

PROYECTO DE PROSPECTO

Novartis

PIQRAY®

ALPELISIB

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Suiza

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto de Piqray® 50 mg contiene:

Alpelisib 50 mg

Excipientes:

Núcleo: Celulosa microcristalina (PH102) 26,60 mg, manitol 23,00 mg, celulosa microcristalina (PH101) 11,40 mg, glicolato sódico de almidón (tipo A) 5,00 mg, hipromelosa 3,00 mg, estearato de magnesio 2,00 mg.

Cubierta: Hipromelosa 4,284 mg, polietilenglicol 4000 0,429 mg, talco 0,429 mg, óxido de hierro negro 0,003 mg, óxido de hierro rojo 0,012 mg, dióxido de titanio 0,843 mg.

Cada comprimido recubierto de Piqray® 150 mg contiene:

Alpelisib 150 mg

Excipientes:

Núcleo: Celulosa microcristalina (PH102) 79,80 mg, manitol 69,00 mg, celulosa microcristalina (PH101) 34,20 mg, glicolato sódico de almidón (tipo A) 15,00 mg, hipromelosa 9,00 mg, estearato de magnesio 6,00 mg.

Cubierta: Hipromelosa 9,282 mg, polietilenglicol 4000 0,930 mg, talco 0,930 mg, óxido de hierro negro 0,011 mg, óxido de hierro rojo 0,068 mg, dióxido de titanio 1,780 mg.

Cada comprimido recubierto de Piqray® 200 mg contiene:

Alpelisib 200 mg

Excipientes:

Núcleo: Celulosa microcristalina (PH102) 106,40 mg, manitol 92,00 mg, celulosa microcristalina (PH101) 45,60 mg, glicolato sódico de almidón (tipo A) 20,00 mg, hipromelosa 12,00 mg, estearato de magnesio 8,00 mg.

Cubierta: Hipromelosa 11,425 mg, polietilenglicol 4000 1,144 mg, talco 1,144 mg, óxido de hierro negro 0,018 mg, óxido de hierro rojo 0,162 mg, dióxido de titanio 2,109 mg.

ACCIÓN TERAPEÚTICA

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, otros agentes antineoplásicos.

Código ATC: L01EM03.

INDICACIONES

Piqray® es un inhibidor de cinasas indicado en combinación con fulvestrant, para el tratamiento de adultos con cáncer de mama avanzado o metastásico y presencia de Receptores Hormonales (RH+), ausencia de Receptor tipo 2 del Factor de Crecimiento Epidérmico Humano (HER2-) y presencia de mutación en el gen PIK3CA, luego de la progresión del cáncer durante o después de un tratamiento endocrino.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Mecanismo de Acción

Alpelisib es un inhibidor específico de la subunidad catalítica α de la fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K α) de clase I.

Las cinasas lipídicas PI3K de la clase I son componentes clave de la vía de transducción de señales PI3K/AKT/mTOR.

Las mutaciones de ganancia de función en el gen que codifica la subunidad catalítica α de la PI3K (PIK3CA) producen la activación de la PI3K α , lo cual se refleja en un aumento de la actividad de la cinasa lipídica, la activación de la transducción de señales de AKT independiente del factor de crecimiento, la transformación celular y la generación de tumores en diversos modelos preclínicos.

In vitro, el tratamiento con alpelisib inhibió potentemente la fosforilación de los efectores de la PI3K, como la AKT y diversos efectores posteriores en células cancerosas de mama, y fue selectivo contra las líneas celulares portadoras de una mutación en PIK3CA.

In vivo, alpelisib reveló tener buena tolerabilidad y ser capaz de inhibir la vía PI3K/AKT de forma dependiente de la dosis y el tiempo, y también el crecimiento tumoral de forma dependiente de la dosis en modelos de xenoinjerto tumoral (incluidos modelos de cáncer de mama).

Se ha demostrado que la inhibición de la PI3K por parte de alpelisib aumenta la expresión de los Receptores de Estrógenos (RE) en células tumorales mamarias y hace que éstas se vuelvan más sensibles a la inhibición de los RE por parte del fulvestrant. La combinación de alpelisib con fulvestrant demostró ejercer mayor actividad antineoplásica, que el tratamiento con cualquiera de esos fármacos por separado, en modelos de xenoinjerto derivados de líneas celulares de cáncer de mama con RE y PIK3CA mutada (MCF-7 y KPL1).

Farmacodinámica

En los ensayos bioquímicos, alpelisib inhibió con mayor potencia la PIK3 α natural (no mutada) ($IC_{50} = 4,6$ nmol/l) y la PIK3 α portadora de las dos mutaciones somáticas más frecuentes (H1047R y E545K) ($IC_{50} \sim 4$ nmol/L) que las isoformas PI3K δ ($IC_{50} = 290$ nmol/l) y PI3K γ ($IC_{50} = 250$ nmol/l), y demostró una actividad significativamente menor contra la PI3K β ($IC_{50} = 1156$ nmol/l).

La potencia y la selectividad de alpelisib se vieron confirmadas a nivel celular en estudios farmacodinámicos y con líneas celulares tumorales específicas.

Electrofisiología cardíaca

Se obtuvieron electrocardiogramas (ECG) seriados por triplicado tras dosis únicas y en el estado de equilibrio, para evaluar el efecto de alpelisib sobre el intervalo QT Corregido con la fórmula de Fridericia (QTcF) en pacientes con cáncer avanzado. Se llevó a cabo un análisis farmacocinético y farmacodinámico de 134 pacientes tratadas con alpelisib en dosis de 30 a 450 mg.

Este análisis reveló ausencia de prolongación del intervalo QTcF de trascendencia clínica con la dosis recomendada de 300 mg, con o sin fulvestrant. La media estimada de la variación del QTcF con respecto a su valor inicial fue <10 ms (7,2 ms; IC del 90%: 5,62-8,83) con la media geométrica de $C_{máx}$ (2900 ng/ml) observada en el estado de equilibrio tras administrar el medicamento en monoterapia a la dosis recomendada de 300 mg.

Farmacocinética

La farmacocinética de alpelisib se investigó en pacientes que recibieron el fármaco con un esquema de administración oral de 30 a 450 mg diarios. Se administraron a sujetos sanos dosis orales únicas de entre 300 mg y 400 mg. La farmacocinética en las pacientes oncológicas fue por lo general semejante a la de los sujetos sanos.

Absorción

Después de la administración oral de alpelisib, la mediana del tiempo transcurrido hasta alcanzar la concentración plasmática máxima ($T_{\text{máx}}$) varió entre 2,0 y 4,0 h, con independencia de la dosis, hora o esquema de administración. Según un modelo de absorción, se estimó que la biodisponibilidad es muy elevada (>99%) si el fármaco se toma con alimentos y menor si es tomado en ayunas (~68,7%, con una dosis de 300 mg). En la mayoría de las pacientes que toman alpelisib a diario se espera que las concentraciones plasmáticas del fármaco alcancen el estado de equilibrio al tercer día de iniciado el tratamiento.

Efecto de los Alimentos:

Los alimentos afectan la absorción de alpelisib. Tras administrar una dosis oral única de 300 mg de alpelisib a voluntarios sanos, en comparación con el estado de ayunas, una comida Rica en Grasas y en Calorías (RGRC; 985 calorías con 58,1 g de grasa) incrementó el $ABC_{0-\infty}$ en un 73% y la $C_{\text{máx}}$ en un 84%, mientras que una comida Baja en Grasa y en Calorías (BGBC; 334 calorías con 8,7 g de grasa) incrementó el $ABC_{0-\infty}$ en un 77% y la $C_{\text{máx}}$ en un 145%.

La diferencia de $ABC_{0-\infty}$ entre las comidas BGBC y RGRC no fue significativa; el valor del cociente entre medias geométricas de 0,978 [IC: 0,876-1,09] indica que ni el contenido de grasa ni la ingestión calórica global afectan de forma significativa la absorción. Se considera que el efecto de los alimentos se debe al aumento en la solubilidad gastrointestinal como consecuencia de la secreción biliar en respuesta a la ingestión. Por este motivo, Piqray® debe tomarse inmediatamente después de una comida, aproximadamente a la misma hora todos los días.

Fármacos reductores de la acidez gástrica:

La administración de ranitidina (un antagonista de los receptores H₂) junto con una dosis oral única de 300 mg de alpelisib redujo ligeramente la biodisponibilidad de alpelisib y disminuyó la exposición global al mismo. Con la ranitidina y una comida BGBC, el $ABC_{0-\infty}$ disminuyó en un 21% y la $C_{\text{máx}}$ se redujo en un 36% en promedio. En ausencia de alimentos, el efecto de la ranitidina fue mayor; el $ABC_{0-\infty}$ disminuyó en un 30% y la $C_{\text{máx}}$ en un 51%, en comparación con el estado en ayunas sin coadministración de ranitidina. Si Piqray® se toma inmediatamente después de una comida, puede administrarse junto con medicamentos reductores de la acidez. Un análisis farmacocinético poblacional indicó que la coadministración de reductores de la acidez, como los inhibidores de la bomba de protones, los antagonistas de los receptores H₂ y los antiácidos, no tuvo un efecto significativo sobre la farmacocinética de Piqray®.

Distribución

Alpelisib se une moderadamente a las proteínas plasmáticas, siendo la fracción libre del 10,8%, independiente de la concentración. Alpelisib se distribuye por igual entre los eritrocitos y el plasma, con una proporción sangre/plasma media in vivo de 1,03. No hubo indicios de distribución en el interior eritrocitario provocado por metabolitos. Alpelisib no atravesó la barrera hematoencefálica en la rata. Dado que alpelisib es sustrato de los transportadores de salida humanos, no se prevé que atraviese la barrera hematoencefálica en el ser humano. El valor estimado del Volumen Aparente de Distribución de alpelisib en el Estado de Equilibrio (V_{ss/F}) es de 114 L (CV% interindividual del 49%).

Biotransformación / Metabolismo

Los estudios *in vitro* demostraron que la formación del metabolito BZG791 por hidrólisis química y enzimática de amidas representa la vía metabólica primordial, seguida de hidroxilación mediada por CYP3A4. La hidrólisis de alpelisib no ocurre solamente en el hígado, se produce sistémicamente por descomposición química e hidrólisis enzimática a través de enzimas de alta capacidad que se expresan de forma ubicua (esterasas, amidasas, colinesterasas). Los glucurónidos y metabolitos producto de la acción de la CYP3A4 representan aproximadamente el 15% de la dosis, mientras que el metabolito BZG791 representa en torno al 40-45% de la dosis. El resto de la fracción absorbida de la dosis, que se encontró como alpelisib inalterado en la orina y las heces, se excretó como alpelisib o no se absorbió.

Eliminación

La depuración de alpelisib es baja, de 9,2 L/h (CV% 21%), según un análisis farmacocinético poblacional en condiciones de ingestión de alimentos. La vida media poblacional, con independencia de la dosis y del tiempo, fue de 8 a 9 horas en el estado de equilibrio con la dosis de 300 mg una vez al día.

En un estudio de balance de masas en humanos, después de su administración oral, alpelisib y sus metabolitos se encontraron principalmente en las heces (81,0%), como alpelisib o metabolizado como BZG791. La eliminación en la orina es escasa (13,5%), y sólo en un 2% en forma de alpelisib inalterado. Después de una dosis oral única de [¹⁴C] alpelisib, el 94,5% de la dosis total administrada se recuperó en un período de 8 días.

Linealidad / no linealidad

La farmacocinética fue lineal con respecto a la dosis y al tiempo en el intervalo de dosis de 30 a 450 mg en condiciones de ingestión de alimentos. Con múltiples dosis, la exposición (ABC) a alpelisib en el estado de equilibrio fue apenas ligeramente superior a la alcanzada mediante una dosis única, con una acumulación promedio de 1,3 a 1,5 en el esquema de administración diaria.

Interacción metabólica

Inductores de CYP3A4

En un estudio de interacción farmacológica, la coadministración de alpelisib con rifampicina, un inductor potente de CYP3A4, confirmó que existe una interacción farmacocinética clínicamente significativa entre alpelisib y los inductores potentes de CYP3A4 que conduce a una disminución del ABC del 57 % y del 74 % durante una dosis única de 300 mg y una dosis repetida de 300 mg de alpelisib, respectivamente (ver “Interacciones”).

Sustratos de CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2B6

En un estudio de interacción farmacológica, la coadministración de dosis repetidas de alpelisib 300 mg con una dosis única de sustratos sensibles de CYP3A4 (midazolam), CYP2C8 (repaglinida), CYP2C9 (warfarina), CYP2C19 (omeprazol) y CYP2B6 (bupropión), administrado como un cóctel, mostró que no existe una interacción farmacocinética clínicamente significativa.

En un estudio de interacción farmacológica en pacientes con tumores sólidos avanzados, la administración de alpelisib con everolimus, un sustrato sensible de la CYP3A4 y P-gp, confirmó la ausencia de interacciones farmacocinéticas de importancia clínica (disminución del ABC en un 11,2%) entre alpelisib y los sustratos de la CYP3A4/P-gp. No se observaron cambios en la exposición al everolimus con dosis de alpelisib de 250 a 300 mg, y esto fue también confirmado mediante un modelo farmacocinético fisiológico con everolimus y midazolam (aumento del ABC ≤15%).

Interacción relacionada con transportadores

In vitro, alpelisib inhibió solo levemente los transportadores de salida que se expresan de forma ubicua (gp-P, BCRP, MRP2, BSEP), los transportadores de solutos a su ingreso al hígado (OATP1B1, OATP1B3, OCT1) y los transportadores de solutos en el riñón (OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MATE2K). Puesto que las concentraciones sistémicas de fármaco libre en el estado de equilibrio (o concentraciones de entrada hepática) tanto a la dosis terapéutica como a la dosis máxima tolerada son significativamente menores que las constantes de inhibición del fármaco libre determinadas experimentalmente o CI_{50} , la inhibición no tendrá consecuencias clínicas de importancia. Puede descartarse un efecto clínico de importancia sobre los sustratos de la gp-P.

Fulvestrant

Los datos de un estudio clínico en pacientes con cáncer de mama indicaron que el fulvestrant no tuvo efecto sobre la exposición a alpelisib (y viceversa) tras la coadministración de ambos fármacos.

Poblaciones especiales

Efecto de la edad, el peso y el género

El análisis farmacocinético poblacional indicó que la edad, el peso corporal y el sexo biológico no ejercen efectos de trascendencia clínica en la exposición sistémica a alpelisib que puedan requerir un ajuste de la dosis de Piqray®.

Pacientes menores de 18 años

No se ha establecido la farmacocinética de Piqray® en pacientes pediátricos.

Pacientes mayores de 65 años

De las 284 pacientes que recibieron Piqray® en el estudio de fase III (en el grupo de Piqray® más fulvestrant), 117 tenían más de 65 años y 34 tenían más de 75 años. En general, no se observaron diferencias en la seguridad o la eficacia de Piqray® entre dichas pacientes y las pacientes más jóvenes (ver “**POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN**”).

Raza / Origen étnico

El análisis farmacocinético poblacional y el análisis farmacocinético de un estudio de monoterapia en pacientes japonesas con cáncer demostraron ausencia de efectos clínicamente importantes del grupo étnico sobre la exposición sistémica a Piqray®. Los parámetros farmacocinéticos no compartimentales después de dosis únicas y múltiples de Piqray® en pacientes japonesas fueron muy parecidos a los publicados en la población de raza blanca.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada. No se realizaron estudios en pacientes con disfunción renal severa, por lo que deberá tenerse precaución en estas pacientes. Según un análisis farmacocinético poblacional que incluyó 117 pacientes con función renal normal (Filtración Glomerular Estimada [FGe] ≥ 90 ml/min/1,73 m²) / (ClCr ≥ 90 ml/min), 108 pacientes con disfunción renal leve (FGe de 60 a <90 ml/min/1,73 m²) / (ClCr de 60 a <90 ml/min), y 45 pacientes con disfunción renal moderada (FGe de 30 a <60 ml/min/1,73 m²), la disfunción renal leve o moderada no tuvo ningún efecto sobre la exposición a alpelisib (ver “**POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN**”).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática leve, moderada o severa (clase A, B y C de Child-Pugh).

Según un estudio farmacocinético en pacientes con disfunción hepática, la disfunción hepática moderada y severa tuvo efectos insignificantes sobre la exposición a alpelisib (ver “**POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN**”). La exposición media a alpelisib aumentó en 1,26 veces en pacientes con disfunción hepática severa (CMG: 1,00 para $C_{\text{máx}}$; 1,26 para $\text{ABC}_{0-\text{últ}} / \text{ABC}_{0-\infty}$).

Un análisis farmacocinético poblacional que incluyó 230 pacientes con función hepática normal, 45 pacientes con disfunción hepática leve y ningún paciente con disfunción hepática moderada, reveló que la disfunción hepática leve no tuvo efecto sobre la exposición a alpelisib, datos que dan respaldo adicional a los resultados del estudio específico de disfunción hepática (ver “**POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN**”).

ESTUDIOS CLÍNICOS

SOLAR-1

Piqray® se evaluó en un estudio pivotal de fase III, aleatorizado, doble ciego y comparado con placebo, en el que se administró combinado con fulvestrant a varones y mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado RH+ y HER2-, que había empeorado o recidivado durante o tras el tratamiento con un inhibidor de la aromatasa (combinado o no con un tratamiento contra las cinasas CDK4/6).

Participaron en total 572 pacientes con cáncer de mama en dos cohortes: una con y otra sin mutación en PIK3CA. La presencia o ausencia de mutaciones en PIK3CA se determinó mediante ensayos analíticos en el estudio clínico. Las pacientes fueron aleatorizadas para recibir Piqray® (300 mg) más fulvestrant o un placebo más fulvestrant en proporción 1:1. La aleatorización se estratificó en función de la presencia de metástasis pulmonares o hepáticas y del tratamiento previo con inhibidores de las cinasas CDK4/6.

En la cohorte con mutación en PIK3CA, 169 pacientes fueron aleatorizadas al grupo de Piqray® más fulvestrant y 172 pacientes al del placebo más fulvestrant. En esta cohorte, 170 (49,9%) pacientes tenían metástasis pulmonares o hepáticas y 20 (5,9%) pacientes habían recibido tratamiento previo con inhibidores de las cinasas CDK4/6.

En la cohorte sin mutación en PIK3CA, 115 pacientes fueron aleatorizadas al grupo de Piqray® más fulvestrant y 116 pacientes al del placebo más fulvestrant. En esta cohorte, 112 (48,5%) pacientes tenían metástasis pulmonares o hepáticas y 15 (6,5%) pacientes habían recibido tratamiento previo con inhibidores de las cinasas CDK4/6.

En la cohorte con mutación en PIK3CA, el 97,7% de las pacientes habían recibido hormonoterapia anteriormente, y el 47,8% presentaban metástasis en la última evaluación, mientras que el 51,9% de las pacientes recibieron tratamiento adyuvante en la última evaluación. En promedio, se consideró que el 85,6% de las pacientes presentaban cáncer resistente al tratamiento endocrino: el 13,2% resistencia primaria y el 72,4% resistencia secundaria.

En ambas cohortes, con o sin mutación en PIK3CA, las características demográficas y las características nosológicas iniciales, el estado funcional ECOG, la masa tumoral y el tratamiento antineoplásico previo estaban equilibrados entre los grupos de estudio.

Durante la fase de tratamiento aleatorizado, se administró Piqray® (300 mg) o un placebo similar a Piqray® por vía oral una vez al día sin interrupción. Fulvestrant 500 mg se administró por vía intramuscular el día 1 y el día 15 del ciclo 1, y posteriormente el día 1 de cada ciclo de 28 días durante la fase de tratamiento (administración ± 3 días).

No se permitió que las pacientes cambiaran del grupo del placebo al de Piqray® durante el estudio ni tras la progresión del cáncer.

El criterio de valoración principal del estudio fue la Supervivencia Sin Progresión (SSP) en función de los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST v1.1), según la evaluación del investigador en pacientes con mutación en PIK3CA. El criterio de valoración secundario clave fue la Supervivencia Global (SG) en pacientes con mutación en PIK3CA. Otros criterios de valoración secundarios fueron la SSP en pacientes sin mutación en PIK3CA, la SG en pacientes sin mutación en PIK3CA, así como la Tasa de Respuesta Global (TRG) y la Tasa de Beneficio Clínico (TBC) según la cohorte con mutación en PIK3CA.

Cohorte con mutación en PIK3CA

La mediana de edad de las pacientes con mutación en PIK3CA que participaron en el estudio era de 63 años (intervalo: 25-92). El 44,9% de ellas, tenían más de 65 y menos de 85 años. Participaron pacientes de raza blanca (66,3%), asiática (21,7%) y negra o afroamericana (1,2%).

Análisis principal

El estudio cumplió su objetivo principal en el análisis final de la SSP (fecha límite para la inclusión de datos: 12 de 2018) demostrando una mejoría estadísticamente significativa de la SSP según la evaluación del investigador en la cohorte con mutación en PIK3CA de pacientes que recibieron Piqray® más fulvestrant, en comparación con las que recibieron el placebo más fulvestrant (HR = 0,65; IC del 95%: 0,50-0,85; valor de $p = 0,00065$, prueba del orden logarítmico estratificada unilateral), con una reducción estimada del 35% en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte a favor del tratamiento con Piqray® más fulvestrant. La mediana de la SSP se prolongó en 5,3 meses, desde 5,7 meses (IC del 95%: 3,7; 7,4) en el grupo del placebo más fulvestrant hasta 11 meses (IC del 95%: 7,5; 14,5) en el grupo de Piqray® más fulvestrant.

Los resultados de SSP coincidieron con los de la evaluación realizada por un Comité de Evaluación Independiente (BIRC) desconocedor del tratamiento asignado en esa cohorte, que incluyó un subgrupo seleccionado al azar constituido por la mitad (50%) de las pacientes aleatorizadas (HR= 0,48; IC del 95%: [0,32- 0,71]).

Los resultados de SSP se resumen en la Tabla 10, la Figura 1 y la Figura 2.

Tabla 1 - Estudio C2301- Análisis principal de la eficacia – Resumen de los resultados basados en los criterios RECIST (PCA, cohorte con mutación en PIK3CA)

	Piqray® + fulvestrant (n = 169)	Placebo + fulvestrant (n = 172)	Hazard ratio (HR)	Valor de p^a
Mediana de supervivencia sin progresión (SSPa) (meses, IC del 95%)				
Evaluación radiológica por el investigador				
Cohorte con mutación en PIK3CA (N = 341)	11,0 (7,5; 14,5)	5,7 (3,7; 7,4)	0,65 (0,50; 0,85)	0,00065
Evaluación por parte del Comité de evaluación independiente desconocedor del tratamiento asignado*				
Cohorte con mutación en PIK3CA (N = 173)	11,1 (7,3; 16,8)	3,7 (2,1; 5,6)	0,48 (0,32; 0,71)	No procede

Fecha límite para la inclusión de datos: 12JUN2018

IC = intervalo de confianza; N = número de pacientes; N/P = no procede.

^a El valor de p se obtuvo con la prueba del orden logarítmico estratificada unilateral.

*Según un enfoque de auditoría de una muestra del 50% de los pacientes aleatorizados.

Figura 1 - Análisis principal de la eficacia del estudio C2301 - Gráfico de Kaplan-Meier de la SSP según la evaluación del investigador (PCA, cohorte con mutación en PIK3CA). Fecha límite para la inclusión de datos: 12 de junio de 2018.

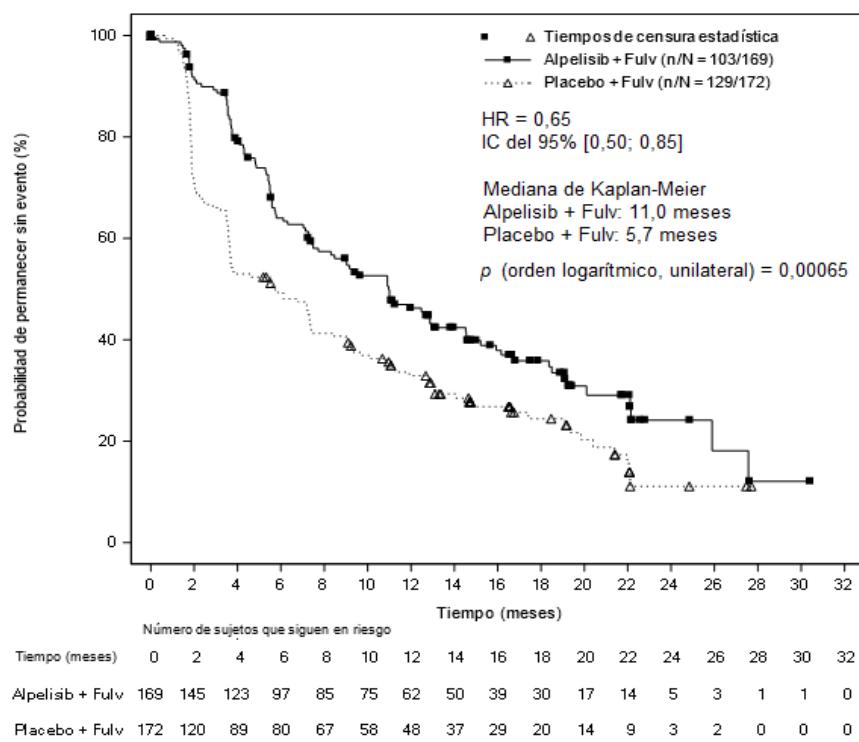
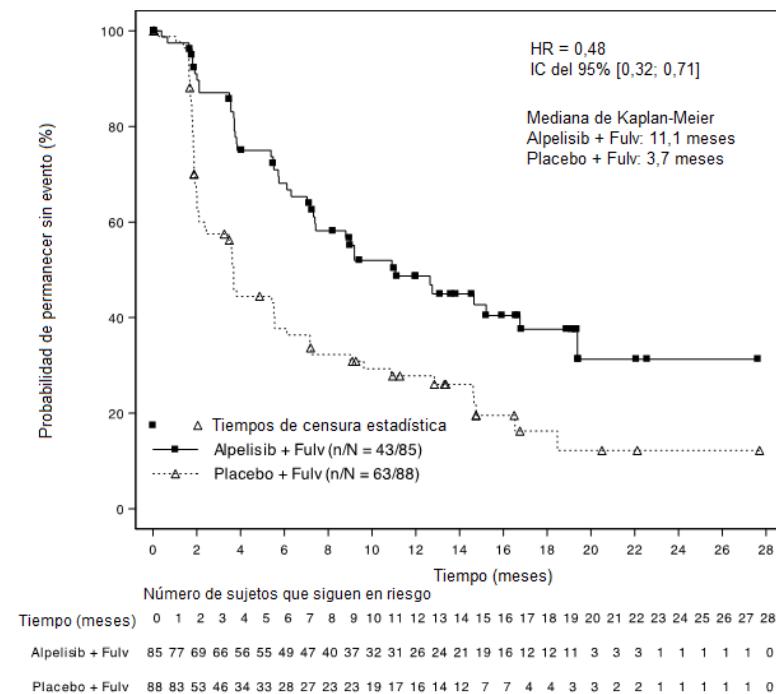


Figura 2 - Estudio C2301 - Gráfico de Kaplan-Meier de la SSP según la evaluación del BIRC (PCA, cohorte con mutación en PIK3CA). Fecha límite para la inclusión de datos: 12 de junio de 2018.

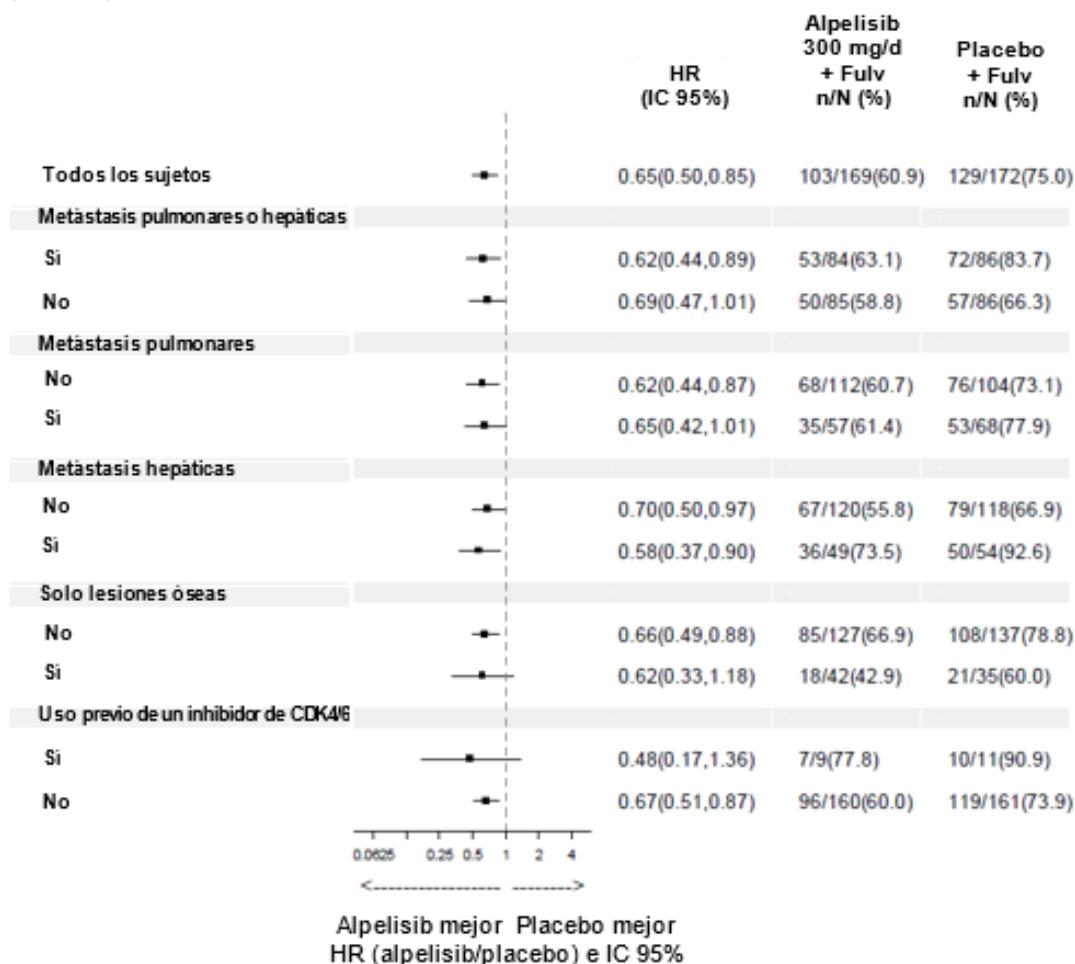


Los análisis de la SSP por subgrupos, realizados según los factores de aleatorización estratificada, pusieron de manifiesto un efecto terapéutico homogéneo y generalmente uniforme, a juzgar por la evaluación del investigador, en todos los subgrupos principales por características demográficas y factores pronósticos, con independencia del tratamiento anti- CDK4/6 previo y de la presencia o ausencia de metástasis pulmonares o hepáticas.

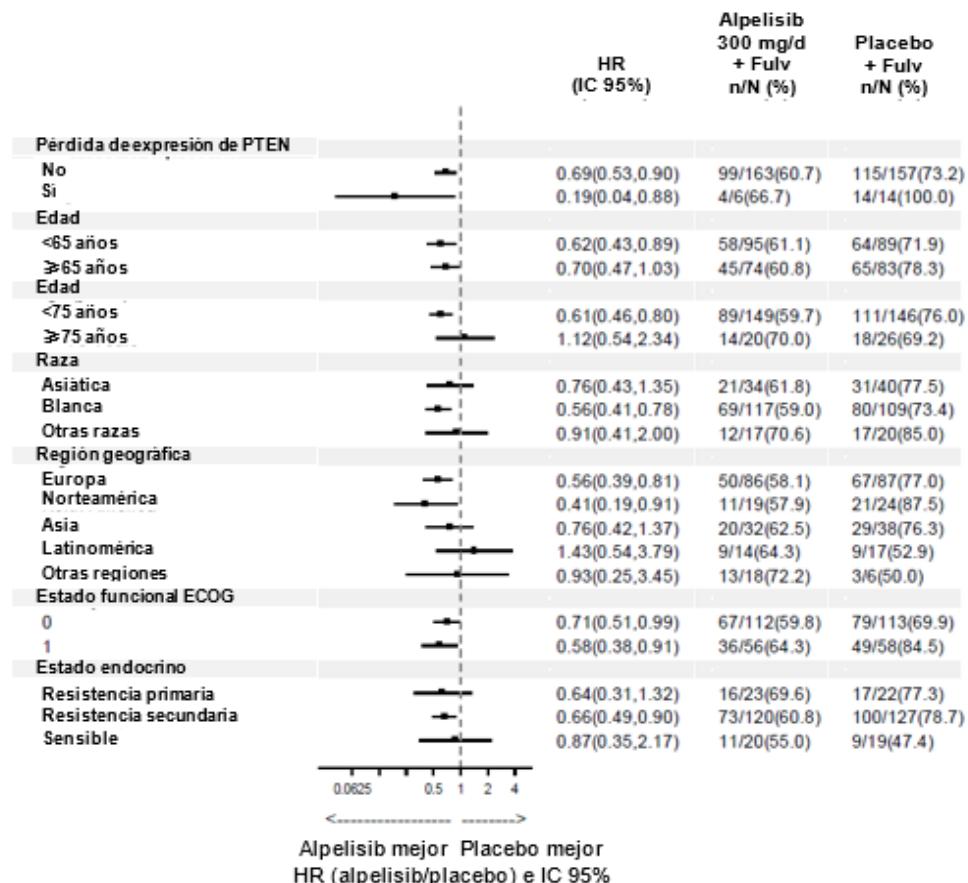
Pese al escaso número de pacientes, en el análisis del subgrupo con tratamiento anti-CDK4/6 previo, el HR (IC del 95%) para la SSP fue de 0,48 (0,17-1,36). En el subgrupo de pacientes con metástasis pulmonares o hepáticas, el HR (IC del 95%) fue de 0,62 (0,44-0,89). Para más información, ver las Figura 3 y Figura 4.

Figura 3 - Estudio C2301 - SSP según la evaluación del investigador en los principales subgrupos según características demográficas y factores pronósticos (PCA, cohorte con mutación en PIK3CA). Fecha límite para la inclusión de datos: 12 de junio de 2018.

(cuadro A)



(cuadro B)



(cuadro C)

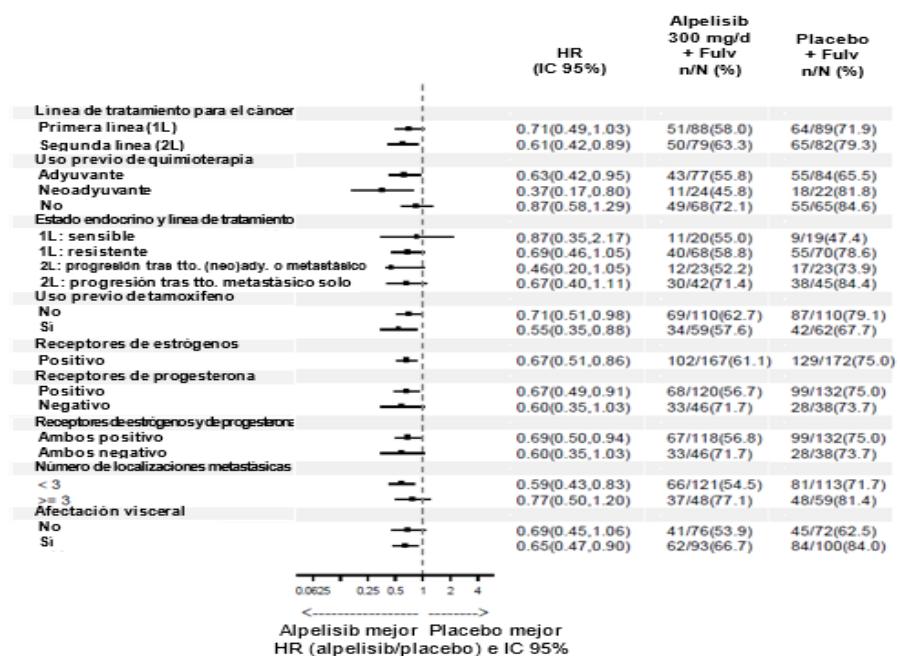
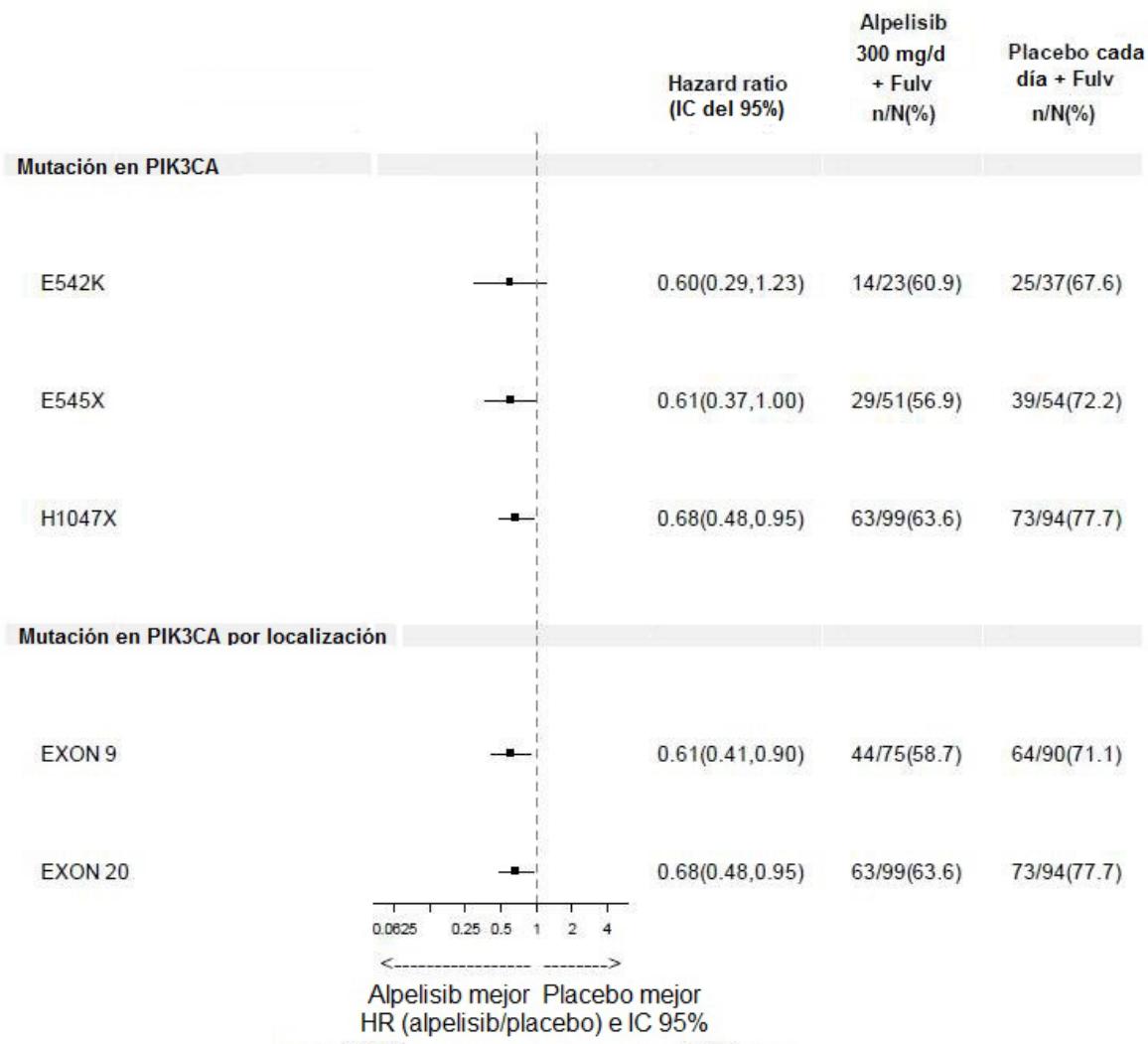


Figura 4 - Estudio C2301 - SSP según la evaluación del investigador por mutaciones en PIK3CA (PCA, cohorte con mutación en PIK3CA). Fecha límite para la inclusión de datos: 12 de junio de 2018.

(cuadro D)



La biterapia con Piqray® y fulvestrant se asoció a una marcada mejoría en la TRG y la TBC en comparación con el placebo más fulvestrant. Para más información, ver la Tabla 11.

Tabla 2 - Estudio C2301 - Tasa de respuesta global y tasa de beneficio clínico según la evaluación del investigador (PCA, cohorte con mutación en PIK3CA). Fecha límite para la inclusión de datos: 12 de junio de 2018.

Análisis	Piqray® + fulvestrant (%, IC del 95%)	Placebo + fulvestrant (%, IC del 95%)	Valor de <i>p</i> ^c
Población completa de análisis	N = 169	N = 172	
Tasa de respuesta global ^a	26,6 (20,1; 34,0)	12,8 (8,2; 18,7)	0,0006
Tasa de beneficio clínico ^b	61,5 (53,8; 68,9)	45,3 (37,8; 53,1)	0,002
Pacientes con tumor mensurable	N = 126	N = 136	
Tasa de respuesta global ^a	35,7 (27,4; 44,7)	16,2 (10,4; 23,5)	0,0002
Tasa de beneficio clínico ^b	57,1 (48,0; 65,9)	44,1 (35,6; 52,9)	0,02

^a TRG (tasa de respuesta global): proporción de pacientes con respuesta completa o respuesta parcial confirmadas.

^b TBC (tasa de beneficio clínico): proporción de pacientes con respuesta completa o respuesta parcial confirmadas, o cáncer estable, con respuesta incompleta o sin progresión durante al menos 24 semanas.

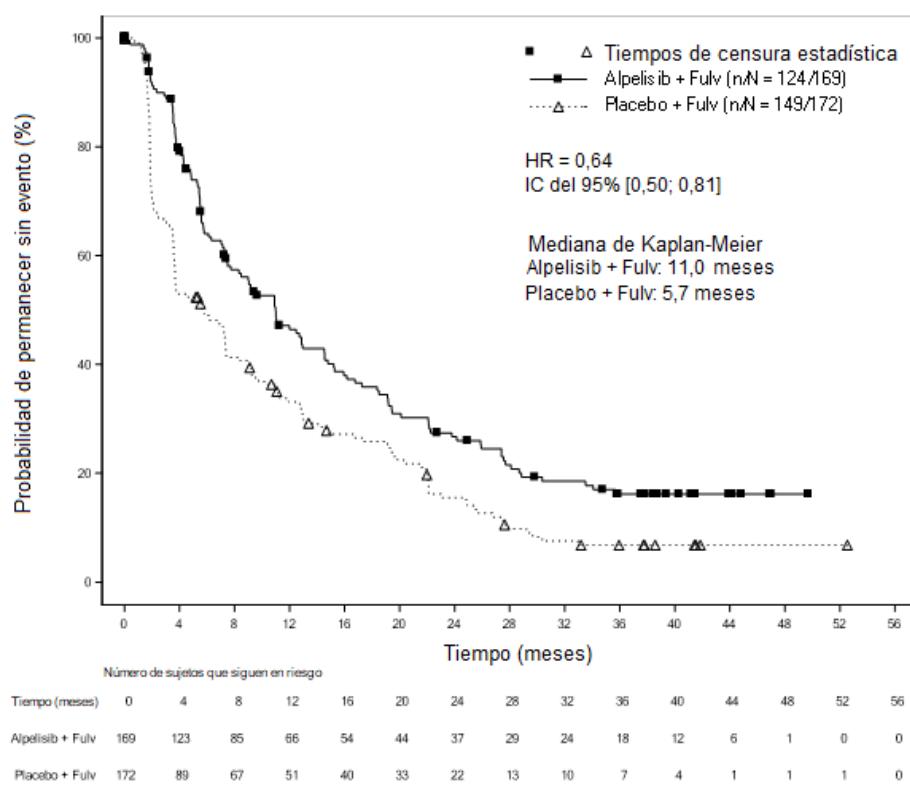
^c El valor de *p* se obtuvo con la prueba Cochran-Mantel-Haenszel.

Los resultados en cuanto a estado general de salud o calidad de vida obtenidos en el grupo de Piqray® más fulvestrant fueron similares a los del grupo del placebo más fulvestrant. El Tiempo transcurrido hasta el Deterioro (TD) del estado general de salud medido con el cuestionario QLQ-C30 sobre calidad de vida de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC) se definió como el tiempo transcurrido entre el inicio y la primera manifestación de empeoramiento ≥10 puntos del estado general de salud (puntuación de la escala de estado general de salud QLQ-C30 del EORTC), sin mejoría posterior por encima de ese límite durante el período de tratamiento, o la muerte por cualquier causa. La adición de Piqray® a fulvestrant no se asoció a diferencias importantes en cuanto al TD en la puntuación de la escala de estado general de salud QLQ-C30 del EORTC en comparación con la adición del placebo al fulvestrant (HR = 1,03; [IC del 95%: 0,72-1,48]).

Análisis final de la SG

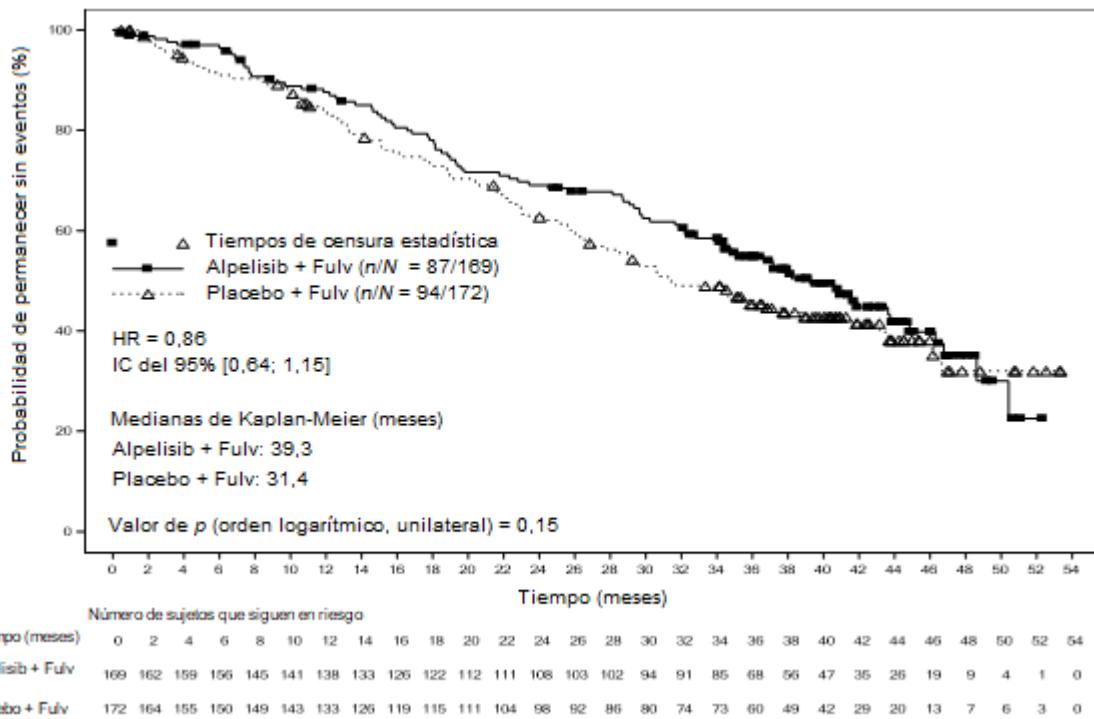
El análisis final de la SG se llevó a cabo con fecha límite para la inclusión de datos de 23 de abril de 2020, y la SSP se volvió a calcular utilizando esta fecha límite. La mediana del tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la fecha límite para la inclusión de datos fue de aproximadamente 42 meses, por lo que el beneficio en cuanto a la SSP se mantuvo y coincidió con los resultados del análisis final de la SSP. Se observó una reducción estimada del 36% del riesgo de progresión de la enfermedad o muerte a favor del tratamiento con Piqray® más fulvestrant (HR = 0,64; [IC del 95%: 0,50; 0,81]). Para más información, ver la Figura 5.

Figura 5 - Estudio C2301 - Gráfico de Kaplan-Meier de la SSP según la evaluación del investigador (PCA, cohorte con mutación en PIK3CA): actualización descriptiva con fecha límite para la inclusión de datos de 23 de abril de 2020



En el análisis final de la SG no se alcanzó el objetivo secundario clave del estudio. En la fecha límite para la inclusión de datos de 23 de abril de 2020 se habían notificado 87 (51,5%) muertes en el grupo de Piqray® más fulvestrant y 94 (54,7%) en el grupo del placebo más fulvestrant. El HR fue de 0,86 ([IC del 95%: 0,64; 1,15]; $p = 0,15$, unilateral) y no se superó el límite de eficacia de O'Brien-Fleming, correspondiente a un valor de $p \leq 0,0161$. La mediana de la SG presentó una prolongación clínicamente relevante de 7,9 meses, de 31,4 meses (IC del 95%: 26,8; 41,3) en el grupo del placebo más fulvestrant hasta 39,3 meses (IC del 95%: 34,1, 44,9) en el grupo de Piqray® más fulvestrant. Para más información, ver la Figura 6.

Figura 6 - Análisis secundario clave del estudio C2301 - Gráfico de Kaplan-Meier de la SG (PCA, cohorte con mutación en PIK3CA) con fecha límite para la inclusión de datos de 23 de abril de 2020



Los análisis de la SG por subgrupos, realizados según los factores de aleatorización estratificada, pusieron de manifiesto un efecto terapéutico homogéneo y generalmente consistente, a juzgar por la evaluación del investigador. Pese al escaso número de pacientes, en el análisis del subgrupo con tratamiento anti-CDK4/6 previo, la mediana de la SG en el grupo de Piqray® más fulvestrant fue de 29,8 meses (IC del 95%: 6,7; 38,2), en comparación con 12,9 meses (IC del 95%: 2,5; 34,6) en el grupo del placebo más fulvestrant. En el subgrupo de pacientes con metástasis pulmonares o hepáticas, la mediana de la SG en el grupo de Piqray® más fulvestrant fue de 37,2 meses (IC del 95%: 28,7; 43,6), en comparación con 22,8 meses (IC del 95%: 19; 26,8) en el grupo del placebo más fulvestrant.

Cohorte sin mutación en PIK3CA

No se cumplieron los criterios especificados de eficacia clínica para concluir que exista un beneficio terapéutico con Piqray® y fulvestrant con respecto a la SSP en los pacientes de la cohorte sin mutación en PIK3CA (HR = 0,85; IC del 95%: 0,58-1,25) (ver “POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN”).

BYLieve

Se realizó un estudio de fase II, multicéntrico, sin enmascaramiento, no comparativo y de tres cohortes de Piqray® más tratamiento endocrino (fulvestrant o letrozol) en pacientes a partir de 18 años de edad (mujeres pre- y posmenopáusicas, y varones) con cáncer de mama avanzado RH+ y HER2- (locorregional recidivante o metastásico) y presencia de mutaciones en PIK3CA en el tejido tumoral, no susceptible de tratamiento curativo, que presentó progresión en tratamientos previos o después de ellos.

Participaron en el estudio 380 pacientes con cáncer de mama avanzado RH+, HER2- y presencia de una mutación en PIK3CA en el tejido tumoral.

Los pacientes fueron asignados a la cohorte A (300 mg de alpelisib más 500 mg de fulvestrant; pacientes cuyo último tratamiento previo había sido con un inhibidor de CDK4/6 más algún inhibidor de la aromatasa), la cohorte B (300 mg de alpelisib más 2,5 mg de letrozol; sujetos cuyo último tratamiento previo había sido con un inhibidor de CDK4/6 más fulvestrant) o la cohorte C (300 mg de alpelisib más 500 mg de fulvestrant; pacientes que no habían respondido a un tratamiento previo con inhibidores de la aromatasa y que habían recibido quimioterapia sistémica o tratamiento endocrino como último tratamiento previo) en función del tratamiento previo más reciente que habían recibido. Se trató a los pacientes hasta que hubo signos de progresión del cáncer o de toxicidad intolerable o hasta 18 meses después de que el último sujeto recibiera el primer tratamiento. En este estudio no se permitió el cambio de tratamiento entre cohortes.

El objetivo principal del estudio fue determinar la proporción de pacientes que seguían vivos y sin progresión del cáncer a los 6 meses —según la evaluación del investigador local realizada por separado, conforme a los criterios RECIST v1.1, en las cohortes A y C (alpelisib y fulvestrant) y en la cohorte B (alpelisib y letrozol)— entre los pacientes con cáncer de mama avanzado y presencia de receptores hormonales (RH+), HER2- y presencia de una mutación en PIK3CA en el tejido tumoral, que presentó progresión en tratamientos previos o después de ellos.

El análisis del criterio de valoración principal debía realizarse en cada cohorte 6 meses después de que la última paciente hubiera iniciado el tratamiento o lo suspendiera de manera prematura.

Están disponibles los resultados de la cohorte A. 63 de 121 pacientes (52,1% [IC del 95%: 42,8; 61,2] seguían vivas y sin progresión del cáncer a los 6 meses. El estudio alcanzó su objetivo primario en la cohorte A (el límite inferior del IC del 95% fue >30%).

Uno de los criterios de valoración secundarios fue la SSP.

Según la evaluación del investigador, se observaron 72 eventos de SSP y la mediana de SSP fue de 7,3 meses (IC del 95%: 5,6; 8,3).

Datos de toxicidad preclínica

Alpelisib se evaluó en estudios de seguridad farmacológica, toxicidad tras dosis únicas y repetidas, genotoxicidad y fototoxicidad.

Seguridad farmacológica y toxicidad tras dosis repetidas

La mayoría de los efectos observados de alpelisib, se relacionaron con su actividad farmacológica como inhibidor específico de la p110α (subunidad catalítica α) en la vía de transducción de PI3K, como la influencia sobre la homeostasis de la glucosa que produce hiperglucemia y el riesgo de aumento de la presión arterial.

La médula ósea y el tejido linfoide, el páncreas y algunos órganos reproductores en ambos sexos fueron los principales órganos diana de los efectos adversos, que en general fueron reversibles tras suspender el tratamiento. No se observó ningún efecto de alpelisib sobre la función neuronal o pulmonar. En estudios exploratorios con ratas se encontró evidencia de cambios inflamatorios de la piel. No se observó corrosión cutánea con alpelisib.

Seguridad farmacológica cardiovascular

En una prueba in vitro para hERG (que evalúa in vitro la función del canal iónico hERG humano en células HEK293 que expresan heterólogamente hERG), se determinó una CI50 de 9,4 µM (4,2 µg/ml). No se observaron efectos electrofisiológicos en perros in vivo en varios estudios, con dosis únicas de hasta 180 mg/kg. Un estudio in vivo con el uso de telemetría en perros mostró elevación de la presión arterial a partir de una exposición inferior a la exposición en el ser humano con la dosis máxima recomendada de 300 mg/d.

Carcinogenia y mutagenia

Alpelisib no fue carcinogénico en un estudio de carcinogenicidad de 2 años realizado en ratas. Alpelisib no tuvo efecto mutágeno en un ensayo de retromutación en cinco cepas de *Salmonella*, ni fue clastógeno ni causó aneuploidía en micronúcleos de células humanas ni en pruebas para aberraciones cromosómicas *in vitro*. Además, se obtuvieron resultados negativos en un ensayo de micronúcleos *in vivo* en reticulocitos de la sangre periférica obtenidos en la semana 4 de un estudio de toxicidad de 13 semanas en la rata tras dosis repetidas de hasta 20 mg/kg/d, con niveles de exposición plasmática equivalentes a aproximadamente 1,7 veces la exposición que se alcanza en el ser humano con la máxima dosis recomendada de 300 mg/d según el ABC.

Fecundidad y Toxicidad para la función reproductora

Ver “Embarazo, lactancia, Mujeres y varones en edad fértil”.

En estudios de toxicidad con dosis repetidas de hasta 13 semanas de duración, se observaron efectos adversos en los órganos genitales de mujeres y varones, como atrofia vaginal y variaciones del ciclo estral en ratas (con dosis \geq 6 mg/kg/d, que proporcionan niveles de exposición plasmática inferiores a la exposición alcanzada en el ser humano con la máxima dosis recomendada de 300 mg/d, según el ABC), o atrofia prostática en perros (con la dosis de 15 mg/kg/d, que proporciona niveles de exposición plasmática unas 2,8 veces superiores a la exposición alcanzada en el ser humano con la máxima dosis recomendada de 300 mg/d, según el ABC) (ver “Embarazo, lactancia, mujeres y varones en edad fértil”). En general, los efectos observados fueron reversibles tras la interrupción del tratamiento.

En dos estudios de fertilidad, donde ratas macho fueron tratados por entre 12-14 semanas (apareados con hembras no tratadas) y hembras tratadas por 5 semanas (apareadas con machos no tratados), se observaron efectos similares sobre la fertilidad. En hembras a dosis de 20 mg/kg/día (aproximadamente 2,0 veces la exposición estimada (basado en el ABC) en humanos a la dosis recomendada de 300 mg), el aumento de las pérdidas antes y después de la implantación condujo a una reducción del número de sitios de implantación y de embriones vivos. El NOAEL (nivel sin efectos adversos observados) para la fertilidad femenina se determinó a 10 mg/kg/día (a niveles de exposición (basado en el ABC) iguales o inferiores a la dosis humana recomendada de 300 mg). En machos, a dosis \geq 10 mg/kg/día, se redujo el peso de las glándulas accesorias (vesículas seminales, próstata) y se correlacionó microscópicamente con atrofia y/o secreción reducida en próstata y vesículas seminales, respectivamente. Los parámetros de fertilidad masculina no se vieron afectados a dosis de hasta 20 mg/kg/día.

Los criterios de valoración toxicocinéticos no se incluyeron en ninguno de los dos estudios de fertilidad, ya que los parámetros toxicocinéticos de alpelisib en ratas se habían establecido suficientemente antes.

Fototoxicidad

Una prueba de fototoxicidad *in vitro* en la línea celular Balb/c 3T3 de fibroblastos de ratón no detectó ningún efecto fototóxico potencial importante de alpelisib.

Estudios en animales jóvenes

No se han realizado estudios en animales jóvenes.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con Piqrax® debe ser iniciado por un médico con experiencia en el uso de tratamientos antineoplásicos.

Población destinataria general

La selección de pacientes con cáncer de mama avanzado RH+ y HER2- para el tratamiento con Piqray® debe realizarse en función de la presencia de mutación en la PIK3CA en muestras tumorales o plasmáticas, determinada con una prueba validada. Si no se detecta mutación en la muestra de plasma, se analizará, si existe, una muestra de tejido tumoral.

En el estudio clínico de fase III no se constató un beneficio terapéutico en pacientes sin mutaciones en PIK3CA (ver “ESTUDIOS CLÍNICOS”).

La dosis recomendada de Piqray® es de 300 mg (dos comprimidos recubiertos de 150 mg) administrados por vía oral una vez al día sin interrupción. Piqray® debe tomarse inmediatamente después de una comida, aproximadamente a la misma hora todos los días (ver “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES” y “PRECAUCIONES”). La dosis diaria máxima recomendada de Piqray® es de 300 mg. Si se omite una dosis de Piqray®, esta puede tomarse lo antes posible tras la ingesta de alimentos, mientras no hayan transcurrido más de 9 horas desde el momento en que hubiera debido tomarse. Si hubieran transcurrido más de 9 horas, hay que omitir la dosis de ese día y tomar Piqray® al día siguiente en el horario habitual. Si la paciente vomita después de tomar la dosis de Piqray®, no deberá tomar una dosis adicional ese día, sino que reanudará el esquema posológico usual al día siguiente en el horario habitual.

La dosis recomendada de fulvestrant, cuando se administre con Piqray®, es de 500 mg por vía intramuscular los días 1, 15 y 29, y luego una vez al mes. Consulte la información completa para la prescripción de fulvestrant.

El tratamiento debe continuar mientras se observe un beneficio clínico o hasta la aparición de toxicidad inaceptable. Para mejorar la tolerabilidad podría ser necesario modificar la posología.

Modificaciones posológicas

La dosis diaria recomendada de Piqray® es de 300 mg. Si aparecen Reacciones Adversas (RA) severas o intolerables, es posible que haya que interrumpir temporalmente la administración, reducir la dosis o suspender definitivamente el tratamiento con Piqray®. Si fuera necesario reducir la dosis, en la Tabla 1 se resumen las directrices relativas a las modificaciones posológicas recomendadas ante la presencia de Reacciones Adversas (RA). Se recomiendan dos reducciones de la dosis como máximo. Luego de esto, el tratamiento con Piqray® se deberá suspender de forma definitiva. La reducción de la dosis debe basarse en la peor toxicidad precedente.

Tabla 3 - Directrices recomendadas para la reducción de la dosis ante la presencia de reacciones adversas a Piqray[®]¹

Nivel de dosis de Piqray®	Dosis y esquema de administración	Cantidad de comprimidos y concentración
Dosis inicial	300 mg/d, sin interrupción	2 comprimidos de 150 mg
Primera reducción de la dosis	250 mg/d, sin interrupción	1 comprimido de 200 mg y 1 comprimido de 50 mg
Segunda reducción de la dosis	200 mg/d, sin interrupción	1 comprimido de 200 mg

¹ En caso de pancreatitis se permite una sola reducción de la dosis.

En las Tablas 2, 3, 4 y 5 se resumen las recomendaciones relativas a la interrupción temporal de la administración, la reducción de la dosis o la suspensión definitiva del tratamiento con Piqray® frente a RA específicas. El plan de tratamiento con Piqray® en cada paciente se basará en el criterio clínico del médico responsable, quien deberá evaluar los riesgos y beneficios del tratamiento en cada caso específico y confirmar, si fuera necesario, los valores de los análisis bioquímicos.

Hiperglucemia

Se debe pensar en la posibilidad de interconsulta con un médico con experiencia en el tratamiento de la hiperglucemia y se deben recomendar cambios en el estilo de vida según las pautas locales (p. ej., de la *American Diabetes Association* [ADA]) brindando asesoramiento en materia de ejercicio y alimentación (p. ej., comidas pequeñas y frecuentes, pocos carbohidratos, mucha fibra, poca ingestión de alimentos procesados, tres comidas con una composición equilibrada de macronutrientes y dos refrigerios pequeños optativos en vez de una gran comida).

En pacientes con factores de riesgo de hiperglucemia es necesario vigilar más de cerca la glucosa en ayunas y según esté clínicamente indicado (ver “ADVERTENCIAS”).

Tabla 4 - Modificación de la dosis y procedimiento en caso de hiperglucemia¹

Glucosa en ayunas (GA) ¹	Recomendación
	Las modificaciones posológicas y el tratamiento deben basarse únicamente en los valores de glucosa en ayunas (plasmáticos o sanguíneos).
>LSN - 160 mg/dl o >LSN - 8,9 mmol/l	No es necesario ajustar la dosis de Piqray®. Iniciar o intensificar el tratamiento con antidiabéticos orales ² .
>160 a 250 mg/dl o >8,9 a 13,9 mmol/l	No es necesario ajustar la dosis de Piqray®. Iniciar o intensificar el tratamiento con antidiabéticos orales ² . Si la GA no disminuye a ≤160 mg/dl u 8,9 mmol/l en el plazo de 21 días con el tratamiento antidiabético oral que corresponda ^{2,3} , reducir la dosis de Piqray® en un nivel de dosis y seguir las recomendaciones específicas según el valor de la GA.
>250 a 500 mg/dl o >13,9 a 27,8 mmol/l	Interrumpir temporalmente la administración de Piqray®. Iniciar o intensificar el tratamiento con antidiabéticos orales ² y pensar en la posibilidad de administrar otros antidiabéticos (p. ej., insulina ³) durante 1 a 2 días hasta la resolución de la hiperglucemia, según esté clínicamente indicado. Administrar hidratación intravenosa y pensar en la posibilidad de administrar el tratamiento pertinente (p. ej., corrección del desequilibrio hidroelectrolítico, de la cetoacidosis o de la hiperosmolaridad). Si la GA disminuye a ≤160 mg/dl u 8,9 mmol/l en el plazo de 3 a 5 días con el tratamiento antidiabético que corresponda, reanudar la administración de Piqray® en el nivel de dosis inmediato inferior. Si la GA no disminuye a ≤160 mg/dl u 8,9 mmol/l en el plazo de 3 a 5 días con el tratamiento antidiabético que corresponda, se recomienda la interconsulta con un médico experto en el tratamiento de la hiperglucemia. Si la GA no disminuye a ≤160 mg/dl u 8,9 mmol/l en el plazo de 21 días con el tratamiento antidiabético que corresponda ^{2,3} , se debe suspender definitivamente el tratamiento con Piqray®.
>500 mg/dl o >27,8 mmol/l	Interrumpir temporalmente la administración de Piqray®. Iniciar o intensificar el tratamiento antidiabético que corresponda ^{2,3} (administrar hidratación intravenosa y pensar en la posibilidad de administrar el tratamiento pertinente [p. ej., corrección

Glucosa en ayunas (GA) ¹	Recomendación
	<p>del desequilibrio hidroelectrolítico, de la cetoacidosis o de la hiperosmolaridad]); reevaluar a las 24 horas y cuando esté clínicamente indicado.</p> <p>Si la GA disminuye a ≤ 500 mg/dl o $\leq 27,8$ mmol/l, seguir las recomendaciones específicas para el valor de GA de < 500 mg/dl.</p> <p>Si se confirma un valor de GA > 500 mg/dl o $> 27,8$ mmol/l, suspender definitivamente el tratamiento con Piqray®.</p>

¹ Los valores de glucosa en ayunas son una indicación del grado de hiperglucemia según la versión 4.03 de los CTCAE. CTCAE: Criterios Terminológicos Comunes para la Clasificación de Eventos Adversos.

² Deberá iniciarse la administración de los medicamentos antidiabéticos que correspondan, tales como metformina, inhibidores del SGLT2 o insulinosensibilizantes (como las tiazolidinadionas o los inhibidores de la dipeptidilpeptidasa-4) y se deberá revisar tanto su información para la prescripción para consultar las recomendaciones acerca de las dosis y los ajustes de la dosis, como las directrices locales para el tratamiento de la diabetes. En el estudio clínico de fase III se recomendó la administración de metformina con la siguiente orientación: Se debe iniciar la administración de metformina en dosis de 500 mg una vez al día. Segundo la tolerabilidad, dicha dosis se podrá aumentar a 500 mg dos veces al día y luego a 500 mg con el desayuno y 1000 mg con la cena, con un aumento adicional a 1000 mg dos veces al día si fuera necesario (ver “PRECAUCIONES”).

³ Como se recomendó en el estudio clínico de fase III, se puede usar insulina durante 1 a 2 días hasta la resolución de la hiperglucemia. Sin embargo, puede que esto no sea necesario en la mayoría de los casos de hiperglucemia causados por alpelisib, dada la corta vida media de alpelisib y la previsible normalización de la concentración de glucosa tras la interrupción de Piqray®.

Erupción

Al iniciar el tratamiento con Piqray® cabe la posibilidad de administrar antihistamínicos orales con fines profilácticos. La severidad de la erupción determinará si hay que interrumpir temporalmente la administración, reducir la dosis o suspender de forma definitiva el tratamiento con Piqray®, tal como se describe en la Tabla 3 (ver “REACCIONES ADVERSAS”).

Tabla 5 - Modificación de la dosis y manejo en caso de erupción¹

Grado ¹	Recomendación
Todos los grados	Siempre se debe pensar en la posibilidad de interconsulta con un dermatólogo.
Grado 1 (<10% de la superficie corporal [SC] con toxicidad cutánea activa)	No es necesario ajustar la dosis de Piqray®. Iniciar un tratamiento tópico con corticoesteroides. Pensar en la posibilidad de añadir un tratamiento antihistamínico oral para aliviar los síntomas. Si la erupción activa no mejora en el plazo de 28 días con el tratamiento que corresponda, agregar una dosis baja de corticoesteroides sistémicos.
Grado 2 (10% a 30% de la SC con toxicidad cutánea activa)	No es necesario ajustar la dosis de Piqray®. Iniciar o intensificar el tratamiento con corticoesteroides tópicos y antihistamínicos orales. Sopesar las ventajas de un tratamiento con dosis bajas de corticoesteroides sistémicos. Si la erupción mejora a grado ≤1 en el plazo de 10 días, puede suspenderse la administración de corticoesteroides sistémicos.
Grado 3 (p. ej., erupción severa que no responde al tratamiento médico). (>30% de la SC con toxicidad cutánea activa)	Interrumpir la administración de Piqray® hasta que la erupción mejore a grado ≤1. Iniciar o intensificar el tratamiento con corticoesteroides tópicos o sistémicos, y antihistamínicos. Una vez que la erupción mejore a grado ≤1, reanudar la administración de Piqray® en el nivel de dosis inmediato inferior.
Grado 4 (p. ej., dermatosis severas de tipo ampolloso, vesicante o exfoliativo). (cualquier % de SC asociado a sobreinfección extensa, con indicación de antibióticos intravenosos; consecuencias potencialmente mortales)	Suspender permanentemente la administración de Piqray®.

¹ Clasificación según la versión 5.0 de los CTCAE.

Tabla 6 - Modificación de la dosis y procedimiento en caso de diarrea o colitis¹

Grado ¹	Recomendación
Grado 1	No es necesario ajustar la dosis de Piqray®. Iniciar el tratamiento médico que corresponda y mantener a la paciente bajo observación según esté clínicamente indicado.
Grado 2	Interrumpir la administración de Piqray® hasta que haya una mejoría a grado ≤1, y luego reanudar la administración en el mismo nivel de dosis. Para grado recurrente ≥2, interrumpir la administración de Piqray® hasta que haya una mejoría a grado ≤1, y luego reanudar la administración en el nivel de dosis inmediato inferior. Iniciar o intensificar el tratamiento médico que corresponda y mantener a la paciente bajo observación según esté clínicamente indicado ² .
Grado 3	Interrumpir la administración de Piqray® hasta que haya una mejoría a grado ≤1, y luego reanudar la administración en el nivel de dosis inmediato inferior. Iniciar o intensificar el tratamiento médico que corresponda y mantener a la paciente bajo observación según esté clínicamente indicado ^{2,3} .
Grado 4	Suspender permanentemente la administración de Piqray® ³ .

¹ Clasificación según la versión 5.0 de los CTCAE.

² Para la colitis de grado 2 y 3, considere un tratamiento adicional, como esteroides.

³ Para diarrea de grado 3 y 4 el tratamiento de las pacientes también debe basarse en las normas asistenciales locales, por lo que respecta a la vigilancia del equilibrio hidroelectrolítico, la administración de medicamentos antieméticos y antidiarreicos y/o rehidratación y la administración de suplementos electrolíticos, según esté indicado desde el punto de vista clínico.

Otras reacciones adversas

Tabla 7 - Modificación de la dosis y procedimiento en caso de otras reacciones adversas (excepto hiperglucemia, erupción y diarrea o colitis)¹

Grado ¹	Recomendación
Grado 1 o 2	No es necesario ajustar la dosis de Piqray®. Iniciar el tratamiento médico que corresponda y mantener a la paciente bajo observación según esté clínicamente indicado ^{2,3} .
Grado 3	Interrumpir la administración de Piqray® hasta que haya una mejoría a grado ≤1, y luego reanudar la administración en el nivel de dosis inmediato inferior ² .
Grado 4	Suspender permanentemente la administración de Piqray®.

¹ Clasificación según la versión 5.0 de los CTCAE.

² Para pancreatitis de grado 2 y 3, interrumpir la administración de Piqray® hasta que haya una mejoría a grado ≤1 y reanudar la administración en el nivel de dosis inmediato inferior. Se permite solamente una reducción de la dosis. Si la toxicidad reaparece, suspender de forma definitiva el tratamiento con Piqray®.

³ Para la elevación de la bilirrubina total de grado 2, interrumpir la administración de Piqray® hasta que haya una mejoría a grado ≤1 y reanudar la administración con la misma dosis si se observa una mejoría en ≤14 días, o bien reanudar la administración en el nivel de dosis inmediato inferior si hay una mejoría en >14 días.

Consulte la información completa para la prescripción de fulvestrant, donde podrá encontrar directrices para modificar la dosis en caso de toxicidad y otros datos de interés sobre la seguridad del producto.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

Según el análisis farmacocinético poblacional, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada (ver “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES”). Se recomienda precaución en pacientes con disfunción renal severa, dada la falta de experiencia de uso de Piqray® en esta población (ver “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES”).

Pacientes con insuficiencia hepática

Según los resultados de un estudio de disfunción hepática en sujetos no oncológicos con disfunción hepática, no es preciso ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática leve, moderada o severa (clase A, B o C de Child-Pugh, respectivamente) (ver “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES”).

Consulte la información completa para la prescripción de fulvestrant para modificar la dosis en caso de disfunción hepática.

Pacientes menores de 18 años

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Piqray® en pacientes pediátricos.

Pacientes mayores de 65 años

No es preciso ajustar la posología en pacientes mayores de 65 años (ver “ESTUDIOS CLÍNICOS”).

Modo de administración

Los comprimidos de Piqray® deben ingerirse enteros (sin masticar, triturar ni partir antes de su ingestión). Los comprimidos rotos, agrietados o alterados de algún otro modo no deben ingerirse.

CONTRAINDICACIONES

Piqray® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

ADVERTENCIAS

Hipersensibilidad (incluye reacción anafiláctica)

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves (reacción anafiláctica y shock anafiláctico entre ellas), con síntomas como disnea, rubefacción, erupción, fiebre o taquicardia, entre otros, en pacientes que recibieron tratamiento con Piqray® en los estudios clínicos. Se han notificado casos de angioedema en la fase de poscomercialización en pacientes tratados con Piqray®. (ver “REACCIONES ADVERSAS”). Piqray® se debe suspender de forma definitiva y no debe volver a utilizarse en pacientes que presenten reacciones de hipersensibilidad graves. Se debe iniciar sin demora un tratamiento adecuado.

Reacciones cutáneas severas

Se notificaron casos de reacciones cutáneas severas en pacientes que recibieron tratamiento con Piqray®. En el estudio de fase III, se notificó síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y Eritema Multiforme (EM) en 1 (0,4%) y 3 (1,1%) pacientes, respectivamente. Se ha notificado reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés) posteriores a la comercialización (ver “REACCIONES ADVERSAS”).

No debe iniciarse un tratamiento con Piqray® en pacientes con antecedentes de reacciones cutáneas severas.

Se debe informar a las pacientes sobre los signos y síntomas de las reacciones cutáneas severas (p. ej: pródromo de fiebre, síntomas de tipo gripal, lesiones mucosas o erupción cutánea progresiva). Si se presentan signos o síntomas de reacciones cutáneas severas, se debe interrumpir la administración de Piqray® hasta que se haya determinado la causa de la reacción. Se recomienda la interconsulta con un dermatólogo. Si se confirma el diagnóstico de una reacción cutánea severa, la administración de Piqray® debe suspenderse de forma definitiva. No se debe volver a usar Piqray® en pacientes que hayan presentado reacciones cutáneas severas con anterioridad. Si no se confirma el diagnóstico de una reacción cutánea severa podría ser necesario interrumpir la administración, reducir la dosis o suspender definitivamente el tratamiento con Piqray®, según se describe en la Tabla 3 - Modificación de la dosis y manejo en caso de erupción (ver “POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN”).

Hiperglucemia

Se ha observado hiperglucemia severa, en algunos casos asociada a síndrome hiperglucémico hiperosmolar no cetósico (SHHNC) o cetoacidosis, en pacientes tratadas con Piqray®. Se han notificado algunos casos de cetoacidosis con desenlace mortal desde la comercialización.

Se notificó hiperglucemia en el 66,2% de las pacientes tratadas con Piqray® en el estudio clínico de fase III. Se notificó hiperglucemia de grado 2 (GPA>160-250 mg/dl), 3 (GPA >250-500 mg/dl) o 4 (GPA >500 mg/dl) en el 16,2%, 33,8% y 3,9% de las pacientes, respectivamente, en el estudio clínico de fase III.

En el estudio clínico de fase III, hubo que intensificar la medicación antidiabética durante el tratamiento con Piqray® en las pacientes con antecedentes de diabetes mellitus; por consiguiente, estas pacientes requieren monitorización y es posible que sea necesario intensificar el tratamiento antidiabético. Las pacientes con control deficiente de la glucosa podrían ser más propensas a presentar hiperglucemia severa y complicaciones relacionadas. Las pacientes con factores de riesgo de hiperglucemia, como obesidad ($IMC \geq 30$), GPA elevada, valores de HbA1c en el límite superior de la normalidad o por encima de este, o una edad ≥ 75 tienen un riesgo más alto de presentar hiperglucemia severa. El programa de vigilancia de la glucosa en ayunas se presenta en la Tabla 6.

Se debe informar a las pacientes sobre los signos y síntomas de la hiperglucemia (p. ej: sed excesiva, aumento de la frecuencia miccional o de la cantidad de orina, aumento del apetito acompañado de pérdida de peso).

Tabla 8 - Programa de control de glucosa en ayunas

	Programa recomendado para la vigilancia de la concentración de glucosa en ayunas y de HbA1c en pacientes tratadas con Piqray®	Programa recomendado para la vigilancia de la concentración de glucosa en ayunas y de HbA1c en pacientes tratadas con Piqray® que presentan diabetes, prediabetes, IMC ≥ 30 o edad ≥ 75 años
En el momento de la selección: antes de iniciar el tratamiento con Piqray®	Analizar la glucosa plasmática en ayunas (GPA) y la HbA1c, y optimizar la concentración de glucosa en sangre de la paciente.	
Tras iniciar el tratamiento con Piqray®	El profesional sanitario o la propia paciente deberán vigilar la glucosa en ayunas al menos una vez a la semana durante las 2 primeras semanas y, después, cada 4 semanas, y según esté clínicamente indicado, siguiendo las instrucciones de un profesional sanitario*.	El profesional sanitario o la propia paciente deberán vigilar la glucosa en ayunas con más frecuencia durante las primeras semanas de tratamiento. Tras este período, se deberá seguir vigilando la glucosa en ayunas cuando sea necesario a fin de controlar la hiperglucemia siguiendo las instrucciones de un profesional sanitario*.
Si la paciente presenta hiperglucemia tras iniciar el tratamiento con Piqray®	La HbA1c debe medirse cada 3 meses según esté clínicamente indicado. Se vigilará la glucosa en ayunas periódicamente siguiendo las normas asistenciales locales y por lo menos hasta que la concentración de glucosa en ayunas descienda a valores normales.	Durante el tratamiento con antidiabéticos, la glucosa en ayunas deberá seguir vigilándose por lo menos una vez a la semana durante 8 semanas, para a continuación hacerlo una vez cada dos semanas, y vigilar la concentración de glucosa en ayunas según las instrucciones de un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de la hiperglucemia.

* Los análisis de glucosa deberán hacerse según lo que el médico considere clínicamente indicado.

Los pacientes con hiperglucemia, 166/191 (86,9%) recibieron medicamentos antidiabéticos y 145/191 (75,9%) comunicaron el uso de metformina en monoterapia o combinada con otros antidiabéticos. La dosis máxima de metformina recomendada en el estudio clínico de fase III fue de 2000 mg/d.

En pacientes con hiperglucemia de grado 2 ($\text{GPA} > 160 \text{ mg/dl}$) o superior, la mediana del tiempo transcurrido hasta la mejoría del primer evento en por lo menos un grado fue de 8 días (IC del 95%: 8-10 días). En todas las pacientes con GPA elevada que continuaron el tratamiento con fulvestrant después de suspender definitivamente la administración de Piqray®, la GPA volvió a sus valores iniciales (normales).

La severidad de la hiperglucemia determinará si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o suspender de forma definitiva el tratamiento con Piqray®, tal como se describe en la Tabla 2 (ver “**POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN**”).

Neumonitis

Se han notificado casos de neumonitis, entre ellos casos graves de neumonitis o enfermedad pulmonar intersticial aguda, en pacientes tratadas con Piqray® durante los estudios clínicos. Debe recomendarse a las pacientes que comuniquen enseguida cualquier síntoma respiratorio nuevo o que empeore. En las pacientes con síntomas respiratorios nuevos o que empeoran, o en las que se sospecha la presencia de neumonitis, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Piqray® y realizar una evaluación en busca de neumonitis. Se debe contemplar el diagnóstico de neumonitis no infecciosa en las pacientes que presenten signos y síntomas respiratorios no específicos tales como hipoxia, tos, disnea o infiltrados intersticiales en los estudios radiológicos, y en las que se hayan excluido causas infecciosas, neoplásicas y de otro tipo mediante métodos diagnósticos adecuados. La administración de Piqray® se debe suspender de forma definitiva en todas las pacientes con neumonitis confirmada.

Diarrea o Colitis

Durante el tratamiento con Piqray® se notificaron casos de diarrea severa con consecuencias clínicas como deshidratación y lesión renal aguda (ver la Tabla 7). En el estudio clínico de fase III, se notificó diarrea de grado 2 en un 20,4% de las pacientes y de grado 3 en un 7,4% de las pacientes. No se notificaron casos de diarrea de grado 4. En las pacientes que presentaron diarrea de grado 2 o 3, la mediana del tiempo transcurrido hasta la manifestación del evento fue de 54 días (intervalo: 1-1731 días).

Desde la comercialización del producto se han notificado casos de colitis en pacientes tratadas con Piqray® (ver “**REACCIONES ADVERSAS**”).

En el estudio clínico de fase III, un 6,3% de las pacientes requirió una reducción de la dosis de Piqray® y un 2,8% tuvo que suspender definitivamente el tratamiento debido a la diarrea.

Se deberá vigilar a las pacientes por si presentan diarrea o síntomas de colitis, como dolor abdominal y mucus o sangre en las heces. La severidad de la diarrea o de la colitis determinará si hay que interrumpir temporalmente la administración, reducir la dosis o suspender de forma definitiva el tratamiento con Piqray®, tal como se describe en la Tabla 4 (ver **POSOLOGÍA**).

Debe pedirse a las pacientes que se pongan en contacto con su profesional sanitario si presentan diarrea o síntomas adicionales de colitis con el tratamiento con Piqray®. El tratamiento de las pacientes debe basarse en las normas asistenciales locales de atención médica, por lo que respecta a la vigilancia del equilibrio hidroelectrolítico, la administración de medicamentos antieméticos y antidiarreicos y/o rehidratación y la administración de suplementos electrolíticos, según esté indicado desde el punto de vista clínico. En los casos de colitis, puede utilizarse un tratamiento adicional, como esteroides, si el médico lo considera clínicamente indicado.

PRECAUCIONES

Interacciones

Alpelisib se elimina principalmente por hidrólisis extrahepática, mediada por varias enzimas (esterasas, amidasas, colinesterasa), y, en menor grado, metabolismo mediado por CYP3A4 (hidroxilación). La contribución de la exportación hepatobiliar o la secreción intestinal a través de la proteína de resistencia farmacológica en el cáncer de mama (BCRP) en humanos se considera baja.

Medicamentos que pueden aumentar la concentración plasmática de alpelisib

Inhibidores de la BCRP

Alpelisib es un sustrato sensible de la BCRP *in vitro*, un transportador que se expresa principalmente en el hígado, en el intestino y en la barrera hematoencefálica. La absorción de alpelisib no se verá afectada por la inhibición de la BCRP debido a la saturación del transportador en el intestino. Sin embargo, debido a que la BCRP participa en la secreción hepatobiliar y la secreción intestinal de alpelisib, se recomienda actuar con precaución cuando se administre Piqray® junto con un inhibidor de la BCRP (p. ej: eltrombopag, lapatinib, pantoprazol), ya que la inhibición de la BCRP en el hígado y el intestino, después de la absorción, puede provocar un aumento de la exposición sistémica a Piqray®.

Medicamentos que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de alpelisib

Inductores CYP3A4

La administración de 600 mg una vez al día de rifampicina, un inductor potente del CYP3A4, durante 7 días, antes de la coadministración con una dosis oral única de 300 mg de alpelisib el día 8, redujo la Cmáx de alpelisib en un 38% y el ABC en un 57% en adultos sanos (N = 25). La administración de 600 mg de rifampicina una vez al día durante 15 días, coadministrada con 300 mg diarios de alpelisib a partir del día 8 al día 15, disminuyó la Cmax de alpelisib en estado estacionario en un 59% y el ABC en un 74%.

La coadministración con un inductor potente de CYP3A4 reduce el área bajo la curva (ABC) de alpelisib (ver “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES”), lo que puede reducir la eficacia de alpelisib. Debe evitarse la coadministración de alpelisib con inductores potentes del CYP3A4 (p. Ej., Apalutamida, carbamazepina, enzalutamida, mitotano, fenitoína, rifampicina, hierba de San Juan) y la selección de un medicamento concomitante alternativo, con un potencial mínimo o nulo para inducir el CYP3A4, debe tenerse en cuenta (ver “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES”).

Medicamentos cuya concentración plasmática puede ser alterada por alpelisib

Sustratos de la CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2B6

No es necesario ajustar la dosis cuando se administra Piqray® junto con sustratos de la CYP3A4 (p. ej: everolimus, midazolam), sustratos de la CYP2C8 (p. ej: repaglinida), sustratos de la CYP2C9 (p. ej: warfarina), sustratos de la CYP2C19 (p. ej: omeprazol) y sustratos de la CYP2B6 (p. ej: bupropión, efavirenz) (ver “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES”)

Interacciones del fármaco con alimentos

En sujetos sanos, la administración conjunta de alpelisib con alimentos aumentó el ABC de alpelisib en un 77% (ver “POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN” y “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES”).

Por consiguiente, Piqray® debe tomarse inmediatamente después de una comida, aproximadamente a la misma hora todos los días (ver “**POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN**”).

Anticonceptivos hormonales

No se sabe en la actualidad si alpelisib puede menoscabar la eficacia de los anticonceptivos hormonales de acción sistémica.

Embarazo, lactancia, mujeres y varones en edad fértil

Embarazo

Resumen de los riesgos

Según los datos de estudios en animales y dado su mecanismo de acción, Piqray® puede causar daños al feto si se administra durante el embarazo.

No se han realizado estudios comparativos adecuados en mujeres embarazadas. Los estudios de desarrollo embrionariofetal en ratas y conejas han demostrado que la administración oral de alpelisib durante la organogénesis induce embriotoxicidad, fetotoxicidad y teratogenia. En ratas y conejas, después de la exposición prenatal a alpelisib, se observó mayor incidencia de pérdidas posimplantatorias, disminución del peso fetal y mayor incidencia de anomalías fetales incluso con dosis (ver “**Datos en animales**”) que producían una exposición inferior a la que se alcanza en el ser humano con la dosis máxima recomendada de 300 mg.

Piqray® no debe utilizarse durante el embarazo, a menos que los beneficios para la madre justifiquen los riesgos para el feto. Si Piqray® se utiliza durante el embarazo, se debe informar a la paciente del posible riesgo para el feto.

Datos en animales

En los estudios de desarrollo embrionariofetal en ratas y conejas, se administraron a hembras preñadas dosis orales de alpelisib de hasta 30 mg/kg/d durante el período de la organogénesis. En las ratas, la administración oral de alpelisib se asoció a pérdida o estancamiento del peso materno, bajo consumo de alimentos y muerte embrionaria con la dosis de 30 mg/kg/d, que produce aproximadamente una exposición (ABC) 3,2 veces mayor que la que se alcanza en el ser humano con la dosis máxima recomendada de 300 mg. Se observó menor aumento de peso en las progenitoras, mayor incidencia de ventrículos encefálicos dilatados en los fetos, disminución del peso fetal, disminución de la osificación ósea y aumento de los casos de malformaciones esqueléticas con la dosis de 10 mg/kg/d, que produce una exposición unas 0,9 veces menor que la alcanzada en el ser humano con la máxima dosis recomendada.

En las conejas, se observó pérdida de peso de las progenitoras con reducción de la ingestión de alimentos con dosis ≥ 25 mg/kg/d. Con 15 mg/kg/d, se observó una leve reducción temporal del peso. Con dosis ≥ 15 mg/kg/d, se observó un aumento de las muertes y de las malformaciones embrionariofetales, sobre todo en la cola y la cabeza, relacionadas con las concentraciones elevadas de la glucosa sérica en las progenitoras. Con 25 mg/kg/d, se observó una reducción de la media del peso fetal. La dosis de 15 mg/kg/d en las conejas produce una exposición aproximadamente 5,5 veces (según el ABC) mayor que la alcanzada con la máxima dosis recomendada en el ser humano.

En ratas y conejas, no se observaron efectos fetales con la dosis de 3 mg/kg/d, que se consideró la Dosis Máxima que No Produce Toxicidad (NOAEL) para anomalías fetales. La exposición sistémica (ABC) materna con la NOAEL equivalió a 0,12 (ratas) o 0,86 (conejas) veces la exposición alcanzada en el ser humano con la máxima dosis recomendada de 300 mg.

Lactancia

Resumen de los riesgos

Se desconoce si alpelisib pasa a la leche materna humana o animal después de la administración de Piqray®. No hay datos acerca de los efectos de alpelisib sobre el bebé lactante ni sobre la producción de leche.

Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en el bebé lactante que podría provocar el Piqray®, se recomienda que las mujeres no amamanten durante el tratamiento ni hasta por lo menos 4 días después de la última dosis de Piqray®.

Mujeres y varones en edad fértil

Prueba del embarazo

En las mujeres con capacidad de procrear es necesario verificar que no estén embarazadas antes de comenzar el tratamiento con Piqray®.

Anticoncepción

Debe advertirse a las mujeres con capacidad de procrear que tanto los estudios en animales como el mecanismo de acción farmacológica indican que alpelisib puede ser nocivo para el feto en desarrollo. Las mujeres sexualmente activas con capacidad de procrear deben usar anticonceptivos eficaces (con tasas de embarazo inferiores al 1%) mientras reciban tratamiento con Piqray® y hasta por lo menos 4 días después de haber finalizado el tratamiento con alpelisib. No se sabe en la actualidad si alpelisib puede menoscabar la eficacia de los anticonceptivos hormonales de acción sistémica.

Los pacientes varones con parejas sexuales que estén embarazadas, posiblemente embarazadas o que podrían quedar embarazadas deben utilizar preservativos durante las relaciones sexuales mientras tomen Piqray® y hasta por lo menos 4 días después de haber finalizado el tratamiento con Piqray®.

Fecundidad

No hay datos clínicos sobre el efecto de Piqray® en la fecundidad. Los estudios de toxicidad en animales tras la administración de dosis repetidas indican que Piqray® podría reducir la fecundidad en machos y hembras con capacidad reproductiva. En estudios de fertilidad realizados en ratas macho y hembra, se observaron efectos similares (ver “ESTUDIOS CLÍNICOS”).

REACCIONES ADVERSAS

Datos de seguridad del estudio SOLAR-1:

Resumen del perfil de seguridad

La evaluación general de la seguridad de Piqray® se basa en los datos de 572 pacientes del estudio clínico de fase III (571 mujeres posmenopáusicas, más 1 varón) que fueron aleatorizadas en proporción 1:1 para recibir Piqray® más fulvestrant o un placebo más fulvestrant; 284 pacientes recibieron Piqray® en la dosis inicial recomendada de 300 mg en combinación con fulvestrant, según el esquema terapéutico propuesto.

La mediana de duración de la exposición a Piqray® más fulvestrant fue de 8,2 meses, y en el 59,2% de las pacientes la exposición duró >6 meses.

La dosis de Piqray® se redujo debido a eventos adversos (EA), con independencia de su causalidad, en el 59,5% de las pacientes que recibieron Piqray® más fulvestrant y en el 5,2% de las tratadas con placebo más fulvestrant. Se notificaron suspensiones definitivas del tratamiento debido a EA en el 26,1% de las pacientes que recibieron Piqray® más fulvestrant y en el 5,6% de las tratadas con placebo y/o fulvestrant. Los EA más frecuentes que obligaron a suspender el tratamiento con Piqray® y/o con fulvestrant fueron: hiperglucemia (6,3%), erupción (3,2%), diarrea (2,8%) y fatiga (2,1%).

Durante el tratamiento se notificó la muerte, con independencia de su causalidad, de 9 pacientes (3,2%) tratadas con Piqray® más fulvestrant, y de 12 pacientes (4,2%) que recibieron el placebo más fulvestrant. En las pacientes tratadas con Piqray® más fulvestrant, la causa de muerte más frecuente fue la progresión del cáncer (7 pacientes [2,5%]); las otras causas fueron paro cardiorrespiratorio (1 paciente) y segundo cáncer primario (1 paciente), ninguna de las cuales guardaba relación con Piqray®.

Las Reacciones Adversas (RA) más frecuentes en las pacientes tratadas con Piqray® más fulvestrant (notificadas con una frecuencia >20% en ese grupo y superior a la observada con el placebo más fulvestrant) fueron hiperglucemia, diarrea, erupción, náuseas, fatiga y astenia, apetito disminuido, estomatitis, vómitos, peso disminuido y alopecia.

Las RA de grado 3 o 4 más frecuentes (notificadas con una frecuencia >2% en el grupo de Piqray® más fulvestrant y superior a la observada con el placebo más fulvestrant) fueron hiperglucemia, erupción y erupción maculopapular, diarrea, peso disminuido, fatiga, anemia, hipertensión arterial, lipasa elevada, hipopotasemia, γ-glutamiltransferasa elevada, alanina-aminotransferasa elevada, linfopenia, náuseas, osteonecrosis de mandíbula, estomatitis, inflamación de mucosa y lesión renal aguda.

Datos de seguridad del estudio BYLieve:

Se realizó una evaluación adicional de la seguridad en el estudio de fase II, multicéntrico, sin enmascaramiento, no comparativo y de tres cohortes con alpelisib más tratamiento endocrino (fulvestrant o letrozol) en pacientes (mujeres pre- y posmenopáusicas, y varones) con cáncer de mama avanzado RH+ y HER2- y presencia de mutación (o mutaciones) en PIK3CA en el tejido tumoral, quienes presentaron progresión en tratamientos previos o después de ellos.

En el grupo de alpelisib más fulvestrant (127 pacientes), las reacciones adversas notificadas en ≥20% de los pacientes fueron diarrea (59,8%), hiperglucemia (58,3%), náuseas (45,7%), fatiga (29,1%), apetito disminuido (28,3%), erupción (28,3%) [y también erupción maculopapular (14,2%)], estomatitis (26,8%) y vómitos (23,6%). Las reacciones adversas de grado 3 o 4 registradas en ≥5% de los sujetos fueron hiperglucemia (28,3%), erupción (9,4%), erupción maculopapular (9,4%) y diarrea (5,5%).

Los EA observados en este estudio corresponden al perfil toxicológico conocido de Piqray® en combinación con fulvestrant. No hubo señales de toxicidad nuevas.

Resumen tabulado de las reacciones adversas en los ensayos clínicos

Las RA observadas en el estudio clínico de fase III (Tabla 7) se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las RA se clasifican por orden decreciente de frecuencia. En cada grupo de frecuencia, las RA se especifican por orden decreciente de gravedad. Además, para cada RA se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100, < 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000, < 1/100$); rara ($\geq 1/10000, < 1/1000$); muy rara ($< 1/10000$).

Tabla 9 - Reacciones adversas observadas en el estudio clínico de fase III

	Piqray® + Fulvestrant N= 284 n (%) Todos los grados	Placebo + Fulvestrant N= 287 n (%) Todos los grados	Piqray® + Fulvestrant N= 284 n (%) Grado 3 o 4	Placebo + Fulvestrant N=287 n (%) Grado 3 o 4	Categoría de frecuencia para Piqray® + fulvestrant Todos los grados
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					
Anemia	37 (13,0)	21 (7,3)	15 (5,3)	4 (1,4)	Muy frecuente
Linfopenia	16 (5,6)	5 (1,7)	9 (3,2)	3 (1,0)	Frecuente
Trombocitopenia	7 (2,5)	5 (1,7)	2 (0,7)	2 (0,7)	Frecuente
Trastornos oculares					
Visión borrosa	15 (5,3)	2 (0,7)	1 (0,4)	0	Frecuente
Ojo seco	10 (3,5)	1 (0,3)	0	0	Frecuente
Trastornos gastrointestinales					
Diarrea	170 (59,9)	48 (16,7)	21 (7,4)	1 (0,3)	Muy frecuente
Náuseas	133 (46,8)	65 (22,6)	8 (2,8)	1 (0,3)	Muy frecuente
Estomatitis ¹	87 (30,6)	20 (7,0)	7 (2,5)	0	Muy frecuente
Vómitos	84 (29,6)	29 (10,1)	2 (0,7)	1 (0,3)	Muy frecuente
Dolor abdominal	53 (18,7)	34 (11,8)	4 (1,4)	4 (1,4)	Muy frecuente
Dispepsia	33 (11,6)	17 (5,9)	0	0	Muy frecuente
Dolor dental	13 (4,6)	7 (2,4)	1 (0,4)	0	Frecuente
Gingivitis	11 (3,9)	2 (0,7)	1 (0,4)	0	Frecuente
Dolor gingival	11 (3,9)	0	0	0	Frecuente
Queilitis	8 (2,8)	0	0	0	Frecuente
Pancreatitis	1 (0,4)	0	1 (0,4)	0	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración					
Fatiga ²	125 (44,0)	86 (30,0)	16 (5,6)	3 (1,0)	Muy frecuente
Inflamación de mucosa	56 (19,7)	4 (1,4)	6 (2,1)	0	Muy frecuente
Edema periférico	48 (16,9)	16 (5,6)	0	1 (0,3)	Muy frecuente
Pirexia (fiebre)	48 (16,9)	16 (5,6)	2 (0,7)	1 (0,3)	Muy frecuente
Sequedad de mucosa ³	37 (13,0)	13 (4,5)	1 (0,4)	0	Muy frecuente
Edema ⁴	20 (7,0)	1 (0,3)	0	0	Frecuente
Trastornos del sistema inmunitario					
Hipersensibilidad ⁵	12 (4,2)	0	2 (0,7)	0	Frecuente
Infecciones e infestaciones					
Infeción del tracto urinario ⁶	29 (10,2)	16 (5,6)	2 (0,7)	3 (1,0)	Muy frecuente
Exploraciones complementarias					
Peso disminuido	80 (28,2)	7 (2,4)	17 (6,0)	0	Muy frecuente
Creatinina elevada en sangre	36 (12,7)	4 (1,4)	5 (1,8)	0	Muy frecuente

Reacciones adversas	Piqray® + Fulvestrant N= 284 n (%) Todos los grados	Placebo + Fulvestrant N= 287 n (%) Todos los grados	Piqray® + Fulvestrant N= 284 n (%) Grado 3 o 4	Placebo + Fulvestrant N=287 n (%) Grado 3 o 4	Categoría de frecuencia para Piqray® + fulvestrant Todos los grados
γ-glutamiltransferasa elevada	28 (9,9)	23 (8,0)	12 (4,2)	17 (5,9)	Frecuente
Alanina-aminotransferasa elevada	28 (9,9)	18 (6,3)	10 (3,5)	7 (2,4)	Frecuente
Lipasa elevada	22 (7,7)	12 (4,2)	15 (4,9)	10 (3,5)	Frecuente
Hemoglobina glucosilada elevada	9 (3,2)	0	0	0	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Hiperglucemia	188 (66,2)	28 (9,8)	107 (37,7)	3 (1,0)	Muy frecuente
Apetito disminuido	105 (37,0)	30 (10,5)	3 (1,1)	1 (0,3)	Muy frecuente
Hipopotasemia	30 (10,6)	5 (1,7)	14 (4,9)	1 (0,3)	Muy frecuente
Hipocalcemia	12 (4,2)	5 (1,7)	2 (0,7)	1 (0,3)	Frecuente
Deshidratación	10 (3,5)	4 (1,4)	1 (0,4)	3 (1,0)	Frecuente
Cetoacidosis ⁷	3 (1,1)	0	3 (1,1)	0	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
Espasmos musculares	23 (8,1)	12 (4,2)	0	1(0,3)	Frecuente
Mialgia	20 (7,0)	9 (3,1)	1 (0,4)	0	Frecuente
Osteonecrosis de la mandíbula	16 (5,6)	5 (1,7)	8 (2,8)	3 (1,0)	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso					
Cefalea	55 (19,4)	38 (13,2)	2 (0,7)	0	Muy frecuente
Disgeusia ⁸	44 (15,5)	8 (2,8)	1 (0,4)	0	Muy frecuente
Trastornos psiquiátricos					
Insomnio	22 (7,7)	12 (4,2)	0	0	Frecuente
Trastornos renales y urinarios					
Lesión renal aguda	17 (6,0)	2 (0,7)	6 (2,1)	1 (0,3)	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
Neumonitis ⁹	5 (1,8)	1 (0,3)	1 (0,4)	1 (0,3)	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Erupción ¹⁰	148 (52,1)	24 (8,4)	55 (19,4)	1 (0,3)	Muy frecuente
Alopecia	58 (20,4)	7 (2,4)	0	0	Muy frecuente
Prurito	54 (19,0)	19 (6,6)	2 (0,7)	0	Muy frecuente
Piel seca ¹¹	53 (18,7)	11 (3,8)	1 (0,4)	0	Muy frecuente
Eritema ¹²	19 (6,7)	2 (0,7)	2 (0,7)	0	Frecuente
Dermatitis ¹³	10 (3,5)	3 (1,0)	2 (0,7)	0	Frecuente

Reacciones adversas	Piqray® + Fulvestrant N= 284 n (%) Todos los grados	Placebo + Fulvestrant N= 287 n (%) Todos los grados	Piqray® + Fulvestrant N= 284 n (%) Grado 3 o 4	Placebo + Fulvestrant N=287 n (%) Grado 3 o 4	Categoría de frecuencia para Piqray® + fulvestrant Todos los grados
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	5 (1,8)	1 (0,3)	0	0	Frecuente
Eritema multiforme	3 (1,1)	0	2 (0,7)	0	Frecuente
Síndrome de Stevens- Johnson	1 (0,4)	0	1 (0,4)	0	Poco frecuente
Trastornos vasculares					
Hipertensión	30 (10,6)	17 (5,9)	15 (5,3)	11 (3,8)	Muy frecuente
Linfoedema	17 (6,0)	6 (2,1)	0	0	Frecuente

¹ Estomatitis: también incluye úlcera aftosa y ulceración de la boca.
² Fatiga (cansancio): también incluye astenia.
³ Sequedad de mucosa: también incluye boca seca, sequedad vulvovaginal.
⁴ Edema: también incluye hinchazón facial, edema facial, edema palpebral.
⁵ Hipersensibilidad: también incluye dermatitis alérgica.
⁶ Infección del tracto urinario: también incluye un único caso de urosepsis.
⁷ Cetoacidosis: también incluye cetoacidosis diabética (Ver “Advertencias” y “precauciones”).
⁸ Disgeusia: también incluye ageusia, hipogeusia.
⁹ Neumonitis: también incluye enfermedad pulmonar intersticial.
¹⁰ Erupción: también incluye erupción maculopapular, erupción macular, erupción generalizada, erupción papular, erupción pruriginosa.
¹¹ Piel seca: también incluye fisuras de la piel, xerosis, xeroderma.
¹² Eritema: también incluye eritema generalizado.
¹³ Dermatitis: también incluye dermatitis acneiforme.

Tabla 10 - Anomalías en pruebas de laboratorio observadas en el estudio clínico de fase III

Anomalías en pruebas de laboratorio	Piqray® + fulvestrant N =284 n (%) Todos los grados	Placebo + fulvestrant N =287 n (%) Todos los grados	Piqray® + fulvestrant N =284 n (%) Grado 3 o 4	Placebo + fulvestrant N =287 n (%) Grado 3 o 4	Categoría de frecuencia para Piqray® + fulvestrant Todos los grados
Parámetros hematológicos					
Recuento disminuido de linfocitos	158 (55,6)	117 (40,8)	28 (9,9)	13 (4,5)	Muy frecuente
Hemoglobina disminuida	129 (45,4)	86 (30,0)	15 (5,3)	5 (1,7)	Muy frecuente
Tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado	68 (23,9)	53 (18,5)	2 (0,7)	2 (0,7)	Muy frecuente
Recuento disminuido de plaquetas	42 (14,8)	21(7,3)	3 (1,1)	2 (0,7)	Muy frecuente
Parámetros bioquímicos					
Glucosa plasmática elevada	225 (79,2)	100 (34,8)	112 (39,4)	5 (1,7)	Muy frecuente
Creatinina elevada	193 (68,0)	77 (26,8)	9 (3,2)	2 (0,7)	Muy frecuente
γ-glutamiltransferasa elevada	154 (54,2)	133 (46,3)	35 (12,3)	32 (11,1)	Muy frecuente
Alanina-aminotransferasa elevada	128 (45,1)	101 (35,2)	13 (4,6)	7 (2,4)	Muy frecuente
Lipasa elevada	123 (43,3)	76 (26,5)	20 (7,0)	18 (6,3)	Muy frecuente
Calcio corregido disminuido	79 (27,8)	57 (19,9)	6 (2,1)	5 (1,7)	Muy frecuente
Glucosa plasmática disminuida	78 (27,5)	41 (14,3)	1 (0,4)	0	Muy frecuente
Albúmina disminuida	44 (15,5)	22 (7,7)	1 (0,4)	0	Muy frecuente
Potasio disminuido	43 (15,1)	8 (2,8)	19 (6,7)	2 (0,7)	Muy frecuente
Magnesio disminuido	36 (12,7)	13 (4,5)	1 (0,4)	0	Muy frecuente

Reacciones adversas a medicamentos de reportes espontáneos y casos de literatura (frecuencia no conocida)

Las siguientes reacciones adversas a medicamentos se derivaron de la experiencia posterior a la comercialización con Piqray® a través de reportes de casos espontáneos y casos de literatura. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de manera confiable su frecuencia que, por lo tanto, se clasifica como no conocida.

Tabla 11 - Reacciones adversas a medicamentos de reportes espontáneos y casos de literatura (Frecuencia No Conocida)

Trastornos oculares
Uveítis
Trastornos gastrointestinales
Colitis
Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Síndrome hiperglucémico hiperosmolar no cetósico (SHHNC)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Angioedema
Reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hiperglucemia

En el estudio clínico de fase III, se notificó hiperglucemia en 188 (66,2%) pacientes. Un evento de hiperglucemia se resolvió a grado ≤1 (GPA <160 mg/dl) en 174 (91,1%) de las 191 pacientes. En el grupo de Piqray® más fulvestrant, se notificaron interrupciones y ajustes de la dosis debido a eventos de hiperglucemia en el 26,8% y 29,2% de las pacientes, respectivamente. En 20 (7,0%) pacientes se notificaron EA de hiperglucemia que provocaron la suspensión permanente de Piqray®, fulvestrant o ambos.

En base a los valores iniciales de FPG y HbA1c, el 56% de los pacientes se consideraron prediabéticos (FPG > 100 a 125 mg / dL (5,6 a 6,9 mmol / L) y / o HbA1c 5,7 a 6,4%) y se consideró al 4,2% de los pacientes diabéticos (FPG ≥126 mg / dL (≥7,0 mmol / L) y / o HbA1c ≥6,5%). No hubo pacientes con diabetes mellitus tipo 1 según el historial médico informado. Entre los pacientes prediabéticos al inicio del estudio, el 75,5% experimentó hiperglucemia (cualquier grado) cuando se trató con Piqray®. Entre los pacientes que tenían hiperglucemia de Grado ≥2 (FPG > 160 mg / dL), la mediana del tiempo hasta la primera aparición de hiperglucemia de Grado ≥2 (FPG > 160 mg / dL) fue de 15 días (rango: 5 días a 1458 días) (basado en hallazgos de laboratorio). La mediana de duración de la hiperglucemia de Grado 2 o superior (según los resultados de laboratorio) fue de 10 días (IC del 95%: 8 a 13 días).

Erupción

En el estudio clínico de fase III, se notificaron EA de erupción (que incluyeron erupción maculopapular, erupción macular, erupción generalizada, erupción papular, erupción pruriginosa, dermatitis y dermatitis acneiforme) en 154 (54,2%) pacientes. En algunos casos, la erupción puede estar acompañada de prurito y piel seca. En la mayoría de los casos la erupción fue leve o moderada (grado 1 o 2) y respondió al tratamiento. Se notificaron eventos de erupción de grado 2 y 3 en el 13,7% y el 20,1% de las pacientes, respectivamente. No se notificó ninguna erupción de grado 4. En las pacientes que presentaron erupción de grado 2 o 3, la mediana del tiempo transcurrido hasta la primera manifestación de erupción de grado 2 o 3 fue de 12 días (intervalo: 2-220 días). Se notificaron interrupciones y ajustes de la dosis debidos a erupción en el 21,8% y 9,2% de las pacientes, respectivamente, en el grupo de Piqray® más fulvestrant.

Debe iniciarse un tratamiento tópico con corticoesteroides ante los primeros signos de erupción, y en los casos moderados o severos debe considerarse el uso de corticoesteroides orales. Además, se recomienda el uso de antihistamínicos para tratar los síntomas asociados a la erupción. En el estudio clínico de fase III, el 74,7% (115/154) de las pacientes que presentaron erupción comunicaron el uso de por lo menos un corticoesteroide tópico, y el 67,5% (104/154), el uso de por lo menos un antihistamínico oral. El 18,3% (52/284) de las pacientes recibieron corticoesteroides sistémicos por algún EA de erupción. De las pacientes que recibieron corticoesteroides sistémicos, el 73,1% (38/52) recibieron corticoides orales contra la erupción. En la mayoría de las pacientes (146/154 [94,8%]), se resolvió por lo menos un evento de erupción. En 12 pacientes (4,2%) se suspendió de forma permanente el tratamiento con Piqray® o con fulvestrant debido a los EA de erupción.

Un subgrupo de 89 pacientes recibió tratamiento contra las erupciones, como antihistamínicos, antes de la aparición de erupción. En estas pacientes, los casos de erupción notificados fueron menos frecuentes que en la población general, por ejemplo: erupción de cualquier grado (25,8% frente a 54,2%), erupción de grado 3 (11,2% frente a 20,1%) y erupción que provocó la suspensión permanente de Piqray® (3,4% frente a 4,2%). Por consiguiente, en el momento de iniciar el tratamiento con Piqray® cabe la posibilidad de administrar antihistamínicos como medida profiláctica. La severidad de la erupción determinará si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o suspender de forma definitiva el tratamiento con Piqray®, según se describe en la Tabla 3 - Modificación de la dosis y manejo en caso de erupción (ver “**POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN**”).

Toxicidad gastrointestinal (náuseas, diarrea, vómitos)

En el estudio de fase III, se notificó diarrea, náuseas y vómitos (ver “**Tabla 7 - Reacciones adversas observadas en el estudio clínico de fase III**”) en el 59,9%, 46,8% y 29,6% de las pacientes, respectivamente, y estos EA causaron la suspensión permanente de Piqray® o de fulvestrant en 8 (2,8%), 5 (1,8%) y 4 (1,4%) de las pacientes, respectivamente.

Se utilizaron medicamentos antieméticos (p. ej: ondansetrón) y antidiarreicos (p. ej: loperamida) en 29/153 (19,0%) y 111/170 (65,3%) pacientes para el control de los síntomas.

Osteonecrosis de la Mandíbula (ONM)

En el estudio clínico de fase III, se notificó ONM en el 6,0% (17/284) de las pacientes del grupo de Piqray® más fulvestrant, en comparación con el 1,7% (5/287) de las pacientes del grupo del placebo más fulvestrant. Todas las pacientes que presentaron ONM recibieron también con anterioridad o simultáneamente bisfosfonatos (p. ej., ácido zoledrónico) o inhibidores del ligando del receptor RANK (p. ej., denosumab). Por lo tanto, en las pacientes que reciben Piqray® y bisfosfonatos o inhibidores del ligando del RANK no se puede descartar un riesgo mayor de sufrir ONM.

Información para profesionales médicos

El producto Piqray® cuenta con un Plan de Gestión de Riesgos (PGR) cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de los pacientes, promoviendo el uso del producto de acuerdo a las recomendaciones de Novartis.

SOBREDOSIFICACIÓN

En los estudios clínicos hay muy poca experiencia con respecto a sobredosis de Piqray®. Piqray® se administró en dosis de hasta 450 mg una vez al día en los estudios clínicos.

En los casos notificados de sobredosis accidental de Piqray® en dichos estudios, los eventos adversos asociados con la sobredosis correspondieron al perfil toxicológico conocido de Piqray®: hiperglucemia, náuseas, astenia y erupción.

En todos los casos de sobredosis se han de tomar medidas sintomáticas y de apoyo generales cuando sea necesario. No existe ningún antídoto conocido para Piqray®.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACIONES

Piqray® 150 mg: Envases conteniendo 28 y 56 comprimidos recubiertos de 150 mg.

Piqray® 200 mg: Envases conteniendo 14 y 28 comprimidos recubiertos de 200 mg.

Piqray® 250 mg = 200 mg + 50 mg: Envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos de 200 mg + 28 comprimidos recubiertos de 50 mg y Envases conteniendo 14 comprimidos recubiertos de 200 mg + 14 comprimidos recubiertos de 50 mg.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a menos de 30°C y proteger de la humedad.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación - Certificado N° 59.093

[®]Marca Registrada

Elaborado en: Novartis Pharma Stein AG - Stein, Suiza.

Acondicionado en: Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC - Ljubljana, Eslovenia.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina. Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

www.novartis.com.ar

Este Medicamento es Libre de Gluten.



CDS: 10 Jul 2023 + 22 Abr 2024 + 19 Jul 2024 + 30 Jul 2024
Tracking number: 2023-PSB/GLC-1367-s + N/A + N/A + N/A

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
Novartis

PIQRAY®
ALPELISIB

Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta archivada

Industria Suiza

Lea este prospecto detenidamente antes de tomar este medicamento.

Conserve este prospecto. Puede que necesite leerlo de nuevo.

Si tiene dudas consulte a su médico que la atiende.

Este medicamento ha sido prescripto sólo para usted. No se lo dé a nadie ni lo utilice para tratar otras enfermedades; su uso en otras personas puede dañarlas, aun cuando sus signos y síntomas sean iguales a los que Ud. tiene.

Si alguno de los efectos secundarios lo afecta gravemente, o si usted nota algún efecto secundario no mencionado en este prospecto, por favor, dígaselo al médico que la atiende.

Fórmula

Cada comprimido recubierto de Piqrax® 50 mg contiene:

Alpelisib 50 mg

Excipientes:

Núcleo: Celulosa microcristalina (PH102) 26,60 mg, manitol 23,00 mg, celulosa microcristalina (PH101) 11,40 mg, glicolato sódico de almidón (tipo A) 5,00 mg, hipromelosa 3,00 mg, estearato de magnesio 2,00 mg.

Cubierta: Hipromelosa 4,284 mg, polietilenglicol 4000 0,429 mg, talco 0,429 mg, óxido de hierro negro 0,003 mg, óxido de hierro rojo 0,012 mg, dióxido de titanio 0,843 mg.

Cada comprimido recubierto de Piqrax® 150 mg contiene:

Alpelisib 150 mg

Excipientes:

Núcleo: Celulosa microcristalina (PH102) 79,80 mg, manitol 69,00 mg, celulosa microcristalina (PH101) 34,20 mg, glicolato sódico de almidón (tipo A) 15,00 mg, hipromelosa 9,00 mg, estearato de magnesio 6,00 mg.

Cubierta: Hipromelosa 9,282 mg, polietilenglicol 4000 0,930 mg, talco 0,930 mg, óxido de hierro negro 0,011 mg, óxido de hierro rojo 0,068 mg, dióxido de titanio 1,780 mg.

Cada comprimido recubierto de Piqrax® 200 mg contiene:

Alpelisib 200 mg

Excipientes:

Núcleo: Celulosa microcristalina (PH102) 106,40 mg, manitol 92,00 mg, celulosa microcristalina (PH101) 45,60 mg, glicolato sódico de almidón (tipo A) 20,00 mg, hipromelosa 12,00 mg, estearato de magnesio 8,00 mg.

Cubierta: Hipromelosa 11,425 mg, polietilenglicol 4000 1,144 mg, talco 1,144 mg, óxido de hierro negro 0,018 mg, óxido de hierro rojo 0,162 mg, dióxido de titanio 2,109 mg.

En este prospecto

¿Qué es Piqray® y para qué se utiliza?

¿Qué debe saber usted antes y durante el tratamiento con Piqray®?

¿Cómo tomar Piqray®?

Posibles efectos adversos

¿Cómo conservar Piqray®?

Presentaciones

¿Qué es Piqray® y para qué se utiliza?

¿Qué es Piqray®?

Los comprimidos recubiertos de Piqray® contienen la sustancia activa alpelisib, que pertenece a un grupo de medicamentos llamados inhibidores de la fosfatidilinositol-3- cinasa (PIK3CA) y se utiliza para tratar determinados tipos de cáncer de mama.

¿Para qué se utiliza Piqray®?

Piqray es un medicamento de venta exclusivamente con receta médica que se utiliza para tratar a pacientes con cáncer de mama avanzado que presenta receptores hormonales (RH+), no presenta receptores 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2-) y ha progresado después de un tratamiento endocrino. Piqray debe utilizarse en combinación con fulvestrant, que es un antineoplásico hormonal.

Primero se realizarán análisis en una muestra suya de sangre o de tejido tumoral para detectar la presencia de determinados cambios (mutaciones) en un gen llamado PIK3CA; si el resultado es positivo, es probable que el tumor responda al tratamiento con Piqray.

¿Cómo actúa Piqray®?

Piqray® bloquea los efectos de las enzimas fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K) que inducen a las células cancerosas a crecer y multiplicarse. Con dicho bloqueo, Piqray® puede reducir el crecimiento de las células cancerosas y su capacidad de multiplicarse, y también puede destruirlas.

Piqray® debe utilizarse junto con otro medicamento llamado fulvestrant.

Si tiene alguna duda acerca de cómo actúa Piqray® o por qué se le ha recetado este medicamento, consulte a su médico.

¿Qué debe saber usted antes y durante el tratamiento con Piqray®?

Siga al pie de la letra todas las instrucciones del médico, ya que pueden diferir de la información general contenida en este prospecto.

No tome Piqray®

No tome Piqray® si es alérgica/o (hipersensible) a alpelisib o a cualquiera de los otros componentes de Piqray®.

Si sospecha que es alérgica/o, pida consejo al médico.

Advertencias y precauciones

Si usted se encuentra en alguno de los siguientes casos, dígaselo al médico antes de tomar Piqray®.

- Si tiene o ha tenido alguna vez concentraciones altas de azúcar (glucosa) en sangre (o signos de concentraciones altas de azúcar en sangre, como sed excesiva y sequedad de boca, micciones más abundantes o frecuentes de lo habitual, cansancio o malestar, aumento del apetito con pérdida de peso)
- Si tiene o ha tenido alguna vez erupción, enrojecimiento de la piel, aparición de ampollas

en los labios, los ojos o la boca, descamación de la piel, con o sin fiebre, que pueden ser signos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS), Eritema Multiforme (EM), Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET) o Reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés).

Si presenta alguno de estos síntomas durante el tratamiento con Piqray®, dígaselo de inmediato al médico:

- Si presenta una erupción o picazón, o tiene ronchas, falta de aliento o dificultad para respirar, sibilancias (pitidos) o tos, sensación de vahído, mareo, alteraciones del nivel de conciencia, hipotensión arterial, enrojecimiento de la piel, hinchazón del rostro o la garganta, o coloración azulada de los labios, la lengua o la piel (posibles signos de reacciones de hipersensibilidad severas)
- Si presenta erupción, enrojecimiento de la piel, aparición de ampollas en los labios, los ojos o la boca, descamación de la piel, con o sin fiebre, que pueden ser signos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS), Eritema Multiforme (EM), Necrólisis Epidérmica Tóxica o reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).
- Si presenta aumento de las concentraciones sanguíneas de azúcar, sed, sequedad de boca, necesidad de orinar con frecuencia, cansancio, aumento del apetito con pérdida de peso, confusión, náuseas, vómitos, aliento con olor afrutado, dificultad para respirar y piel seca o ruborosa, que pueden ser signos de hiperglucemia y sus complicaciones.

Puede que el médico deba interrumpir transitoriamente el tratamiento con Piqray®, reducir la dosis o suspenderlo definitivamente.

Seguimiento durante el tratamiento con Piqray®

Piqray® puede afectar a las concentraciones sanguíneas de azúcar, por lo que, para vigilarlas, le harán análisis de sangre antes de iniciar el tratamiento y regularmente durante él. Si es necesario, puede que el médico decida interrumpir transitoriamente el tratamiento o reducir la dosis de Piqray® para dar tiempo a que la concentración sanguínea de azúcar se recupere. También puede decidir la suspensión definitiva del tratamiento. Es probable que durante el tratamiento con Piqray® le realicen también otros análisis de sangre; por ejemplo, para medir las concentraciones de electrolitos (potasio, calcio).

Pacientes de edad avanzada (65 años o más)

Si tiene 65 años o más, puede utilizar Piqray® en las mismas dosis que las demás personas adultas.

Niños y adolescentes (menores de 18 años)

Piqray® no debe utilizarse en niños y adolescentes menores de 18 años.

Tratamiento con otros fármacos (interacciones con otros medicamentos)

Antes de tomar Piqray®, dígale al médico o al farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tomar otros medicamentos, incluidos los medicamentos o suplementos de venta sin receta, ya que podrían interaccionar con Piqray®. Considere en particular los siguientes:

- Eltrombopag, medicamento para tratar las cifras bajas de plaquetas
- Medicamentos para tratar determinados tipos de cáncer de mama, como lapatinib y ribociclib
- Everolimus, apalutamida, enzalutamida y mitotano, medicamentos para tratar determinados tipos de cáncer

- Pantoprazol, medicamento para reducir la cantidad de ácido producida en el estómago (o) el ardor de estómago
- Midazolam, medicamento para adormecer o anestesiar
- Rifampicina, medicamento para matar bacterias causantes de infecciones
- Carbamazepina y fenitoína, medicamentos utilizados para tratar epilepsia y convulsiones
- Hierba de San Juan, un producto a base de hierbas que se usa para tratar la depresión y otras afecciones
- Encorafenib, medicamento para tratar un determinado tipo de cáncer de piel
- Warfarina, medicamento para reducir la capacidad de coagulación de la sangre

Piqrax® puede elevar o reducir las concentraciones sanguíneas de otros medicamentos, incluidos medicamentos o suplementos de venta sin receta y medicamentos herbarios. Antes de empezar a tomar Piqrax®, no olvide informar al médico acerca de todos los medicamentos y suplementos que esté tomando, incluidos los medicamentos herbarios.

Asimismo, mientras esté en tratamiento con Piqrax®, deberá informar al médico si le recetan algún medicamento que no haya tomado antes durante el tratamiento con Piqrax®.

Si no sabe con seguridad si su medicamento es uno de los mencionados en la lista anterior, consulte a su médico.

Toma de Piqrax® con alimentos y bebidas (interacción con alimentos y bebidas)

Debe tomar Piqrax® todos los días a la misma hora, inmediatamente después de ingerir alimento.

Embarazo y lactancia

Piqrax® no debe utilizarse durante la lactancia. Si está embarazada o en período de lactancia, consulte al médico o al farmacéutico antes de tomar este medicamento.

El médico comentará con usted los riesgos que puede entrañar la toma de Piqrax® durante el embarazo o la lactancia.

Pacientes mujeres con posibilidad de quedar embarazadas y pacientes varones

Piqrax® puede perjudicar al feto. No debe usarse durante el embarazo salvo que sea claramente necesario. Si es usted una mujer en edad de procrear, el médico le preguntará si está embarazada y, en caso necesario, puede que le realice una prueba de embarazo antes de empezar el tratamiento con Piqrax®.

Si tiene posibilidad de quedar embarazada, deberá utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y, como mínimo, hasta 4 días después de dejar de tomar Piqrax®. Pregunte al médico qué métodos anticonceptivos eficaces podría utilizar.

Si usted o su pareja femenina se queda embarazada o sospecha que usted o ella está embarazada después de haber comenzado el tratamiento con Piqrax®, dígaselo al médico de inmediato.

Mientras estén en tratamiento y, como mínimo, hasta 4 días después de dejar de tomar Piqrax®, los pacientes varones deberán utilizar preservativo cuando mantengan relaciones sexuales con mujeres que estén o puedan quedar embarazadas.

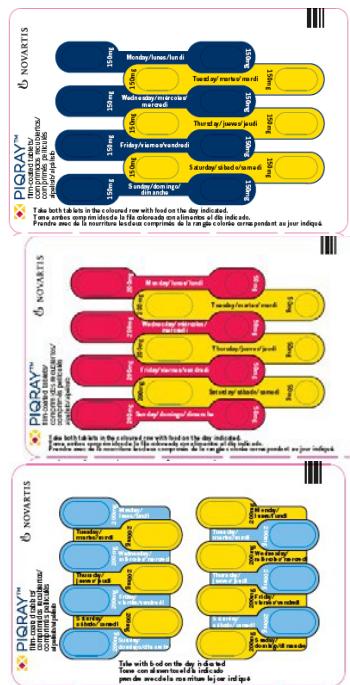
Piqrax® puede reducir la fecundidad de los pacientes hombres y mujeres.

¿Cómo tomar Piqrax®?

Tome siempre Piqrax® exactamente como se lo ha indicado el médico. Éste le indicará el número exacto de comprimidos que debe tomar y qué días debe tomarlos. Si tiene alguna

duda, consulte al médico. No modifique la dosis de Piqray® ni el momento de tomarlo sin antes hablar con el médico.
No sobrepase la dosis recomendada que le recetó el médico.

Si usted debe tomar una dosis de 300 mg:



Tome dos comprimidos de la misma fila coloreada, con alimentos, el día indicado.

Si usted debe tomar una dosis de 250 mg:

Tome dos comprimidos (uno ovalado y uno redondo) de la misma fila coloreada, con alimentos, el día indicado.

Si usted debe tomar una dosis de 200 mg:

Tome un comprimido con alimentos el día indicado.

¿Qué cantidad de Piqray® hay que tomar?

- La dosis inicial habitual de Piqray® es de 300 mg (2 comprimidos de 150 mg) una vez al día. El médico le indicará el número exacto de comprimidos de Piqray® que debe tomar
- Tome Piqray® una vez al día, inmediatamente después de ingerir alimento
- Si vomita después de tomar los comprimidos de Piqray®, no tome ningún comprimido más hasta la siguiente dosis prevista
- El médico le indicará la dosis de fulvestrant que debe tomar y cuándo tomarla

Según la respuesta de su organismo al tratamiento con Piqray®, puede que el médico le pida que modifique la dosis. Es muy importante que siga las recomendaciones del médico. Si presenta determinados efectos secundarios, puede que el médico le pida que tome una dosis más baja, que se salte la dosis o que deje de tomar el tratamiento.

¿Cuándo tomar Piqray®?

Tomar Piqray® cada día a la misma hora la ayudará a recordar cuándo debe tomarlo.

¿Cómo tomar Piqray®?

Los comprimidos de Piqray® deben tragarse enteros (sin masticarlos, triturarlos ni partirlos antes de ingerirlos). No se deben tomar comprimidos rotos, agrietados o con otros signos de no estar intactos.

Duración del tratamiento con Piqray®

Tome Piqray® durante el tiempo que le indique el médico.

Es un tratamiento prolongado que puede durar meses o años. El médico vigilará regularmente su estado de salud para verificar que el tratamiento está teniendo el efecto deseado.

Si tiene dudas acerca de la duración del tratamiento con Piqray®, consulte a su médico.

Si toma más Piqray® de lo debido

Si de manera accidental toma demasiados comprimidos o bien otra persona toma el medicamento que se le recetó a usted, consulte de inmediato con un médico o un hospital. Muéstrelas el envase de Piqray®. Puede que haya que instaurar un tratamiento médico.

*Ante la eventualidad de una sobredosificación,
concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777*

Si olvidó tomar Piqray®

Si olvidó tomar Piqray®, todavía puede tomarlo, inmediatamente después de ingerir alimento, siempre y cuando no hayan pasado más de 9 horas desde el momento del día en que acostumbra a tomarlo; si para cuando lo recuerda ya han pasado más de 9 horas, omita la dosis de ese día. Al día siguiente, tome la dosis a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar la que olvidó.

Si deja de tomar Piqray®

Si deja de tomar Piqray®, puede que su enfermedad empeore. No deje de tomar Piqray®, salvo que se lo indique el médico.

Si tiene dudas sobre el uso de Piqray®, consulte al médico.

Posibles efectos adversos

Como todos los medicamentos, Piqray® puede causar efectos secundarios, aunque no todos los pacientes los presentan.

Algunos efectos secundarios pueden ser graves

Si presenta algún efecto secundario grave, **deje de utilizar este medicamento y dígaselo al médico de inmediato.**

Muy frecuentes: *pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas.*

- Si tiene mucha sed, orina más cantidad o con más frecuencia de lo habitual, o nota aumento del apetito y pérdida de peso (posibles síntomas de hiperglucemia, elevación de la Hemoglobina glicosilada)

Frecuentes: *pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas.*

- Erupción, picazón, ronchas, enrojecimiento de la piel, coloración azulada de los labios, la lengua o la piel, sibilancias (pitidos) o tos, sensación de vahído, mareo, alteraciones del nivel de conciencia, hipotensión, con o sin picazón leve generalizada, falta de aliento o dificultad para respirar, hinchazón del rostro o la garganta (posibles síntomas de hipersensibilidad)
- Dificultad para respirar, dolor de cabeza, náuseas, vómitos (posibles síntomas de un alto nivel de ácidos en la sangre, cetoacidosis).
- Problemas respiratorios, como dificultad o dolor al respirar, tos, respiración rápida, dolor en el pecho al respirar, coloración azulada de los labios, la lengua o la piel, o hipo (posibles síntomas de neumonitis)
- Fiebre; tos; secreción nasal abundante; ganglios linfáticos aumentados de tamaño; dolores en las articulaciones; erupción; sudores nocturnos; pérdida de peso (posibles síntomas de una cifra baja de linfocitos, que son un tipo de glóbulos blancos)
- Micciones menos abundantes o frecuentes de lo habitual, hinchazón de las piernas, los tobillos y la zona alrededor de los ojos, cansancio, confusión, náuseas, convulsiones, dolor

- en el pecho (posibles síntomas de lesión renal aguda)
- Dolor, hinchazón o entumecimiento de la mandíbula, sensación de pesadez en la mandíbula o aflojamiento de una pieza dental (posibles síntomas de osteonecrosis de la mandíbula)
- Erupción, enrojecimiento cutáneo, aparición de ampollas en los labios, los ojos o la boca, descamación de la piel (posibles síntomas de eritema multiforme)

Poco frecuentes: *pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas*

- Dolor severo en la parte alta del abdomen (posibles síntomas de pancreatitis)
- Erupción, enrojecimiento de la piel, aparición de ampollas en los labios, los ojos o la boca, descamación cutánea, fiebre (posibles síntomas de síndrome de Stevens-Johnson (SJS)).

Frecuencia desconocida: *no se puede estimar una frecuencia de los datos disponibles*

- Diarrea, dolor abdominal intenso, heces con moco o sangre (posibles síntomas de colitis).
- Confusión, sequedad de boca, piel seca o ruborosa, náuseas, vómitos, cansancio, necesidad de orinar con frecuencia, sed (posibles síntomas de síndrome hiperglucémico hiperosmolar no cetósico [SHHNC]).
- Inflamación de la cara / garganta y dificultad para respirar (posibles síntomas de angioedema, un tipo de reacción de hipersensibilidad).
- Erupción, fiebre (posibles síntomas de reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)).
- Enrojecimiento del ojo, dolor ocular, sensibilidad a la luz, moscas volantes oscuras en su campo de visión, visión borrosa, disminución de la visión, pupila pequeña (posibles síntomas de uveítis).

Otros posibles efectos secundarios

A continuación, se enumeran otros efectos secundarios. Si la afectan mucho, dígaselo al médico que la atiende.

Muy frecuentes: *pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas.*

- Dolor al orinar y necesidad de orinar con frecuencia (posibles síntomas de infección urinaria)
- Cansancio, fatiga, palidez (posibles síntomas de cifras bajas de glóbulos rojos) (anemia)
- Disminución del apetito
- Dolor de cabeza
- Sabor extraño en la boca (disgeusia)
- Diarrea
- Náuseas
- Vómitos
- Lesiones o úlceras bucales con inflamación de las encías (estomatitis)
- Dolor abdominal
- Malestar de estómago, indigestión (dispepsia)
- Erupción cutánea
- Caída o debilitamiento del cabello (alopecia)
- Picazón (prurito)
- Piel seca
- Cansancio (fatiga)
- Dolor, enrojecimiento e hinchazón de las vías respiratorias, del esófago o de la mucosa genital (inflamación de las mucosas)
- Hinchazón de las manos, los tobillos o los pies (edema periférico)

- Fiebre (pirexia)
- Sequedad de mucosas
- Disminución del peso corporal
- Resultado anormal de la prueba de función renal en sangre (indicado por una alta concentración sanguínea de creatinina)
- Dolor de cabeza, mareo (posibles síntomas de tensión arterial alta)
- Disminución de la concentración de potasio en la sangre, asociada con signos de debilidad muscular, espasmos musculares, ritmo cardiaco anormal (hipopotasemia)

Frecuentes: *pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas.*

- Sangrado de las encías, encías dolorosas al tacto o agrandadas (signos de inflamación gingival)
- Aparición espontánea de hemorragias o moretones (signos de una cifra baja de plaquetas, también llamadas trombocitos)
- Visión borrosa
- Hinchazón generalizada (edema)
- Sequedad ocular
- Descenso de la concentración de calcio en la sangre, que a veces causa calambres (hipocalcemia)
- Enrojecimiento o hinchazón y puede que descamación de las palmas de las manos y las plantas de los pies que pueden acompañarse de sensación de hormigueo y ardor (signos de eritrodisestesia palmoplantar)
- Deshidratación
- Hinchazón de una parte (o) todo el brazo (incluidos los dedos de la mano) o de la pierna (incluidos los dedos de los pies), sensación de pesadez, movilidad reducida, molestias, engrosamiento de la piel e infecciones recurrentes (posibles síntomas de linfedema)
- Espasmos musculares
- Dolor muscular (mialgia)
- Dolor dental
- Labios cortados, agrietados (queilitis)
- Dolor gingival
- Eritema
- Inflamación cutánea con erupción (dermatitis)
- Problemas para conciliar el sueño (insomnio)

Es posible que durante el tratamiento con Piqray® usted presente también, como efectos secundarios, unos resultados anómalos en los análisis de sangre, los cuales pueden aportarle al médico información sobre el funcionamiento de algunas partes de su organismo:

Muy frecuentes: *pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas.*

- Altas concentraciones de las enzimas siguientes: γ -glutamiltransferasa, alanina-aminotransferasa y lipasa
- Altas concentraciones de creatinina o de azúcar (glucosa) en la sangre
- Cifras bajas de linfocitos y de plaquetas en la sangre
- Concentraciones bajas de glucosa, calcio, potasio, magnesio, hemoglobina o albúmina en la sangre
- Prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activado

¿Cómo conservar Piqray®?

Conservar a menos de 30°C y proteger de la humedad.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Presentaciones

Piqray® 150 mg: Envases conteniendo 28 y 56 comprimidos recubiertos de 150 mg.

Piqray® 200 mg: Envases conteniendo 14 y 28 comprimidos recubiertos de 200 mg.

Piqray® 250 mg = 200 mg + 50 mg: Envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos de 200 mg + 28 comprimidos recubiertos de 50 mg y Envases conteniendo 14 comprimidos recubiertos de 200 mg + 14 comprimidos recubiertos de 50 mg.

**Ante cualquier inconveniente con el producto
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>
o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación - Certificado N°59.093

[®]Marca Registrada

Elaborado en: Novartis Pharma Stein AG - Stein, Suiza.

Acondicionado en: Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC, Ljubljana, Eslovenia

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

www.novartis.com.ar

Este Medicamento es Libre de Gluten.



BPL: 10 Jul 2023 + 22 Abr 2024 + 19 Jul 2024 + 30 Jul 2024

Tracking number: 2023-PSB/GLC-1367-s + N/A + N/A + N/A