stevens-Johnson-Syndrom	Gelegentlich	2 (0,5)	2 (0,5)*
Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) [#]	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Angioödeme [#]	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			
Muskelkrämpfe ¹³	Häufig	26 (6,9)	
Myalgie	Häufig	23 (6,1)	2 (0,5)*
Osteonekrose des Kiefers ¹⁴	Häufig	19 (5,1)	9 (2,4)*
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
Akute Nierenschädigung	Häufig	22 (5,9)	8 (2,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Ermüdung ¹⁵	Sehr häufig	163 (43,4)	20 (5,3)*
Schleimhautentzündung	Sehr häufig	77 (20,5)	9 (2,4)*
Peripheres Ödem	Sehr häufig	56 (14,9)	
Fieber	Sehr häufig	61 (16,2)	3 (0,8)
Trockene Schleimhaut ¹⁶	Sehr häufig	46 (12,2)	1 (0,3)
Ödem ¹⁷	Häufig	23 (6,1)	

Nebenwirkung		Alle Grade (%)		Grad 3 oder 4 (%)
Untersuchungen				
Gewichtsabnahme		Sehr häufig	94 (25,0)	22 (5,9)*
Erhöhtes Kreatinin im Blut		Sehr häufig	259 (68,9)	11 (2,9)
Erhöhte Gamma-Glutamyltransferase		Sehr häufig	205 (54,5)	50 (13,3)
Erhöhte Alaninaminotransferase		Sehr häufig	179 (47,6)	17 (4,5)
Erhöhte Lipase		Sehr häufig	151 (40,2)	25 (6,6)
Verlängerte aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)		Sehr häufig	92 (24,5)	3 (0,8)*
Erniedrigtes Albumin		Sehr häufig	50 (13,3)	1 (0,3)*
Erhöhtes glykosyliertes Hämoglobin		Häufig	10 (2,7)	
*	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	Hypokalzämie: umfasst auch korrigiertes Kalzium erniedrigt			
4	Ketoazidose: umfasst auch diabetische Ketoazidose (siehe Abschnitt 4.4)			
5	Kopfschmerzen: umfasst auch Kopfbeschwerden			
6	Dysgeusie: umfasst auch Ageusie, Hypogeusie			
7	Pneumonitis: umfasst auch interstitielle Lungenerkrankung			
8	Stomatitis: umfasst auch aphthöses Ulkus und Mundulzeration			
9	Hautausschlag: umfasst auch makulopapulöser Ausschlag, makulöser Ausschlag, generalisierter Ausschlag, papulöser Ausschlag, Ausschlag mit Juckreiz			
10	Trockene Haut: umfasst auch Hautfissuren, Xerose, Xeroderma			
11	Erythem: umfasst auch generalisiertes Erythem			
12	Dermatitis: umfasst auch akneiforme Dermatitis			
13	Muskelkrämpfe: umfasst auch Muskelbeschwerden			
14	Osteonekrose des Kiefers: umfasst auch Osteonekrose			
15	Ermüdung: umfasst auch Asthenie			
16	Trockene Schleimhaut: umfasst auch Mundtrockenheit, vulvovaginale Trockenheit, trockene Lippen			
17	Ödem: umfasst auch Schwellung des Gesichts, Gesichtssödem, Augenlidödem			

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hyperglykämie

Im gepoolten Sicherheitsdatensatz der klinischen Phase-III-Studien wurde bei 258 (68,6 %) Patienten über Hyperglykämie berichtet; Hyperglykämien vom Grad 2 (NPG >160-250 mg/dl), 3 (NPG > 250-500 mg/dl) und 4 (NPG > 500 mg/dl) wurden bei 17,3 %, 33,5 % bzw. 4,0 % der Patienten berichtet.

Aufgrund ihrer NPG- und HbA1c-Ausgangswerte wurden 51 % der Patienten als prädiabetisch (NPG > 100-125 mg/dl [5,6 bis 6,9 mmol/l] und/oder HbA1c 5,7-6,4 %) und 4,8 % der Patienten als diabetisch (NPG ≥ 126 mg/dl [≥ 7,0 mmol/l] und/oder HbA1c ≥ 6,5 %) eingestuft. Insgesamt kam es bei 76 % der zu Studienbeginn prädiabetischen Patienten 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 1 458 Tage) (basierend auf Laborbefunden). Die mediane Dauer einer Hyperglykämie Grad 2 oder höher betrug 8 Tage (95%-KI: 8 bis 10 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 95,0 % der 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.

Hautausschlag

Im gepoolten Sicherheitsdatensatz der klinischen Phase-III-Studien wurden bei 195 (51,9 %) Patienten Hautausschläge (einschließlich makulopapulösem, makulösem, generalisiertem, papulösem Ausschlag, Juckreiz, Dermatitis und akneiforme Dermatitis, Arzneimittlexanthem und genitalem Hautausschlag) 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 13,0 % bzw. 20,7 % 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; 28,9 % vs. 51,9 % für alle Schweregrade, 14,1 % vs. 20,7 % für Grad 3 und 4,4 % vs. 5,1 % für Hautausschläge, die zu einem dauerhaften Absetzen von Piqray führten. Demnach können bei Einleitung der Behandlung mit Piqray prophylaktisch Antihistaminika gegeben werden.

Gastrointestinale Toxizität (Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen)

Im gepoolten Sicherheitsdatensatz der klinischen Phase-III-Studien wurden Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen von 57,7 %, 46,3 % und 26,9 % der Patienten berichtet (siehe Tabelle 7).

Über Diarrhö vom Grad 2 oder 3 wurde bei 18,9 % bzw. 6,1 % der Patienten berichtet; die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten der Diarrhö Grad ≥ 2 betrug 49,5 Tage (Bandbreite: 1 Tag bis 1 731 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 abklangen. Antiemetika (z. B. Ondansetron) und Antidiarrhoika (z. B. Loperamid) wurden von 40/197 (20,3 %) bzw. 135/217 (62,2 %) der Patienten zur Beherrschung der Symptome angewendet.

Osteonekrose des Kiefers (ONJ)

Im gepoolten Sicherheitsdatensatz der klinischen Phase-III-Studien wurde ONJ bei 5,1 % (19/376) der Patienten in der Gruppe unter Piqray plus Fulvestrant berichtet. Alle Patienten, bei denen eine Osteonekrose des Kiefers auftrat, hatten vorher oder 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.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Im gepoolten Sicherheitsdatensatz der klinischen Phase-III-Studien war bei mit Alpelisib plus Fulvestrant behandelten Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren die Inzidenz einer Hyperglykämie vom Grad 3-4 (44,6 %) höher als bei Patienten im Alter von < 65 Jahren (32,4 %), während bei Patienten < 75 Jahren Grad 3-4 Hyperglykämien in 36,1 % auftraten, im Vergleich zu 47,8 % 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 nationale Meldesystem anzuzeigen.

Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

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, Proteinkinase-Inhibitoren, Phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) Hemmer, ATC-Code: L01EM03

Wirkmechanismus

Alpelisib ist ein α -spezifischer Phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K α)-Inhibitoren 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

Studie CBYL719C2301

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.

Insgesamt hatten 97,7 % der Patienten 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 primären 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.

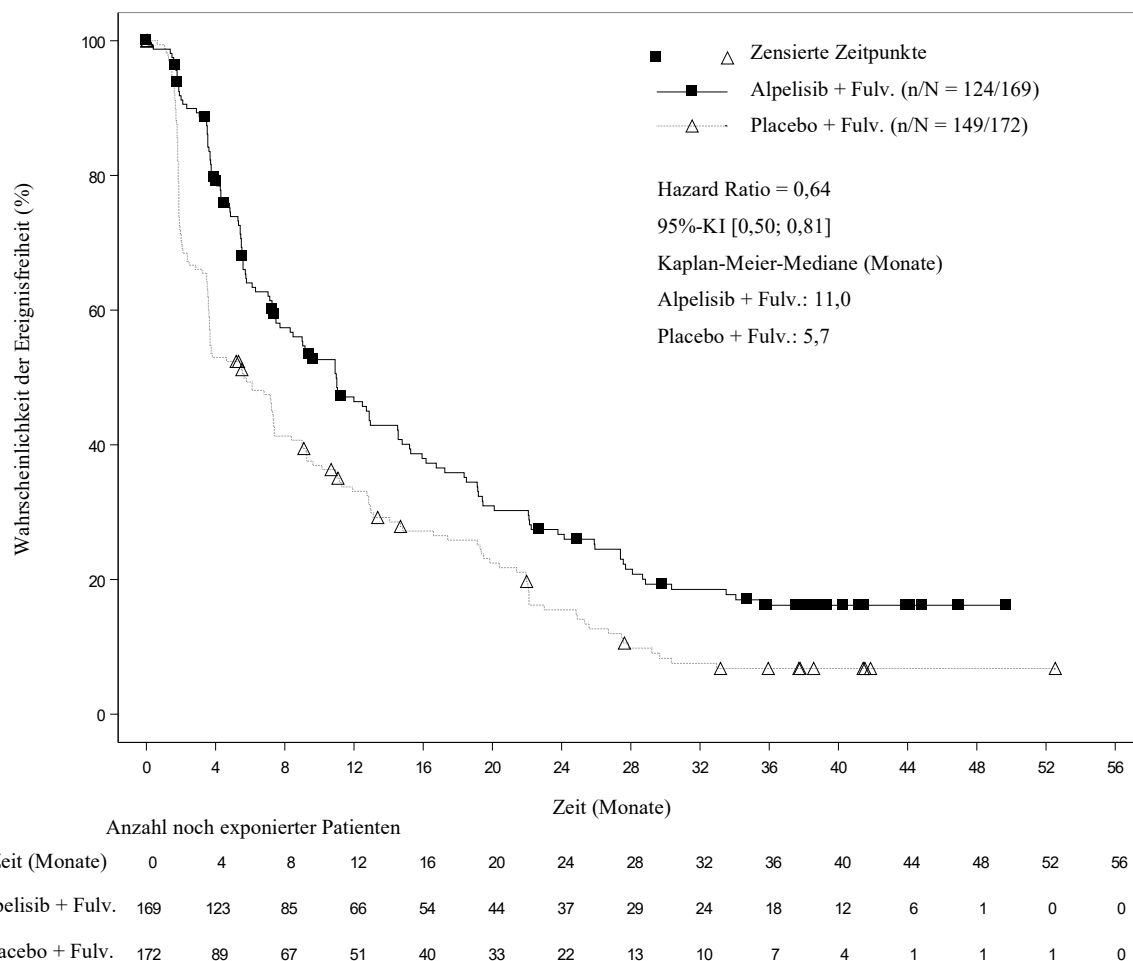
Für die 20 Patienten mit vorausgegangener Behandlung mit einem CDK4/6-Hemmer betrug die Hazard Ratio (HR) für das PFS 0,48 (95%-KI: 0,17; 1,36); das mediane PFS war 1,8 Monate (95%-KI: 1,7; 3,6) im Placebo-plus-Fulvestrant-Arm und 5,5 Monate (95%-KI: 1,6; 16,8) im Alpelisib-plus-Fulvestrant-Arm.

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).

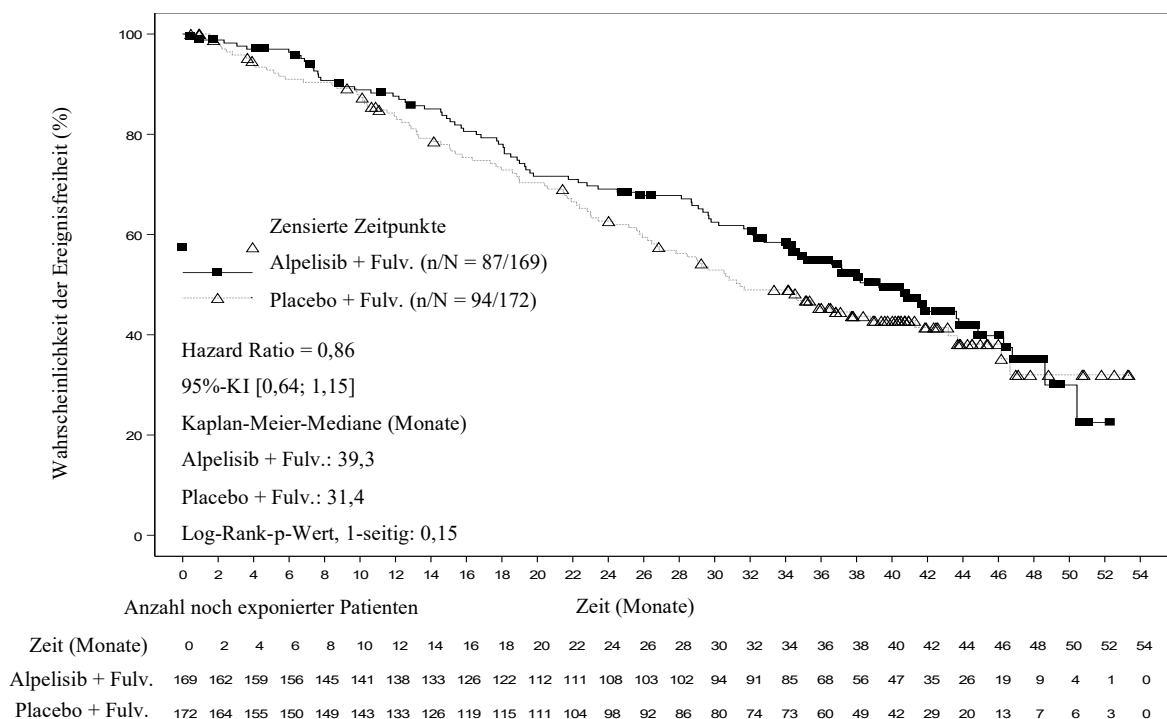
Abbildung 1 Studie C2301 – Kaplan-Meier-Kurve des PFS gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt (FAS, Kohorte mit einer PIK3CA-Mutation): deskriptive Aktualisierung mit Datenschnitt zum 23. April 2020



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.

Studie CBYL719C2303

Piqray wurde zudem in einer randomisierten, internationalen, doppelblinden, placebokontrollierten Studie der Phase III mit Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant bei postmenopausalen Frauen, und bei Männern, mit HR-positivem, HER2-negativem (definiert als Immunhistochemie [IHC] 0 oder 1+ oder IHC 2+/negative In-situ-Hybridisierung [ISH-]) fortgeschrittenem Mammakarzinom mit einer PIK3CA-Mutation untersucht, bei denen die Erkrankung während oder nach der Behandlung mit einem Aromatasehemmer (AI) plus einem CDK4/6-Hemmer progredient oder rezidiert war.

Zum Zeitpunkt der primären Wirksamkeitsanalyse (Datenschnitt: 15. Oktober 2024) wurden insgesamt 188 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder 300 mg Alpelisib plus Fulvestrant oder Placebo plus Fulvestrant. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem Vorliegen von Lungen- und/oder Lebermetastasen sowie einer vorangegangenen Behandlung mit CDK4/6-Hemmern (adjuvant vs. metastasiert).

Die Patienten wiesen ein medianes Alter von 62 Jahren (Spanne: 32 bis 84 Jahre) auf. Insgesamt waren 41,0 % der Patienten 65 Jahre oder älter. Die Mehrheit der eingeschlossenen Patienten war weißer Hautfarbe (89,9 %). Die Studienpopulation umfasste zwei männliche Patienten, die mit Placebo plus Fulvestrant behandelt wurden. Insgesamt hatten 60,1 % bzw. 38,3 % der Patienten einen ECOG-Leistungsstatus von 0 bzw. 1.

Alle Patienten hatten ein fortgeschrittenes Mammakarzinom mit einer PIK3CA-Mutation und waren zuvor mit einem Aromatasehemmer und einem CDK4/6-Hemmer behandelt worden. 93 (98,9 %) Patienten erhielten ihre letzte vorherige CDK4/6-Hemmer-Therapie im metastasierten Stadium,

während 1 (1,1 %) Patient diese im adjuvanten Stadium erhielt. Letrozol war der am häufigsten verwendete Aromatasehemmer, Ribociclib und Palbociclib die am häufigsten verwendeten CDK4/6-Hemmer. Bei 97,3 % der Patienten erfolgte die letzte endokrine Therapie vor der Aufnahme in die Studie im Rahmen einer Behandlung der metastasierten Erkrankung, bei 9,6 % im Rahmen einer adjuvanten Therapie. Insgesamt wurde die Erkrankung bei 83,5 % der Patienten als endokrinresistent eingestuft, wobei bei 6,9 % der Patienten eine primäre Endokrinresistenz (*De-novo*-Resistenz) und bei 76,6 % der Patienten eine sekundäre Endokrinresistenz (Rezidiv/Progression nach anfänglichem Ansprechen) beobachtet wurde. Im metastasierten Stadium hatten 12,8 % der Patienten im Alpelisib-plus-Fulvestrant-Arm und 18,1 % der Patienten im Placebo-plus-Fulvestrant-Arm zuvor eine Chemotherapie erhalten.

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.

Nach Bestätigung einer Krankheitsprogression durch das Blinded Independent Review Committee (BIRC) durften Patienten von Placebo auf Alpelisib wechseln.

Der primäre Endpunkt der Studie war PFS gemäß den RECIST-Kriterien (v1.1), basierend auf den Bewertungen des BIRC. Die sekundären Endpunkte waren OS, Gesamtansprechrate (*overall response rate*, ORR) sowie die klinische Nutzenrate (*clinical benefit rate*, CBR), basierend auf den Bewertungen des BIRC.

Primäre Wirksamkeitsanalyse

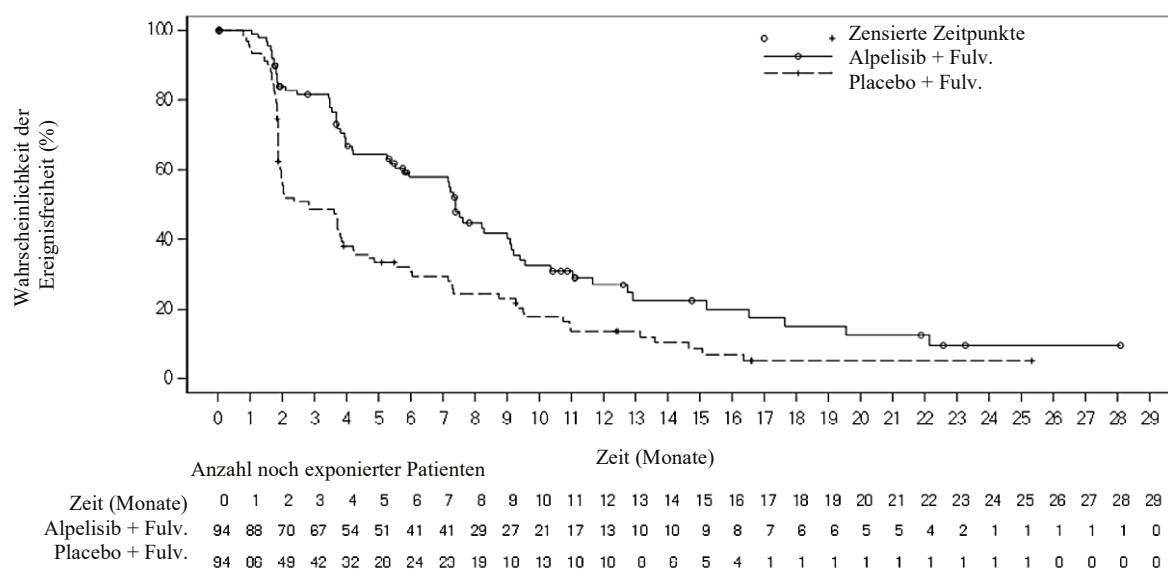
Die Studie erreichte ihr primäres Ziel bei der primären PFS-Analyse (Datenschnitt: 15. Oktober 2024) und zeigte bei Patienten, die Alpelisib plus Fulvestrant erhalten hatten, eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS gemäß BIRC-Bewertung gegenüber Patienten, die Placebo plus Fulvestrant erhalten hatten (siehe Tabelle 9 und Abbildung 3).

Die Gesamtansprechrate bei Patienten mit messbarer Erkrankung zu Studienbeginn betrug 24,7 % (95%-KI: 16,0; 35,3) im Alpelisib-plus-Fulvestrant-Arm und 4,4 % (95%-KI: 1,2; 11,0) im Placebo-plus-Fulvestrant-Arm (Datenschnitt: 15. Oktober 2024).

Tabelle 9 Studie C2303 – Primäre Wirksamkeitsanalyse– Zusammenfassung der Wirksamkeitsergebnisse basierend auf RECIST (FAS) mit Datenschnitt zum 15. Oktober 2024

Wirksamkeitsparameter	Piqray + Fulvestrant (n = 94)	Placebo + Fulvestrant (n = 94)
Primärer Wirksamkeitsendpunkt		
Progressionsfreies Überleben ^a		
Ereignisse (Progression oder Tod), n (%)	62 (66,0)	79 (84,0)
Progressionen	56 (59,6)	70 (74,5)
Todesfälle	6 (6,4)	9 (9,6)
Median (Monate) (95%-KI)	7,4 (5,52; 9,10)	2,8 (1,94; 3,84)
Hazard Ratio (95%-KI) ^b	0,52 (0,37; 0,72)	
p-Wert ^c	< 0,0001	
KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl Patienten		
^a Basierend auf der Bewertung des BIRC		
^b Stratifizierte Cox-Modellanalyse unter Verwendung derselben Stratifizierungsfaktoren wie beim Log-Rank-Test.		
^c Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test bei einem einseitigen Signifikanzniveau von 2,5 %.		

Abbildung 3 Studie C2303 – Kaplan-Meier-Kurve des PFS gemäß BIRC-Bewertung (FAS) mit Datenschnitt zum 15. Oktober 2024

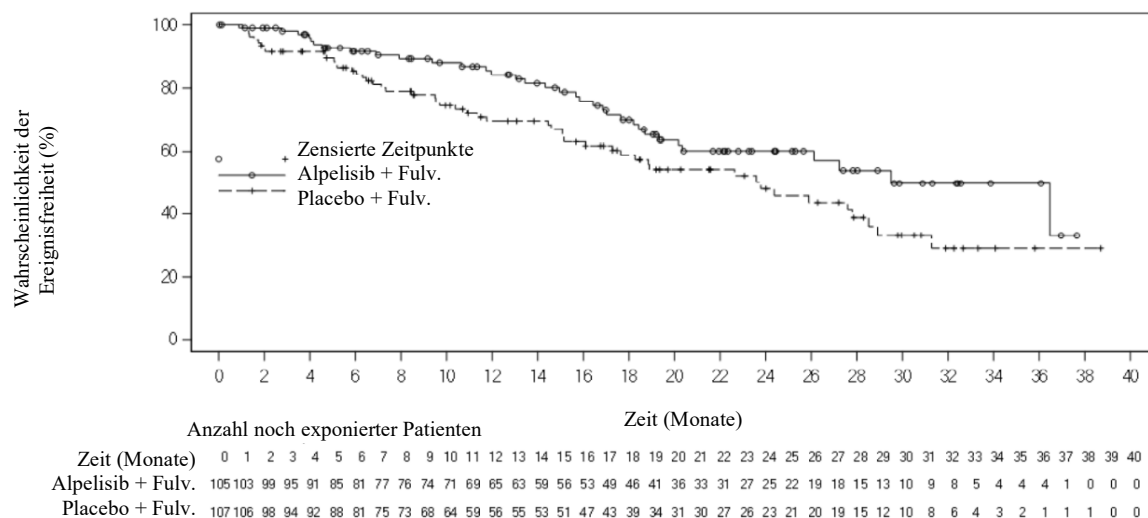


Stratifizierter Log-Rank-Test und stratifiziertes Cox-Modell unter Verwendung von IRT-definierten Strata nach Vorliegen von Lungen- und/oder Lebermetastasen.

Finale Gesamtüberlebensanalyse

Die finale OS-Analyse wurde mit 212 Patienten (105 im Alpelisib-plus-Fulvestrant-Arm und 107 im Placebo-plus-Fulvestrant-Arm) beim Datenschnitt zum 26. Mai 2025 durchgeführt, bei dem im Vergleich zur Primäranalyse 24 weitere Patienten (11 im Alpelisib-plus-Fulvestrant-Arm und 13 im Placebo-plus-Fulvestrant-Arm) randomisiert waren. Bei der finalen Analyse wurden im Alpelisib-plus-Fulvestrant-Arm insgesamt 34 Todesfälle verzeichnet (32,4 %); im Placebo-plus-Fulvestrant-Arm waren es 50 Todesfälle (46,7 %). Die HR betrug 0,64 (95%-KI: 0,41; 0,99; nominales p = 0,021, einseitig). Das mediane OS betrug 29,5 Monate (95%-KI: 20,17; n. z.) im Alpelisib-plus-Fulvestrant-Arm und 23,8 Monate (95%-KI: 17,28; 28,52) im Placebo-plus-Fulvestrant-Arm (Abbildung 4). 43 mit Placebo plus Fulvestrant behandelte Patienten (40,2 %), bei denen das Fortschreiten der Erkrankung durch das BIRC bestätigt wurde, wechselten in den Alpelisib-plus-Fulvestrant-Arm.

Abbildung 4 Studie C2303 – Kaplan-Meier-Kurve des OS (FAS) mit Datenschnitt zum 26. Mai 2025



Stratifizierter Log-Rank-Test und stratifiziertes Cox-Modell unter Verwendung von IRT-definierten Strata nach Vorliegen von Lungen- und/oder Lebermetastasen.

Vorherige Einnahme von Fulvestrant in der Studie CBYL719X2101

Mit Fulvestrant vorbehandelte Patienten wurden nicht in die Zulassungsstudien 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 (81,0 %) als Alpelisib oder zum Metaboliten BZG791 umgewandelt gefunden. Die Ausscheidung in den Urin spielt eine untergeordnete Rolle (13,5 %), wobei unverändertes Alpelisib 2,0 % ausmacht. Nach einer oralen Einzeldosis von ^{14}C -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 nahm die AUC um 11,2 % ab. 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 IC_{50} , 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 376 Patienten, die Piqray in Kombination mit Fulvestrant in den Phase-III-Studien erhielten, waren 157 Patienten ≥ 65 Jahre und 46 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 ($\text{eGFR} \geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$)/($\text{CLcr} \geq 90 \text{ ml/min}$), 108 Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung ($\text{eGFR} 60 \text{ bis} < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$)/($\text{CLcr} 60 \text{ bis} < 90 \text{ ml/min}$) und 45 Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ($\text{eGFR} 30 \text{ bis} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) 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 $\text{AUC}_{\text{last}}/\text{AUC}_{\text{inf}}$).

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 unerwünschte Ereignisse. 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 (IC_{50} von 9,4 μM). Bei Hunden wurden kein relevanter elektrophysiologischer Effekt festgestellt.

Genotoxizität/Karzinogenität

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 Expositions-niveau, das ungefähr doppelt so hoch wie die beim Menschen abgeschätzte Exposition (AUC) durch die empfohlene Dosis von 300 mg war, als nicht genotoxisch.

In einer Karzinogenitätsstudie an Ratten über 2 Jahre erwies sich Alpelisib als nicht-karzinogen, wenn es täglich oral über eine Sonde in Dosen bis zu 4 mg/kg verabreicht wurde (basierend auf der AUC entspricht dies in etwa der 0,2-fachen klinischen Exposition von Patienten, die die empfohlene Höchstdosis von 300 mg/Tag erhalten).

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 Ereignisse 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 Expositions-niveau (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 Expositions-niveau, 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 Expositions-niveau, 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 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 4 000
Talkum

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 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

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. Juli 2020

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 07. Februar 2025

10. STAND DER INFORMATION

08/2026

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

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten