

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Piqray 50 mg comprimidos recubiertos con película
Piqray 150 mg comprimidos recubiertos con película
Piqray 200 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Piqray 50 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de alpelisib.

Piqray 150 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de alpelisib.

Piqray 200 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 200 mg de alpelisib.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Piqray 50 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido recubierto con película de color rosa claro, redondo, curvado, con bordes biselados, con la impresión “L7” en una cara y “NVR” en la otra cara. Diámetro aproximado: 7,2 mm.

Piqray 150 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido recubierto con película de color rojo pálido, ovaloide, curvado, con bordes biselados, con la impresión “UL7” en una cara y “NVR” en la otra cara. Tamaño aproximado: 14,2 mm (largo); 5,7 mm (ancho).

Piqray 200 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido recubierto con película de color rojo claro, ovaloide, curvado, con bordes biselados, con la impresión “YL7” en una cara y “NVR” en la otra cara. Tamaño aproximado: 16,2 mm (largo); 6,5 mm (ancho).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Piqray está indicado en combinación con fulvestrant para el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico en mujeres posmenopáusicas y hombres, con receptor hormonal

(HR) positivo, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) negativo, con una mutación PIK3CA, tras progresión de la enfermedad después de terapia endocrina en monoterapia (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Piqray lo debe iniciar un médico con experiencia en el uso de tratamientos para el cáncer.

Los pacientes con cáncer de mama avanzado HR-positivo, HER2-negativo se deben seleccionar para recibir tratamiento con Piqray en base a la presencia de una mutación de PIK3CA en muestras del tumor o de plasma, utilizando un test validado. Si no se detecta una mutación en una muestra de plasma, se debe analizar el tejido tumoral si está disponible.

Posología

La dosis recomendada es de 300 mg de alpelisib (2x comprimidos recubiertos con película de 150 mg) tomados una vez al día de forma continuada. Piqray se debe tomar inmediatamente después de una comida, aproximadamente a la misma hora cada día (ver sección 5.2). La dosis diaria máxima recomendada de Piqray es de 300 mg.

Si se olvida tomar una dosis de Piqray, se puede tomar durante las 9 horas posteriores a la hora en que se administra habitualmente, inmediatamente después de una comida. Si han transcurrido más de 9 horas, se debe omitir la dosis de ese día. El siguiente día se debe tomar Piqray a la hora habitual. Si el paciente vomita después de tomar la dosis de Piqray, no debe tomar una dosis adicional ese día y debe retomar la pauta posológica habitual el día siguiente a la hora habitual.

Piqray se debe administrar junto con fulvestrant. La dosis recomendada de fulvestrant es de 500 mg administrados por vía intramuscular los días 1, 15 y 29, y posteriormente una vez al mes. Consulte la ficha técnica completa de fulvestrant.

El tratamiento debe continuar mientras se observe beneficio clínico o hasta la aparición de toxicidad inaceptable. Puede ser necesario modificar la dosis para mejorar la tolerabilidad.

Modificaciones de dosis

El manejo de reacciones adversas (RAs) graves o intolerables puede requerir una interrupción temporal, una reducción de la dosis, y/o una suspensión del tratamiento con Piqray. Si se requiere una reducción de dosis, en la Tabla 1 se detalla la pauta para reducir la dosis por RAs. Se recomienda un máximo de 2 reducciones de dosis, después de las cuales el paciente debe interrumpir el tratamiento con Piqray de forma permanente. La reducción de dosis se debe basar en la peor toxicidad previa.

Tabla 1 Pauta recomendada de reducciones de dosis para las RAs de Piqray¹

Nivel de dosis de Piqray	Dosis y pauta de tratamiento	Número y dosis de los comprimidos
Dosis inicial	300 mg/día de forma continuada	2x comprimidos de 150 mg
Primera reducción de dosis	250 mg/día de forma continuada	1x comprimido de 200 mg y 1x comprimido de 50 mg
Segunda reducción de dosis	200 mg/día de forma continuada	1x comprimido de 200 mg

¹ Para pancreatitis sólo se permite una reducción de dosis.

Las Tablas 2-5 resumen las recomendaciones para la interrupción, reducción de dosis, o suspensión del tratamiento con Piqray en el manejo de RAs específicas. El plan de tratamiento para cada paciente se debe basar en el criterio clínico del médico, según la valoración del beneficio/riesgo individual para el tratamiento con Piqray, incluyendo la confirmación de valores de laboratorio si se considera necesario.

Hiperglucemia

Se debe considerar siempre la consulta a un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de la hiperglicemia y se recomienda en el caso de pacientes que son pre-diabéticos o pacientes con valores de glucosa en ayunas (GA) >250 mg/dl o 13,9 mmol/l, índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 o edad ≥ 75 años.

En pacientes con diabetes se debe consultar siempre con un diabetólogo o un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de la hiperglucemia.

Tabla 2 Modificación de dosis y manejo de la hiperglucemia

Valores de glucosa en ayunas (GA) ¹	Recomendación
Las modificaciones y el manejo de dosis se deben basar sólo en los valores de glucosa en ayunas (plasma/sangre).	
>LSN-160 mg/dl o >LSN-8,9 mmol/l	No se requiere ajustar la dosis de Piqray. Iniciar o aumentar el tratamiento antidiabético oral ² .
>160-250 mg/dl o >8,9-13,9 mmol/l	No se requiere ajustar la dosis de Piqray. Iniciar o aumentar el tratamiento antidiabético oral ² . Si la GA no disminuye a ≤ 160 mg/dl o 8,9 mmol/l en 21 días con el tratamiento antidiabético oral adecuado ^{2,3} , reducir la dosis de Piqray en 1 nivel de dosis y seguir las recomendaciones específicas para el valor de GA.
>250-500 mg/dl o >13,9-27,8 mmol/l	Interrumpir el tratamiento con Piqray. Iniciar o aumentar el tratamiento antidiabético oral ² y considerar medicamentos antidiabéticos adicionales como insulina ³ durante 1-2 días hasta que se resuelva la hiperglucemia, según esté clínicamente indicado. Administrar hidratación intravenosa y considerar el tratamiento adecuado (p.ej. intervención para alteraciones de electrolitos / cetoacidosis / hiperosmolaridad). Si disminuye la GA a ≤ 160 mg/dl o 8,9 mmol/l en 3 a 5 días con tratamiento antidiabético adecuado, reanudar el tratamiento con Piqray al próximo nivel inferior de dosis. Si la GA no disminuye a ≤ 160 mg/dl o 8,9 mmol/l en 3 a 5 días con tratamiento antidiabético adecuado, se recomienda consultar a un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de hiperglucemia. Si la GA no disminuye a ≤ 160 mg/dl o 8,9 mmol/l en 21 días después del tratamiento antidiabético adecuado ^{2,3} , interrumpir el tratamiento con Piqray de forma permanente.

<p>>500 mg/dl o >27.8 mmol/l</p>	<p>Interrumpir el tratamiento con Piqray. Iniciar o aumentar el tratamiento antidiabético adecuado^{2,3} (administrar hidratación intravenosa y considerar el tratamiento adecuado [p.ej. intervención para alteraciones de electrolitos / cetoacidosis / hiperosmolaridad]), re-controlar a las 24 horas y según esté clínicamente indicado. Si la GA disminuye a ≤ 500 mg/dl o $\leq 27,8$ mmol/l, entonces seguir las recomendaciones específicas para el valor de GA < 500 mg/dl. Si después de 24 horas se confirma el valor de GA > 500 mg/dl o $> 27,8$ mmol/l, interrumpir de forma permanente el tratamiento con Piqray.</p>
<p>¹</p>	<p>Los niveles de glucosa en ayunas reflejan los grados de hiperglucemia según CTCAE Versión 4.03. CTCAE = “Common Terminology Criteria for Adverse Events”.</p>
<p>²</p>	<p>Se deben iniciar los medicamentos antidiabéticos aplicables, tales como metformina, inhibidores SGLT2 o sensibilizantes a la insulina (tales como tiazolidinedionas o inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4) y se deben revisar las fichas técnicas respectivas respecto a recomendaciones de dosis y ajuste de dosis, incluyendo las guías de tratamiento diabético locales. En el ensayo de fase III se recomendó metformina con la siguiente pauta: se debe iniciar el tratamiento con metformina a 500 mg una vez al día. Según la tolerabilidad, se puede aumentar la dosis de metformina a 500 mg dos veces al día, seguido por 500 mg con el desayuno, y 1 000 mg con la comida de la noche, seguido por un posterior aumento a 1 000 mg dos veces al día en caso necesario (ver sección 4.4).</p>
<p>³</p>	<p>Tal como se recomendó en el ensayo clínico de fase III, se puede utilizar insulina durante 1-2 días hasta que se resuelva la hiperglucemia. Sin embargo, puede no ser necesario en la mayoría de los casos de hiperglucemia inducida por alpelisib, dada la vida media corta de alpelisib y la expectativa de normalización de los niveles de glucosa después de interrumpir el tratamiento con Piqray.</p>

En pacientes tratados con alpelisib se han identificado como factores de riesgo de hiperglucemia un estado diabético y pre-diabético al inicio, IMC ≥ 30 al inicio y edad ≥ 75 años al inicio. Estos factores de riesgo estaban presentes en un 74,7% de los pacientes con cualquier grado de hiperglucemia y en un 86,2% de los pacientes con grado 3 o 4 de hiperglucemia (ver sección 4.4).

Erupción

Al iniciar el tratamiento con Piqray se puede considerar la administración de antihistamínicos orales de forma profiláctica. Además, los antihistamínicos están recomendados para tratar los síntomas de la erupción.

Con la aparición de los primeros signos de erupción se debe iniciar el tratamiento con corticoides tópicos y se debe considerar el uso de corticoides sistémicos para erupciones de moderadas a graves. Según la gravedad de la erupción, se puede necesitar interrumpir la dosis de Piqray, reducirla o suspender el tratamiento, tal como se describe en la Tabla 3 (ver sección 4.8).

Tabla 3 Modificación de dosis y manejo de la erupción

Grado¹	Recomendación
Todos los grados	Se debe considerar siempre la consulta a un dermatólogo.
Grado 1 (<10% área de superficie corporal [ASC] con toxicidad cutánea activa)	No se requiere ajustar la dosis de Piqray. Iniciar el tratamiento con corticoides tópicos. Considerar añadir tratamiento con antihistamínico oral para manejar los síntomas. Si no mejora la erupción activa tras 28 días de un tratamiento adecuado, añadir una dosis baja de corticoides sistémicos.
Grado 2 (10-30% ASC con toxicidad cutánea activa)	No se requiere ajustar la dosis de Piqray. Iniciar o aumentar el tratamiento con corticoides tópicos y con antihistamínicos orales. Considerar el tratamiento con corticoides sistémicos a dosis bajas. Si la erupción mejora a grado ≤ 1 en 10 días, se puede interrumpir el corticoide sistémico.
Grado 3 (p.ej. erupción grave que no responde al tratamiento) (>30% ASC con toxicidad cutánea activa)	Interrumpir Piqray hasta que la erupción mejore a grado ≤ 1 . Iniciar o aumentar el tratamiento tópico/sistémico con corticoides y antihistamínicos. Cuando la erupción mejore a grado ≤ 1 , reiniciar Piqray al siguiente nivel inferior de dosis
Grado 4 (p.ej. alteraciones cutáneas graves de tipo bulloso, con ampollas o exfoliación) (cualquier % ASC asociado con superinfección extensa, con antibióticos intravenosos indicados; consecuencias de riesgo vital)	Interrumpir Piqray de forma permanente.
¹ Grados según CTCAE Versión 5.0	

Diarrea o colitis

Tabla 4 Modificación de dosis y manejo de la diarrea o la colitis

Grado ¹	Recomendación
Grado 1	No se requiere ajustar la dosis de Piqray. Iniciar el tratamiento médico adecuado y controlar según esté clínicamente indicado.
Grado 2 ²	Interrumpir el tratamiento con Piqray. Iniciar o aumentar el tratamiento médico adecuado y controlar según esté clínicamente indicado. Si la diarrea o la colitis mejoran a grado ≤ 1 , entonces reiniciar Piqray al mismo nivel de dosis. En caso de diarrea o colitis recurrentes de grado ≥ 2 interrumpir el tratamiento con Piqray hasta la mejoría a grado ≤ 1 , entonces reiniciar Piqray al siguiente nivel inferior de dosis.
Grado 3 ^{2,3}	Interrumpir el tratamiento con Piqray. Iniciar o aumentar el tratamiento médico adecuado y controlar según esté clínicamente indicado. Si la diarrea o la colitis mejoran a grado ≤ 1 , entonces reiniciar Piqray al siguiente nivel inferior de dosis.
Grado 4 ^{2,3}	Interrumpir el tratamiento con Piqray de forma permanente.
¹	Grados según CTCAE Versión 5.0.
²	Para grado ≥ 2 considerar un tratamiento adicional, como corticosteroides.
³	Los pacientes se deben tratar adicionalmente según el estándar de tratamiento local, incluyendo control de electrolitos, administración de medicamentos antieméticos y antidiarreicos y/o reemplazo de líquidos y suplementos electrolíticos, según esté clínicamente indicado.

Otras toxicidades

Tabla 5 Modificación de dosis y manejo de otras toxicidades (excluyendo hiperglucemia, erupción y diarrea o colitis)

Grado ¹	Recomendación
Grado 1 o 2	No se requiere ajuste de dosis de Piqray. Iniciar el tratamiento médico adecuado y controlar según esté clínicamente indicado ^{2,3} .
Grado 3	Interrumpir la dosis de Piqray hasta mejoría a grado ≤ 1 , entonces reiniciar Piqray al siguiente nivel inferior de dosis ² .
Grado 4	Interrumpir Piqray de forma permanente ³ .
¹	Grados según CTCAE Versión 5.0
²	Para pancreatitis de grado 2 y 3, interrumpir la dosis de Piqray hasta la mejoría a grado ≤ 1 y reiniciar al siguiente nivel de dosis inferior. Sólo se permite una reducción de dosis. Si recurre la toxicidad, interrumpir de forma permanente el tratamiento con Piqray.
³	Para aumentos de bilirrubina total de grado 2, interrumpir el tratamiento con Piqray hasta la recuperación a grado ≤ 1 y reiniciar a la misma dosis si se ha resuelto en ≤ 14 días o reiniciar al próximo nivel inferior de dosis si se ha resuelto en >14 días.

Poblaciones especiales

Edad avanzada

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con 65 años o mayores (ver sección 5.2). Se dispone de datos limitados en pacientes de ≥ 75 años y especialmente en aquellos de ≥ 85 años.

Insuficiencia renal

En base a un análisis farmacocinético de la población, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (ver sección 5.2). Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal grave pues no se dispone de experiencia con Piqray en esta población.

Insuficiencia hepática

En base a un estudio de insuficiencia hepática en sujetos sin cáncer con función hepática alterada, no

es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (clase Child-Pugh A, B o C, respectivamente) (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Piqray en niños de 0-18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Piqray se administra por vía oral. Los comprimidos se deben tragar enteros. No se deben masticar, triturar o partir antes de tragar. No se deben tomar los comprimidos que estén rotos, agrietados o que no estén intactos.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Fulvestrant

Debido a los datos limitados disponibles con el uso previo de fulvestrant (n=39, ensayo CBYL719X2101), no se considera establecida la eficacia en esta población (ver sección 5.1).

Hipersensibilidad (incluyendo reacción anafiláctica)

En pacientes tratados con Piqray se notificaron reacciones de hipersensibilidad graves (incluyendo reacción anafiláctica, shock anafiláctico y angioedema), que se manifestaron por síntomas que incluyeron, aunque no exclusivamente, disnea, sofocos, erupción, fiebre o taquicardia (ver sección 4.8). En pacientes con reacciones de hipersensibilidad graves se debe interrumpir el tratamiento con Piqray de forma permanente y no se debe reintroducir. Se debe iniciar rápidamente el tratamiento adecuado.

Reacciones cutáneas graves

Se han notificado reacciones cutáneas graves con alpelisib. En el ensayo clínico fase III, se notificaron síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y eritema multiforme (EM) en 1 paciente (0,4%) y 3 pacientes (1,1%), respectivamente. En la experiencia poscomercialización se ha notificado reacción con eosinofilia y síntomas sistémicos (RESS) (ver sección 4.8).

No se debe iniciar el tratamiento con Piqray en pacientes con antecedentes de reacciones cutáneas graves.

Se debe advertir a los pacientes sobre los signos y síntomas de reacciones cutáneas graves (p.ej prodromos de fiebre, síntomas gripales, lesiones en mucosas o erupción cutánea progresiva). Si se presentan signos y síntomas de reacciones cutáneas graves, se debe interrumpir el tratamiento con Piqray hasta que se determine la etiología de la reacción. Se recomienda una consulta a un dermatólogo.

Si se confirma que se trata de una reacción cutánea grave, se debe interrumpir Piqray de forma permanente. No se debe reintroducir Piqray en pacientes que han experimentado reacciones cutáneas graves previas. Si no se confirma que se trata de una reacción cutánea grave, se puede necesitar una interrupción del tratamiento, una reducción de la dosis o una suspensión del tratamiento con Piqray, tal como se describe en la Tabla 3 (ver sección 4.2).

Hiperglucemia

Se han observado casos de hiperglucemia grave, en algunos casos asociada con el síndrome

hiperglucémico hiperosmolar no cetósico (SHHNC) o cetoacidosis, en pacientes tratados con Piqray. Se han notificado algunos casos de cetoacidosis con desenlace mortal en la experiencia poscomercialización.

En el ensayo clínico fase III, se registró hiperglucemia de forma más frecuente en pacientes que eran diabéticos (0 de 12 pacientes con grado 1-2 [0%], y 10 de 12 pacientes con grado 3-4 [83,3%]), pre-diabéticos (42 de 159 pacientes con grado 1-2 [26,4%], y 77 de 159 pacientes con grado 3-4 [48,4%]), tenían un IMC ≥ 30 al inicio (13 de 74 pacientes con grado 1-2 [17,6%], y 38 de 74 pacientes con grado 3-4 [51,4%]) o ≥ 75 años (6 de 34 pacientes con grado 1-2 [17,6%], y 19 de 34 pacientes con grado 3-4 [55,9%]).

Como la hiperglucemia se puede presentar con un inicio rápido después de empezar el tratamiento, se recomienda un autocontrol frecuente las primeras 4 semanas y especialmente las 2 primeras semanas de tratamiento, según esté clínicamente indicado. En la Tabla 6 se recomienda una pauta específica para controlar la glucosa en ayunas.

En el ensayo clínico fase III, los pacientes con antecedentes de diabetes mellitus aumentaron el uso de medicamentos antidiabéticos durante el tratamiento con Piqray.

Se debe informar a todos los pacientes sobre los cambios en el estilo de vida que pueden reducir la hiperglucemia (p.ej. restricciones en la dieta y actividad física).

Tabla 6 Plan de control de glucosa en ayunas

	Plan recomendado para controlar los niveles de glucosa en ayunas y HbA1c en todos los pacientes tratados con Piqray	Plan recomendado para controlar los niveles de glucosa en ayunas y HbA1c en pacientes con diabetes, pre-diabetes, IMC ≥ 30 o edad ≥ 75 años tratados con Piqray
Al inicio, antes de iniciar el tratamiento con Piqray	Determinar la glucosa plasmática en ayunas (GPA), HbA1c, y optimizar el nivel de glucosa en sangre del paciente (ver tabla 2).	
Después de iniciar el tratamiento con Piqray	Controlar la glucosa en ayunas a las semanas 1, 2, 4, 6 y 8 después del inicio del tratamiento y después mensualmente.	
	Controlar/auto-controlar la glucosa en ayunas regularmente, más frecuentemente las primeras 4 semanas y especialmente las primeras 2 semanas de tratamiento, según las instrucciones de un profesional sanitario*.	Controlar/auto-controlar la glucosa en ayunas diariamente durante las 2 primeras semanas de tratamiento. Después continuar controlando la glucosa en ayunas con la frecuencia necesaria para controlar la hiperglucemia según las instrucciones de un profesional sanitario*.
	Se debe controlar la HbA1c después de 4 semanas de tratamiento y cada 3 meses posteriormente.	
Si se presenta hiperglucemia después de iniciar el tratamiento con Piqray	Controlar la glucosa en ayunas regularmente, según el estándar de cuidado local y al menos hasta que la glucosa en ayunas disminuya a niveles normales.	
	Durante el tratamiento con medicación antidiabética, continuar controlando la glucosa en ayunas al menos una vez a la semana durante 8 semanas, y a continuación una vez cada 2 semanas y controlar la glucosa en ayunas según las instrucciones de un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de la hiperglucemia.	
* Todos los controles de glucosa se deben realizar de acuerdo al criterio del médico según esté clínicamente indicado.		

Se debe advertir a los pacientes sobre los signos y síntomas de la hiperglucemia (p.ej. sed excesiva, orinar de forma más frecuente de lo normal o con mayor cantidad de orina de lo habitual, aumento de apetito con pérdida de peso).

En los 190 pacientes con hiperglucemia, el 87,4% (166/190) recibió medicación con antidiabéticos, y el 75,8% (144/190) notificaron el uso de metformina como agente único o en combinación con otros medicamentos antidiabéticos (p.ej. insulina, inhibidores de dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), inhibidores de SGLT2 y sulfonilureas).

Se utilizó medicación antidiabética en 154 pacientes. De estos 154 pacientes, 17 (11,0%) suspendieron el tratamiento del estudio debido a la hiperglucemia. Se utilizó insulina concomitante en 54 pacientes; de éstos, 13 pacientes (24,1%) suspendieron el tratamiento del estudio debido a hiperglucemia.

De los 162 pacientes con hiperglucemia de grado ≥ 2 , 155 presentaron al menos 1 grado de mejoría, la mediana de tiempo hasta la mejoría desde el primer evento fue de 8 días (IC 95%: 8 a 10 días).

De los pacientes con GPA elevada que continuaron el tratamiento con fulvestrant después de interrumpir Piqray (n=58) el 98,3% (n=57) tenían niveles de GPA que volvieron al valor inicial.

No se ha establecido la seguridad de Piqray en pacientes con diabetes Tipo 1 y diabetes Tipo 2 no controlada ya que estos pacientes se excluyeron del ensayo clínico fase III. Se incluyeron pacientes con antecedentes de diabetes Tipo 2. Los pacientes con antecedentes de diabetes mellitus pueden requerir un tratamiento diabético intensificado y se deben controlar de forma estrecha.

Según la gravedad de la hiperglucemia, se puede necesitar interrumpir la dosis, reducirla o suspender el tratamiento con Piqray, tal como se describe en la Tabla 2 (ver sección 4.2).

Neumonitis

En pacientes tratados con Piqray en los ensayos clínicos se notificaron casos de neumonitis, incluyendo casos graves de neumonitis/enfermedad pulmonar intersticial. Se debe advertir a los pacientes que deben notificar rápidamente cualquier síntoma respiratorio nuevo o empeoramiento del mismo. En pacientes que presentan síntomas respiratorios nuevos o empeoramiento de los mismos o que se sospecha que han desarrollado neumonitis, se debe interrumpir el tratamiento con Piqray inmediatamente y se debe evaluar la presencia de neumonitis en el paciente. Se debe considerar un diagnóstico de neumonitis no infecciosa en pacientes que presentan signos y síntomas respiratorios no específicos, tales como hipoxia, tos, disnea, o infiltrados intersticiales en el examen radiológico y en los que se han excluido causas infecciosas, neoplásicas y otras mediante las pruebas adecuadas. Se debe interrumpir el tratamiento con Piqray de forma permanente en todos los pacientes con neumonitis confirmada.

Diarrea o colitis

Se debe monitorizar a los pacientes para detectar diarrea y otros síntomas de colitis, como dolor abdominal y mucosidad o sangre en las heces.

Durante el tratamiento con Piqray se ha notificado diarrea grave y las consecuencias clínicas, como deshidratación y daño renal agudo, y se resolvieron con intervención adecuada. El 59,5% de los pacientes (n=169) presentaron diarrea durante el tratamiento con Piqray. En un 7% de pacientes (n=20) apareció diarrea de grado 3, sin ningún caso notificado de grado 4. Entre los pacientes con diarrea de grado 2 o 3 (n=76), la mediana de tiempo hasta la aparición fue de 50 días (intervalo: 1 a 954 días).

En un 5,6% de pacientes fue necesario reducir la dosis de Piqray y un 2,8% de pacientes suspendieron el tratamiento con Piqray debido a diarrea. En los 169 pacientes que presentaron diarrea un 64,5% (109/169) fue necesaria medicación antidiarreica (p.ej. loperamida) para manejar los síntomas.

Según la gravedad de la diarrea o la colitis puede ser necesario interrumpir, reducir la dosis o suspender el tratamiento con Piqray, tal como se describe en la Tabla 4 (ver sección 4.2).

Se debe informar a los pacientes que inicien tratamiento antidiarreico, aumenten los líquidos orales y notifiquen a su médico si aparece diarrea u otros síntomas de colitis mientras reciben Piqray. En caso de colitis, se puede considerar un tratamiento adicional, como corticosteroides, según esté clínicamente indicado.

Osteonecrosis de la mandíbula

Se debe tener precaución cuando se utiliza Piqray de forma simultánea o secuencial con bisfosfonatos o inhibidores del ligando RANK (p.ej. denosumab). No se debe iniciar el tratamiento con Piqray en pacientes con osteonecrosis de mandíbula por un tratamiento previo o concurrente con bisfosfonatos/denosumab. Se debe advertir a los pacientes que durante el tratamiento con Piqray notifiquen rápidamente cualquier síntoma bucal nuevo o un empeoramiento del mismo (tales como movilidad de las piezas dentales, dolor o hinchazón, falta de cicatrización de las llagas en la boca, o secreción).

En pacientes de desarrollan osteonecrosis de la mandíbula, se debe iniciar un manejo médico estándar.

Enfermedad visceral sintomática

No se ha estudiado la eficacia y seguridad de este medicamento en pacientes con enfermedad visceral sintomática.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido recubierto con película; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Medicamentos que pueden aumentar la concentración plasmática de alpelisib

Inhibidores de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP)

Alpelisib es un sustrato de BCRP *in vitro*. El BCRP está implicado en la excreción hepatobiliar y en la secreción intestinal de alpelisib, por lo tanto la inhibición de BCRP en el hígado y en el intestino durante la eliminación puede suponer un aumento en la exposición sistémica de alpelisib. Por tanto, se recomienda precaución y un control de la toxicidad durante el tratamiento concomitante con inhibidores de BCRP (p.ej. eltrombopag, lapatinib, pantoprazol).

Medicamentos que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de alpelisib

Agentes antiácido

La administración conjunta del antagonista del receptor H2 ranitidina junto con una dosis oral de 300 mg alpelisib redujo ligeramente la biodisponibilidad de alpelisib y disminuyó la exposición global a alpelisib. En presencia de una comida baja en grasas y baja en calorías (LFLC), la AUC_{inf} disminuyó un promedio de 21% y la C_{max} un 36%, con ranitidina. En ausencia de comida, el efecto fue más pronunciado con una disminución del 30% en AUC_{inf} y un descenso del 51% en la C_{max}, con ranitidina comparado con el estado de ayunas sin la administración conjunta de ranitidina. El análisis farmacocinético de población no mostró un efecto significativo sobre la farmacocinética de alpelisib con la administración de agentes reductores del ácido, incluyendo inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de receptor H2 y antiácidos. Por tanto, se puede administrar de forma concomitante alpelisib con agentes reductores de ácido, siempre que alpelisib se tome inmediatamente después de la comida (ver sección 4.2).

Inductores de CYP3A4

La administración de 600 mg de rifampicina (un inductor potente de CYP3A4) una vez al día durante 7 días seguido de la administración conjunta de una dosis única de 300 mg de alpelisib en el día 8, disminuyó la C_{max} de alpelisib en un 38% y el AUC en un 57% en adultos sanos (N=25). La administración conjunta de 600 mg de rifampicina una vez al día durante 15 días con 300 mg de alpelisib una vez al día desde el día 8 hasta el día 15 disminuyó la C_{max} de alpelisib en el estado estacionario en un 59% y el AUC en un 74%.

La administración conjunta de un inductor potente de CYP3A4 disminuye el AUC de alpelisib, lo que puede reducir la eficacia de alpelisib. Se debe evitar la administración conjunta de alpelisib con inductores potentes de CYP3A4 (p.ej. apalutamida, carbamazepina, enzalutamida, mitotano, fenitoína, rifampicina, hierba de San Juan) y se debe considerar la selección de un medicamento concomitante alternativo, sin potencial o con un mínimo potencial de inducción de CYP3A4.

Medicamentos a los que alpelisib puede alterar la concentración plasmática

Sustratos de CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2B6

No se requiere ajuste de dosis cuando se administra Piqray junto con sustratos de CYP3A4 (p.ej. everolimus, midazolam), sustratos de CYP2C8 (p.ej. repaglinida), sustratos de CYP2C9 (p.ej. warfarina), sustratos de CYP2C19 (p.ej. omeprazol). En el caso de sustratos de CYP2B6 no se

observaron cambios relevantes en la exposición cuando se administraron junto con Piqray, sin embargo se deben interpretar los resultados con precaución debido a que los datos son limitados (ver sección 5.2).

En un estudio de interacción fármaco-fármaco, la administración conjunta de alpelisib con everolimus, un sustrato sensible de CYP3A4, confirmó que no hay interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas (aumento en AUC de un 11,2%) entre alpelisib y sustratos de CYP3A4. No se observó cambio en la exposición a everolimus a dosis de alpelisib entre 250 y 300 mg.

En individuos sanos, la administración conjunta de un sustrato de CYP2C9 (S-warfarina) junto con alpelisib aumentó la exposición de S-warfarina una media de 34% y 19% para AUC_{inf} y C_{max} respectivamente, comparado con la administración de S-warfarina sola, lo que indica que alpelisib es un inhibidor leve de CYP2C9.

Sustancias que son sustratos de transportadores

Las evaluaciones *in vitro* indican que alpelisib (y/o su metabolito BZG791) tiene un potencial de inhibir las actividades de los transportadores de fármaco OAT3 y de BCRP intestinal y P-gp. Piqray se debe usar con precaución en combinación con sustratos sensibles de estos transportadores que presentan un estrecho margen terapéutico porque Piqray puede aumentar la exposición sistémica a estos sustratos.

Anticonceptivos hormonales

No se han realizado ensayos clínicos evaluando el potencial de interacción fármaco-fármaco entre alpelisib y anticonceptivos hormonales.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Piqray está indicado en hombres y mujeres posmenopáusicas. No se debe utilizar en mujeres que están o pueden estar embarazadas, o en periodo de lactancia (ver sección 4.1).

Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en hombres y mujeres

Se debe informar a las mujeres en edad fértil que alpelisib ha demostrado en estudios en animales y por su mecanismo de acción que puede ser perjudicial para el desarrollo del feto. Estudios de desarrollo embrionario en ratas y conejos han demostrado que la administración oral de alpelisib durante la organogénesis induce embriotoxicidad, fetotoxicidad y teratogenicidad (ver sección 5.3).

En caso que mujeres en edad fértil tomen Piqray, deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces (p.ej. método de doble barrera) cuando toman Piqray y durante al menos 1 semana después de finalizar el tratamiento con Piqray.

Los pacientes varones con parejas sexuales que están embarazadas, que es posible que estén embarazadas o que pueden quedarse embarazadas, deben utilizar preservativos durante las relaciones sexuales mientras estén tomando Piqray y durante al menos 1 semana después de finalizar el tratamiento con Piqray.

Consultar la sección 4.6 de la ficha técnica de fulvestrant.

Embarazo

Piqray no está indicado y no se debe utilizar en mujeres que están o pueden estar embarazadas (ver sección 4.1).

No hay datos relativos al uso de alpelisib en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No se recomienda utilizar Piqray durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos

anticonceptivos.

Antes de iniciar el tratamiento con Piqray se debe verificar la ausencia de embarazo en mujeres con potencial reproductivo.

Lactancia

Se desconoce si alpelisib se excreta en la leche materna o animal.

Debido al potencial de reacciones adversas graves en el lactante, se recomienda que las mujeres no den lactancia materna durante el tratamiento y durante al menos 1 semana después de la última dosis de Piqray.

Fertilidad

No hay datos clínicos disponibles sobre los efectos de alpelisib sobre la fertilidad. En base a estudios de toxicidad a dosis repetidas y de fertilidad en animales, alpelisib puede alterar la fertilidad en hombres y mujeres con potencial reproductivo (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Piqray sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se debe advertir a los pacientes que tengan precaución cuando conduzcan o utilicen máquinas en caso que presenten fatiga o visión borrosa durante el tratamiento (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad está basado en los datos de 284 pacientes en el grupo de Piqray más fulvestrant del ensayo fase III doble ciego, controlado con placebo.

Las RAs más frecuentes (notificadas con una frecuencia >20% en la población del estudio combinada mutadas y no mutadas) fueron aumento de la glucosa plasmática (79,2%), aumento de creatinina (67,6%), diarrea (59,5%), aumento de gamma-glutamyltransferasa (53,2%), erupción (51,8%), disminución del recuento de linfocitos (55,3%), náusea (46,8%), aumento de alanina aminotransferasa (44,0%), anemia (44,0%), fatiga (43,3%), aumento de lipasa (42,6%), disminución del apetito (35,9%), estomatitis (30,3%), vómitos (28,5%), disminución de peso (27,8%), hipocalcemia (27,8%), disminución de la glucosa plasmática (26,8%) y prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activado (aPTT) (22,2%) y alopecia (20,4%).

Las RAs más frecuentes de grado 3 o 4 (notificadas con una frecuencia $\geq 2\%$) fueron aumento de la glucosa plasmática (39,1%), erupción (19,4%), aumento de gamma-glutamyltransferasa (12,0%), disminución del recuento de linfocitos (9,2%), diarrea (7,0%), aumento de lipasa (7,0%), hipopotasemia (6,3%), fatiga (5,6%), disminución de peso (5,3%), anemia (4,9%), hipertensión (4,6%), aumento de alanina aminotransferasa (4,2%), náusea (2,8%), aumento de creatinina (2,8%), estomatitis (2,5%), hipocalcemia (2,1%) e inflamación de mucosas (2,1%).

Las RAs más frecuentes que supusieron una interrupción del tratamiento fueron hiperglucemia (6,3%), erupción (4,2%), diarrea (2,8%) y fatiga (2,5%).

Tabla de reacciones adversas

Las RAs del ensayo clínico fase III y la experiencia poscomercialización (Tabla 7) se clasifican según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA. Dentro de esta clasificación, las RAs se clasifican por frecuencia, con las reacciones más frecuentes primero. Dentro de cada grupo de frecuencia, las RAs se presentan en orden decreciente de gravedad. Además la correspondiente categoría de

frecuencia para cada reacción adversa se basa en la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 7 RAs observadas en el ensayo clínico fase III y durante la experiencia poscomercialización

Reacción adversa	Cualquier grado (%)		Grados 3 o 4 (%)
Infecciones e infestaciones			
Infección del tracto urinario ¹	Muy frecuente	29 (10,2)	2 (0,7)*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Anemia	Muy frecuente	125 (44,0)	14 (4,9)*
Disminución del recuento de linfocitos	Muy frecuente	157 (55,3)	26 (9,2)
Disminución del recuento de plaquetas	Muy frecuente	43 (15,1)	4 (1,4)*
Trastornos del sistema inmunológico			
Hipersensibilidad ²	Frecuente	11 (3,9)	2 (0,7)*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Aumento de la glucosa plasmática	Muy frecuente	225 (79,2)	111 (39,1)
Disminución de la glucosa plasmática	Muy frecuente	76 (26,8)	1 (0,4)
Disminución del apetito	Muy frecuente	102 (35,9)	2 (0,7)*
Hipotasemia	Muy frecuente	42 (14,8)	18 (6,3)
Hipocalcemia	Muy frecuente	79 (27,8)	6 (2,1)
Disminución de magnesio	Muy frecuente	34 (12,0)	1 (0,4)
Deshidratación	Frecuente	10 (3,5)	1 (0,4)*
Cetoacidosis ³	Poco frecuente	2 (0,7)	2 (0,7)
Síndrome hiperglucémico hiperosmolar no cetósico (SHHNC) [#]	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Trastornos psiquiátricos			
Insomnio	Frecuente	22 (7,7)	
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	Muy frecuente	55 (19,4)	2 (0,7)*
Disgeusia ⁴	Muy frecuente	44 (15,5)	1 (0,4)*
Trastornos oculares			
Visión borrosa	Frecuente	15 (5,3)	1 (0,4)*
Ojo seco	Frecuente	10 (3,5)	
Trastornos vasculares			
Hipertensión	Frecuente	27 (9,5)	13 (4,6)
Linfoedema	Frecuente	16 (5,6)	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Neumonitis ⁵	Frecuente	5 (1,8)	1 (0,4)*

Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	Muy frecuente	169 (59,5)	20 (7,0)*
Náusea	Muy frecuente	133 (46,8)	8 (2,8)*
Estomatitis ⁶	Muy frecuente	86 (30,3)	7 (2,5)*
Vómito	Muy frecuente	81 (28,5)	2 (0,7)*
Dolor abdominal	Muy frecuente	50 (17,6)	4 (1,4)*
Dispepsia	Muy frecuente	33 (11,6)	
Dolor dental	Frecuente	13 (4,6)	1 (0,4)*
Gingivitis	Frecuente	11 (3,9)	1 (0,4)*
Dolor gingival	Frecuente	9 (3,2)	
Queilitis	Frecuente	8 (2,8)	
Pancreatitis	Poco frecuente	1 (0,4)	1 (0,4)
Colitis [#]	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Erupción ⁷	Muy frecuente	147 (51,8)	55 (19,4)*
Alopecia	Muy frecuente	58 (20,4)	
Prurito	Muy frecuente	53 (18,7)	2 (0,7)*
Sequedad de la piel ⁸	Muy frecuente	53 (18,7)	1 (0,4)*
Eritema ⁹	Frecuente	18 (6,3)	2 (0,7)*
Dermatitis ¹⁰	Frecuente	10 (3,5)	2 (0,7)*
Síndrome de eritrodístesia palmo-plantar	Frecuente	5 (1,8)	
Eritema multiforme	Frecuente	3 (1,1)	2 (0,7)*
Síndrome de Stevens-Johnson	Poco frecuente	1 (0,4)	1 (0,4)*
Reacción con eosinofilia y síntomas sistémicos (RESS) [#]	Frecuencia desconocida	Frecuencia desconocida	Frecuencia desconocida
Angioedema [#]	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Espasmos musculares	Frecuente	22 (7,7)	
Mialgia	Frecuente	19 (6,7)	1 (0,4)*
Osteonecrosis de mandíbula	Frecuente	16 (5,6)	5 (1,8)*
Trastornos renales y urinarios			
Lesión renal aguda	Frecuente	16 (5,6)	5 (1,8)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Fatiga ¹¹	Muy frecuente	123 (43,3)	16 (5,6)*
Inflamación en mucosas	Muy frecuente	56 (19,7)	6 (2,1)*
Edema periférico	Muy frecuente	47 (16,5)	
Pirexia	Muy frecuente	45 (15,8)	2 (0,7)
Sequedad de mucosas ¹²	Muy frecuente	36 (12,7)	1 (0,4)*
Edema ¹³	Frecuente	18 (6,3)	

Exploraciones complementarias			
Pérdida de peso	Muy frecuente	79 (27,8)	15 (5,3)*
Aumento de creatinina en sangre	Muy frecuente	192 (67,6)	8 (2,8)*
Aumento de gamma-glutamilttransferasa	Muy frecuente	151 (53,2)	34 (12,0)
Aumento de alanina aminotransferasa	Muy frecuente	125 (44,0)	12 (4,2)*
Aumento de lipasa	Muy frecuente	121 (42,6)	20 (7,0)
Prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activado (aPTT)	Muy frecuente	63 (22,2)	2 (0,7)
Disminución de albúmina	Muy frecuente	41 (14,4)	1 (0,4)
Aumento de hemoglobina glicosilada	Frecuente	8 (2,8)	0
*	No se observó ninguna RA de grado 4		
#	Reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización. Estas proceden de notificaciones espontáneas para las que no siempre es posible establecer de forma fiable la frecuencia o la relación causal con la exposición al medicamento.		
1	Infección del tracto urinario: también incluye un caso único de urosepsis		
2	Hipersensibilidad: también incluye dermatitis alérgica		
3	Cetoacidosis: también incluye cetoacidosis diabética (ver sección 4.4)		
4	Disgeusia: también incluye ageusia, hipogeusia		
5	Neumonitis: también incluye enfermedad pulmonar intersticial		
6	Estomatitis: también incluye úlcera aftosa y ulceración en la boca		
7	Erupción: también incluye erupción maculopapular, erupción macular, erupción generalizada, erupción papular, erupción prurítica		
8	Sequedad de la piel: también incluye fisuras en la piel, xerosis, xeroderma		
9	Eritema: también incluye eritema generalizado		
10	Dermatitis: también incluye dermatitis acneiforme		
11	Fatiga: también incluye astenia		
12	Sequedad de mucosas: también incluye boca, sequedad vulvovaginal		
13	Edema: también incluye hinchazón facial, edema facial, edema palpebral		

Descripción de las RAs seleccionadas

Hiperglucemia

Se notificó hiperglucemia (GPA >160 mg/dl) en 190 pacientes (66,9%); se notificaron acontecimientos de grado 2 (GPA 160-250 mg/dl), grado 3 (GPA >250-500 mg/dl) y grado 4 (GPA >500 mg/dl) en un 16,2%, 33,8% y 4,6% de pacientes, respectivamente.

Según los valores basales de GPA y de HbA1c, el 56% de pacientes se consideraron pre-diabéticos (GPA >100-126 mg/dl [5,6 a 6,9 mmol/l] y/o HbA1c 5,7-6,4%) y el 4,2% de los pacientes se consideraron diabéticos (GPA ≥126 mg/dl [≥7,0 mmol/l] y/o HbA1c ≥6,5%). El 74,8% de los pacientes que eran pre-diabéticos al inicio experimentaron hiperglucemia (cualquier grado) cuando se trataron con alpelisib. Entre todos los pacientes con hiperglucemia de grado ≥2 (GPA ≥160 mg/dl), la mediana de tiempo hasta la primera aparición fue de 15 días (intervalo: 5 días a 900 días) (en base a los hallazgos de laboratorio). La mediana de duración de la hiperglucemia de grado ≥2 fue de 10 días (IC 95%: 8 a 13 días). En pacientes con hiperglucemia de ≥grado 2, la mediana de tiempo hasta la mejoría (al menos un grado desde el primer acontecimiento) fue de 8 días (IC 95%: 8 a 10 días). En todos los pacientes que continuaron con fulvestrant después de interrumpir Piqray, los niveles de GPA volvieron a los iniciales (normales).

La hiperglucemia se manejó con medicamentos antidiabéticos, ver la sección 4.4

Erupción

Se notificaron casos de erupciones (incluyendo erupción maculopapular, macular, generalizada, papular y prurítica, dermatitis y dermatitis acneiforme) en 153 pacientes (53,9%). La erupción fue predominantemente de leve a moderada (grados 1 o 2) y respondió al tratamiento, y en algunos casos

acompañada de prurito y sequedad de la piel. En un 13,7% y un 20,1% de pacientes se notificaron acontecimientos de grado 2 y 3 respectivamente, con una mediana de tiempo hasta el primer inicio de 12 días (intervalo: 2 días a 220 días).

Entre los pacientes que recibieron tratamiento profiláctico para la erupción incluyendo antihistamínicos, se notificaron erupciones de forma menos frecuente que en la población global, 26,1% frente a 53,9% para todos los grados, 11,4% frente a 20,1% para grado 3, y 3,4% frente a 4,2% para erupción que supuso la interrupción permanente de Piqray. En consecuencia se puede iniciar el tratamiento con antihistamínicos de forma profiláctica, en el momento de iniciar el tratamiento con Piqray.

Toxicidad gastrointestinal (náusea, diarrea, vómitos)

Se notificaron diarrea, náusea y vómitos en un 59,5%, 46,8% y 28,5% de los pacientes, respectivamente (ver Tabla 7).

Se notificaron casos de diarrea de grado 2 y 3 en un 19,7% y 7,0% de pacientes, respectivamente, con una mediana de tiempo hasta el inicio de diarrea de grado ≥ 2 de 50 días (intervalo: 1 día a 954 días).

Durante el tratamiento con Piqray se notificó diarrea grave y consecuencias clínicas, como deshidratación y lesión renal aguda, y se resolvió con intervención adecuada (ver Tabla 4). Se utilizaron antieméticos (p.ej. ondansetron) y antidiarreicos (p.ej. loperamida) en 28/153 pacientes (17,6%) y en 109/169 pacientes (64,5%), respectivamente, para manejar los síntomas.

Osteonecrosis de la mandíbula (ONM)

Se notificó ONM en un 5,6% de pacientes (16/284) en el grupo de Piqray más fulvestrant. Quince pacientes que presentaron ONM estuvieron expuestos a tratamiento concomitante con bisfosfonatos (p.ej. ácido zoledrónico) o inhibidores del ligando RANK (p.ej. denosumab). Por lo tanto, en pacientes que recibieron Piqray y bisfosfonatos o inhibidores del ligando RANK, no se puede excluir un aumento de riesgo de aparición de ONM.

Pacientes de edad avanzada

En pacientes de ≥ 65 años tratados con alpelisib más fulvestrant, se observó una mayor incidencia de hiperglucemia de grado 3-4 (45,3%) comparado con pacientes de < 65 años (33,5%), mientras en pacientes con < 75 años, la hiperglicemia de grado 3-4 fue 36% comparado al 55,9% en pacientes con ≥ 75 años.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

Síntomas

Las reacciones adversas asociadas con sobredosis han sido consistentes con el perfil de seguridad de Piqray e incluyeron hiperglucemia, náuseas, astenia y erupción.

Manejo

Se deben iniciar las medidas sintomáticas y de soporte generales en todos los casos de sobredosis cuando se considere necesario. No existe un antídoto conocido para Piqray.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, otros agentes antineoplásicos, código ATC: L01EM03

Mecanismo de acción

Alpelisib es un inhibidor de fosfatidilinositol 3 cinasa, α -específico, de clase I (PI3K α). Las mutaciones de ganancia funcional en la codificación genética de la subunidad catalítica α de PI3K producen la activación de la señal de PI3K α y de AKT, la transformación celular y la generación de tumores en modelos *in vitro* e *in vivo*.

En líneas celulares de cáncer de mama, alpelisib inhibió la fosforilación de las dianas de la cascada de PI3K incluyendo AKT, y mostraron actividad en las líneas celulares portadoras de una mutación PIK3CA.

In vivo, alpelisib inhibió la vía de señalización PI3K/AKT y redujo el crecimiento tumoral en modelos xenografts, incluyendo modelos de cáncer de mama.

Se ha demostrado que la inhibición de PI3K debida al tratamiento con alpelisib induce un aumento de la transcripción del receptor de estrógeno (RE) en células de cáncer de mama. La combinación de alpelisib y fulvestrant demostró un aumento de la actividad antitumoral comparado con cualquiera de los tratamientos por separado, en modelos de xenoinjerto derivados de líneas celulares de cáncer de mama RE-positivo, con mutación de PIK3CA.

La vía de señalización PI3K/AKT es responsable de la homeostasis de la glucosa, y la hiperglucemia es una reacción adversa esperada debida a la inhibición de PI3K.

Eficacia clínica y seguridad

Piqray se evaluó en un ensayo pivotal fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de alpelisib en combinación con fulvestrant en mujeres posmenopáusicas, y hombres con cáncer de mama avanzado HR+, HER2- (loco-regional recurrente o metastásico), cuya enfermedad había progresado o recurrido durante o después de un tratamiento con un inhibidor de la aromatasas (con o sin combinación de CDK4/6).

Se incluyeron un total de 572 pacientes en dos cohortes, una cohorte con mutación PIK3CA y una cohorte sin mutación PIK3CA en el cáncer de mama. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir o bien alpelisib 300 mg más fulvestrant o bien placebo más fulvestrant. Se estratificó la aleatorización por la presencia de metástasis en el pulmón y/o en el hígado y por el tratamiento previo con inhibidores de CDK4/6.

En la cohorte con mutación de PIK3CA, se aleatorizaron 169 pacientes con una o más mutaciones de PIK3CA (C420R, E542K, E545A, E545D [1635G>T solo], E545G, E545K, Q546E, Q546R, H1047L, H1047R o H1047Y) a recibir alpelisib en combinación con fulvestrant y se aleatorizaron 172 pacientes a recibir placebo en combinación con fulvestrant. En esta cohorte 170 pacientes (49,9%) presentaban metástasis en hígado/pulmón y 20 pacientes (5,9%) habían recibido tratamiento previo con un inhibidor de CDK4/6.

Los pacientes tenían una mediana de edad de 63 años (intervalo: 25 a 92 años). El 44,9% de pacientes tenían 65 años o más y <85 años. Los pacientes incluidos eran de raza blanca (66,3%), asiática (21,7%) y negra o afroamericana (1,2%). La población del ensayo incluyó un hombre incluido en la cohorte con mutación de PIK3CA y tratado con alpelisib y fulvestrant. El 66,0% y el 33,4% de los pacientes tenían un estado funcional ECOG de 0 y 1, respectivamente.

El 97,7% de los pacientes habían recibido tratamiento hormonal previo. En el 67,7% de los pacientes, el último tratamiento antes de incluirse en el ensayo fue tratamiento hormonal. Los tratamientos hormonales utilizados de forma más frecuente fueron letrozol y anastrozol. El 47,8% de los pacientes recibieron el último tratamiento hormonal antes de incluirse en el ensayo en el contexto metastásico y el 51,9% de individuos como tratamiento adyuvante. En total, se consideró que el 85,6% de los pacientes presentaban enfermedad con resistencia hormonal; se observó resistencia hormonal primaria (resistencia *de novo*) en un 13,2% y resistencia hormonal secundaria (recaída/progresión tras una respuesta inicial) en un 72,4% de pacientes.

Estaban bien equilibradas las características demográficas y basales de la enfermedad, el estado funcional ECOG, la carga tumoral y el tratamiento antineoplásico previo entre los grupos del ensayo.

Durante la fase de tratamiento aleatorizado, se administró 300 mg de alpelisib o bien placebo por vía oral una vez al día de forma continuada. Se administró 500 mg de fulvestrant por vía intramuscular los días 1 y 15 del ciclo 1 y posteriormente el día 1 de un ciclo de 28 días durante la fase de tratamiento (administración ± 3 días).

No se permitió a los pacientes cruzar del grupo placebo al de alpelisib durante el ensayo o después de la progresión de la enfermedad.

La variable primaria del ensayo fue la supervivencia libre de progresión (SLP) en pacientes con una mutación de PIK3CA, utilizando el “Response Evaluation Criteria in Solid Tumors” (RECIST v1.1), basado en la evaluación del investigador. La variable secundaria principal fue la supervivencia global (SG) en pacientes con una mutación de PIK3CA.

Otras variables secundarias incluyeron la SLP para pacientes sin mutación de PIK3CA y SG para pacientes sin mutación PIK3CA.

Análisis de eficacia primario

El estudio alcanzó su objetivo primario en el análisis final de SLP (fecha de corte 12 de junio de 2018), demostrando una mejora en la SLP estadísticamente significativa, según la valoración del investigador, en la cohorte con mutación de PIK3CA en pacientes tratados con alpelisib más fulvestrant, respecto a pacientes tratados con placebo más fulvestrant, con una reducción de riesgo de progresión de la enfermedad o muerte estimada del 35% en favor del tratamiento con alpelisib más fulvestrant (ver Tabla 8).

Tabla 8 Ensayo C2301 análisis de eficacia primario – Resumen de los resultados de eficacia basados en RECIST (FAS (“full analysis set”), cohorte con mutación PIK3CA).
Fecha de corte: 12-Junio-2018

	Piqray + fulvestrant (n=169)	Placebo + fulvestrant (n=172)
Mediana de la supervivencia libre de progresión (SLP) (meses, IC 95%)		
Valoración radiológica del investigador [#]		
Cohorte con mutación de PIK3CA (N=341)	11,0 (7,5 a 14,5)	5,7 (3,7 a 7,4)
Hazard ratio (IC 95%)	0,65 (0,50 a 0,85)	
Valor de p ^a	0,00065	
Valoración por un comité de revisión independiente y ciego* [#]		
Cohorte con mutación de PIK3CA (N=173)	11,1 (7,3 a 16,8)	3,7 (2,1 a 5,6)
Hazard ratio (IC 95%)	0,48 (0,32 a 0,71)	
Valor de p	N/A	
IC = intervalo de confianza; N = número de pacientes; N/A = no aplica		
^a el valor de p se obtiene del test de log-rank estratificado unilateral.		
[#] Por RECIST 1.1		
* Basado en una aproximación de 50% de muestra auditados		

En la cohorte con mutación de PIK3CA, el análisis de la SLP de los subgrupos, por evaluación del investigador, según factores de estratificación en la aleatorización, se observó un efecto del tratamiento en general consistente en favor del grupo de alpelisib, independientemente de la presencia o ausencia de metástasis de pulmón/hígado.

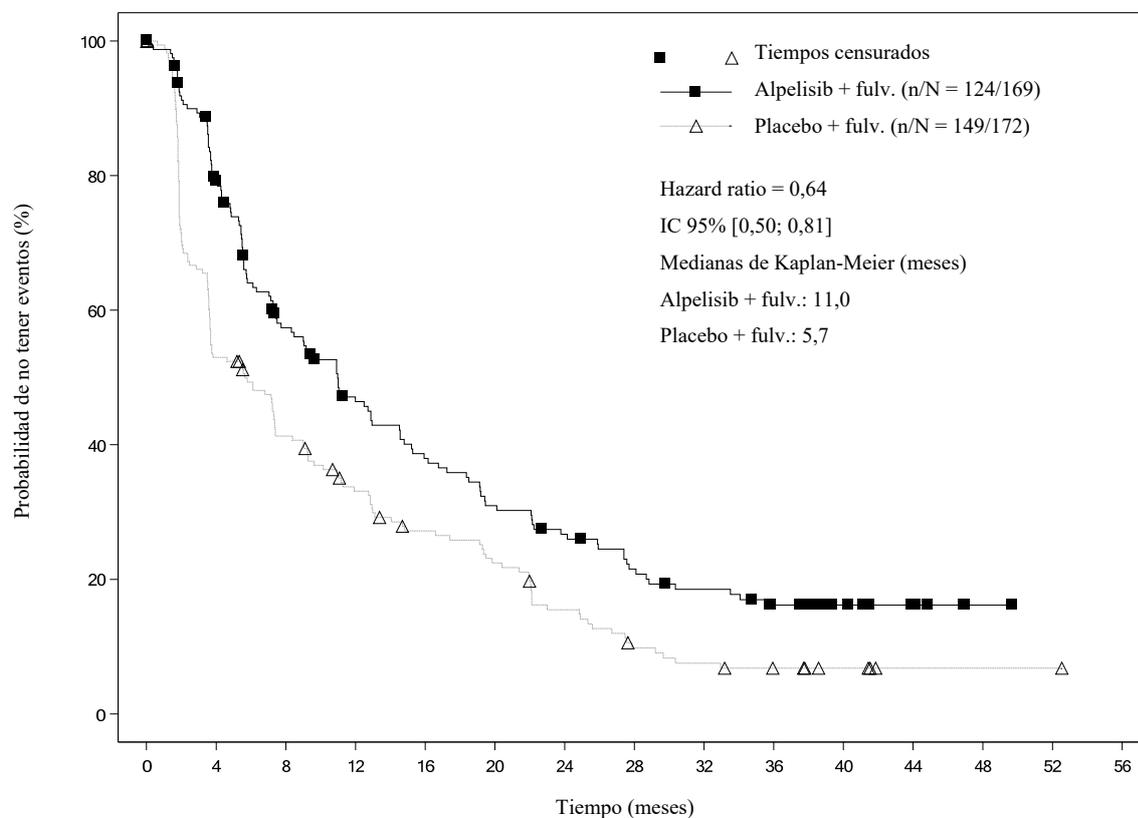
Entre 20 pacientes tratados previamente con inhibidor de CDK4/6 el hazard ratio (HR) de SLP fue 0,48 (IC 95%: 0,17, 1,36); la mediana de SLP fue de 1,8 meses (IC 95%: 1,7, 3,6) en el grupo de placebo más fulvestrant y 5,5 meses (IC 95%: 1,6, 16,8) en el grupo de alpelisib más fulvestrant.

Utilizando datos con fecha de corte 12 de Junio de 2018, los resultados de SLP para el subgrupo de pacientes con resistencia hormonal (HR=0,64; IC 95%: 0,49, 0,85, n=292) y de pacientes con sensibilidad hormonal (HR=0,87; IC 95%: 0,35, 2,17, n=39) fueron favorables al grupo de alpelisib más fulvestrant. El número de pacientes hormonosensibles con mutación PIK3CA fue limitado (n=39) y estos resultados se deben interpretar con precaución.

Utilizando los datos de fecha de corte 12 de Junio de 2018 la tasa de respuesta global en pacientes con enfermedad medible al inicio fue de 35,7% (IC 95%: 27,4, 44,7) en el grupo de alpelisib más fulvestrant y de 16,2% (IC 95%: 10,4, 23,5) en el grupo con placebo más fulvestrant.

En el momento en que se realizó el análisis final de SG (fecha de corte de 23 de Abril de 2020) se llevó a cabo un análisis descriptivo de seguimiento de eficacia para los datos de SLP. Con una mediana de duración desde la aleatorización a la fecha de corte de aproximadamente 42 meses, los resultados de SLP notificados fueron consistentes con los del análisis de SLP primario. Hubo una reducción de riesgo de progresión o muerte estimada del 36% en favor del tratamiento con alpelisib más fulvestrant (HR=0,64; IC 95%: 0,50, 0,81) (Figura 1).

Figura 1 Estudio C2301 – Gráfica de Kaplan-Meier de SLP según valoración del investigador (FAS (“full analysis set”), cohorte con mutación PIK3CA): actualización descriptiva con datos a fecha de corte 23 de abril de 2020

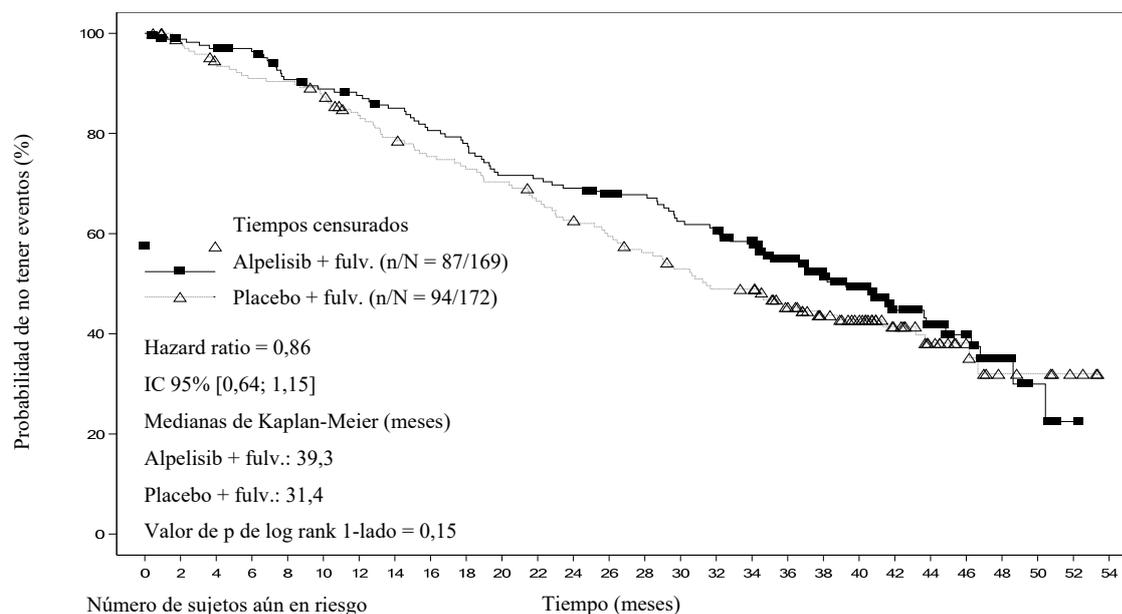


	Número de sujetos aún en riesgo														
Tiempo (meses)	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56
Alpelisib + fulv.	169	123	85	66	54	44	37	29	24	18	12	6	1	0	0
Placebo + fulv.	172	89	67	51	40	33	22	13	10	7	4	1	1	1	0

Análisis final de supervivencia global

En el análisis final de SG el estudio no alcanzó su objetivo secundario principal. Con fecha de corte de 23 de abril de 2020 se notificaron un total de 87 muertes (51,5%) en el grupo de alpelisib más fulvestrant y 94 (54,7%) en el grupo de placebo más fulvestrant. El HR fue de 0,86 (IC 95%: 0,64, 1,15; p = 0,15, unilateral) y no se cruzó el límite de eficacia pre-especificado de O’Brien-Fleming de $p \leq 0,0161$. La mediana de SG fue de 39,3 meses (IC 95%: 34,1, 44,9) en el grupo de alpelisib más fulvestrant y 31,4 meses (IC 95%: 26,8, 41,3) en el grupo de placebo más fulvestrant (Figura 2).

Figura 2 Estudio C2301 análisis secundario clave – gráfica de Kaplan-Meier de SG (FAS (“full analysis set”), cohorte con mutación PIK3CA) con fecha de corte de 23 de abril de 2020



En pacientes tratados previamente con inhibidores de CDK4/6 (n=20), la mediana de SG en el grupo de alpelisib más fulvestrant fue de 29,8 meses (IC 95%: 6,7, 38,2) comparado con 12,9 meses (IC 95%: 2,5, 34,6) en el grupo de placebo más fulvestrant (HR=0,67; IC 95%: 0,21, 2,18).

Cohorte sin mutación de PIK3CA

No se observó beneficio en la SLP en pacientes cuyos tumores no presentaban una mutación de PIK3CA en el tejido.

Uso previo de fulvestrant en el ensayo CBYL719X2101

En el ensayo pivotal no se incluyeron pacientes con tratamiento previo con fulvestrant. En el ensayo fase I CBYL719X2101, 39 pacientes notificaron tratamiento previo con fulvestrant. La mejor respuesta global al tratamiento con alpelisib más fulvestrant para los 21 sujetos con mutaciones PIK3CA y enfermedad medible al inicio fueron respuesta parcial en 7 sujetos, enfermedad estable en 11 sujetos, y enfermedad progresiva en 2 sujetos. Por tanto, no se ha establecido la evidencia de eficacia de este tratamiento en pacientes previamente tratados con fulvestrant debido a los datos limitados en este momento (ver sección 4.4.).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Piqray en todos los grupos de la población pediátrica en cáncer de mama (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se investigó la farmacocinética de alpelisib en pacientes, con una pauta de dosificación oral de entre 30 y 450 mg diarios. En sujetos sanos se administraron como dosis oral única entre 300 y 400 mg. La farmacocinética fue comparable en pacientes oncológicos y en individuos sanos.

Absorción

Tras la administración oral de alpelisib, la mediana de tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática pico (T_{max}) osciló entre 2,0 y 4,0 horas, independiente de la dosis, el tiempo o la pauta. En base al modelo de absorción se estimó que la biodisponibilidad era muy alta (>99%) en condiciones de administración con comida pero más baja en condiciones de ayunas (~68,7% a la dosis de 300 mg). En la mayoría de los pacientes se espera que se alcancen los niveles plasmáticos de alpelisib del estado estacionario el día 3 tras el inicio del tratamiento, después de una dosificación diaria.

Efecto de la comida

La absorción de alpelisib se ve afectada por la comida. En voluntarios sanos después de una dosis única oral de 300 mg de alpelisib, la ingestión de una comida de alto contenido graso y muy calórica (HFLC) (985 calorías con 58,1 g de grasa) aumentó la AUC_{inf} en un 73% y la C_{max} en un 84%, comparado con el estado de ayunas y una comida de bajo contenido en grasa y baja en calorías (LFLC) (334 calorías con 8,7 g de grasa) aumentó la AUC_{inf} en un 77% y la C_{max} en un 145%. No se encontró una diferencia significativa en la AUC_{inf} entre los dos tipos de comida (LFLC y HFHC), con una proporción de media geométrica de 0,978 (IC: 0,876, 1,09), demostrando que ni el contenido de grasa ni la ingestión calórica global tiene un impacto considerable sobre la absorción. La potencial causa del efecto de la comida es el aumento en la solubilidad gastrointestinal por la bilis, secretada en respuesta a la toma de alimentos. Por tanto, Piqray se debe tomar inmediatamente después de una comida a la misma hora aproximadamente cada día.

Distribución

Alpelisib se une de forma moderada a las proteínas con una fracción libre del 10,8% independientemente de la concentración. Alpelisib se distribuyó igualmente entre los glóbulos rojos y el plasma con una proporción sangre-plasma media *in vivo* de 1.03. Dado que alpelisib es un sustrato de transportadores de flujo humanos, no se espera que cruce la barrera hematoencefálica en humanos. El volumen de distribución de alpelisib en el estado estacionario (V_{ss}/F) se estima que es 114 litros (CV% intersujetos 49%).

Biotransformación

Estudios *in vitro* han demostrado que la vía metabólica más importante fue la formación del metabolito de hidrólisis BZG791 por hidrólisis química y enzimática, seguida por una hidroxilación mediada por CYP3A4. La hidrólisis de alpelisib ocurre sistémicamente por descomposición química y por hidrólisis enzimática, expresada por vía de enzimas de alta capacidad (esterasas, amidasas, colinesterasa) de presencia generalizada, no limitada al hígado. Los metabolitos y glucurónidos mediados por CYP3A4 supusieron ~15% de la dosis; BZG791 supuso ~40-45% de la dosis. El resto de la dosis, que se encontró como alpelisib inalterado en orina y heces, se excretó o bien como alpelisib o no se absorbió.

Eliminación

Según un análisis farmacocinético de población alpelisib mostró un aclaramiento bajo con 9,2 l/h (CV% 21%) en condiciones de después de tomar alimentos. La vida media derivada de la población, independiente de la dosis y del tiempo, fue de 8 a 9 horas en el estado estacionario con 300 mg una vez al día.

En un estudio de equilibrio de masa en humanos, después de administración oral, alpelisib y sus metabolitos se encontraron principalmente en las heces (81,0%), como alpelisib, o bien metabolizado como BZG791. La excreción en orina es menor (13,5%), con alpelisib inalterado (2%). Después de una dosis única oral de [14C]-alpelisib, el 94,5% de la dosis radiactiva total administrada se recuperó en 8 días.

Linealidad/No linealidad

Se encontró que la farmacocinética era lineal con respecto a la dosis y el tiempo entre 30 y 450 mg en condiciones de después de tomar alimentos. Después de múltiples dosis, la exposición de alpelisib (AUC) en el estado estacionario es sólo ligeramente superior a la de una dosis única, con una acumulación media de 1,3 a 1,5 con una pauta posológica diaria.

Interacción metabólica

Sustratos de CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2B6

En un estudio de interacción fármaco-fármaco, la administración conjunta de dosis repetidas de 300 mg de alpelisib con una dosis única de sustratos sensibles de CYP3A4 (midazolam), CYP2C8 (repaglinida), CYP2C9 (warfarina), CYP2C19 (omeprazol) y CYP2B6 (bupropion), administrados como una mezcla (cocktail), se observó que no existe interacción farmacocinética clínicamente significativa. Los datos del sustrato de CYP2B6 (bupropion) se deben interpretar con precaución debido al pequeño tamaño de la muestra.

En individuos sanos, la administración conjunta de un sustrato de CYP2C9 (S-warfarina) con dosis repetidas de 300 mg de alpelisib en el estado estacionario, aumentaron la exposición a S-warfarina una media de 34% y 19% para AUC_{inf} y C_{max} respectivamente, comparado con la administración de S-warfarina sola. Esto indica que alpelisib es un inhibidor leve de CYP2C9.

En un estudio de interacción fármaco-fármaco con everolimus, un sustrato sensible de CYP3A4 y P-gp, en pacientes con tumores sólidos avanzados, la AUC aumentó en un 11,2%. No se espera un cambio clínicamente significativo como resultado de la interacción con sustratos de CYP3A4.

Inductores de CYP3A4

En un estudio de interacción fármaco-fármaco la administración conjunta de alpelisib y rifampicina, un inductor potente de CYP3A4, confirmó que existe una interacción farmacocinética clínicamente significativa entre alpelisib y los inductores potentes de CYP3A4 (ver sección 4.5).

Interacción basada en transportadores

En base a los datos *in vitro*, no se puede descartar la inhibición del transportador de anión orgánico renal OAT3 por alpelisib (y/o su metabolito BZG791) en pacientes a la dosis terapéutica.

Alpelisib mostró sólo una inhibición débil *in vitro* respecto de los transportadores de flujo expresados de forma generalizada (P-gp, BCRP, MRP2, BSEP), transportadores de portadores de solutos en la entrada del hígado (OATP1B1, OATP1B3, OCT1) y transportadores de portadores de solutos en el riñón (OAT1, OCT2, MATE1, MATE2K). La inhibición no se traduce en una relevancia clínica puesto que las concentraciones no unidas en el estado estacionario (o concentraciones en la entrada del hígado) a la dosis terapéutica y a la dosis máxima tolerada son significativamente menores a las constantes de inhibición no unidas determinadas experimentalmente o CI₅₀. Debido a las altas concentraciones de alpelisib en el lumen intestinal, no se puede excluir completamente un efecto sobre la P-gp intestinal y BCRP.

Poblaciones especiales

Efecto de la edad, el peso y el sexo

El análisis farmacocinético de la población mostró que no hay efectos clínicamente relevantes de la edad, el peso corporal o el sexo sobre la exposición sistémica de alpelisib que requieran un ajuste de dosis de Piqray.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se ha establecido la farmacocinética de Piqray en niños de 0-18 años. No se dispone de datos.

Pacientes de edad avanzada (65 años o más)

De los 284 pacientes que recibieron Piqray en el ensayo fase III (en el grupo de alpelisib más fulvestrant), 117 pacientes tenían ≥ 65 años y 34 pacientes tenían entre 75 y 87 años. No se observaron diferencias globales en la exposición de Piqray entre estos pacientes y pacientes más jóvenes (ver sección 4.2).

Raza/Etnicidad

Un análisis farmacocinético de población y análisis farmacocinéticos de un ensayo fase I en pacientes con cáncer japoneses mostraron que no hay efectos clínicamente relevantes de la etnicidad sobre la exposición sistémica de Piqray.

Los parámetros farmacocinéticos no compartimentales después de dosis diarias únicas y múltiples de Piqray en pacientes japoneses fueron muy similares a los notificados en población caucásica.

Insuficiencia renal

En base a un análisis farmacocinético de la población que incluyó 117 pacientes con función renal normal (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²) / (CLcr ≥ 90 ml/min), 108 pacientes con insuficiencia renal leve (eGFR 60 a < 90 ml/min/1,73 m²) / (CLcr 60 a < 90 ml/min), y 45 pacientes con insuficiencia renal moderada (eGFR 30 a < 60 ml/min/1,73 m²), la insuficiencia renal leve y moderada no tuvo ningún efecto sobre la exposición a alpelisib (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

En base a un estudio farmacocinético en pacientes con insuficiencia hepática, la insuficiencia hepática moderada y grave tuvo un efecto negligible sobre la exposición a alpelisib (ver sección 4.2). La exposición media de alpelisib aumentó 1,26 veces en pacientes con insuficiencia hepática grave (GMR: 1,00 para C_{max}; 1,26 para AUC_{last}/AUC_{inf}).

En base a un análisis farmacocinético de la población que incluyó 230 pacientes con función hepática normal, 41 pacientes con insuficiencia hepática leve y ningún paciente con insuficiencia hepática moderada, la insuficiencia hepática leve y moderada no tuvo ningún efecto sobre la exposición a alpelisib, apoyando los hallazgos de un ensayo específico en insuficiencia hepática (ver sección 4.2).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Farmacología de seguridad y toxicidad a dosis repetidas

La mayoría de los efectos observados con alpelisib estaban relacionados con la actividad farmacológica de alpelisib como inhibidor específico de p110 α de la vía PI3K, como la influencia sobre la homeostasis de la glucosa, que supone la aparición de hiperglucemia y el riesgo de aumento de la tensión arterial. Los principales órganos diana para los efectos adversos fueron la médula ósea y el tejido linfoide, el páncreas y algunos órganos reproductivos de ambos géneros. Los efectos sobre la médula ósea y el tejido linfoide fueron generalmente reversibles con el cese del tratamiento. Los efectos sobre el páncreas y los órganos reproductivos no se revertieron completamente pero se mostró una clara tendencia a la reversión. En estudios exploratorios en ratas se encontró evidencia de cambios inflamatorios de la piel.

Farmacología de la seguridad cardiovascular

Se observó la inhibición *in vitro* de los canales hERG (CI₅₀ de 9,4 μ M) a concentraciones ~ 13 veces superiores a la exposición en humanos, a la dosis recomendada de 300 mg/día. No se observó efecto electrofisiológico relevante en perros.

Carcinogenicidad y mutagenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad.

Los resultados de los estudios estándar de genotoxicidad *in vitro* con alpelisib fueron negativos. En un estudio de toxicidad a dosis repetidas en ratas, en el que estaba integrado un análisis de micronúcleo,

alpelisib no presentó genotoxicidad, hasta unos niveles de exposición aproximadamente dos veces la exposición estimada (AUC) en humanos a la dosis recomendada de 300 mg.

Toxicidad reproductiva

Estudios de desarrollo embrionario en ratas y conejos han demostrado que la administración oral de alpelisib durante la organogénesis indujo embriotoxicidad, fetotoxicidad y teratogenicidad. En ratas y conejos, tras la exposición prenatal a alpelisib, se observaron una mayor incidencia de pérdidas pre y posimplantación, reducción del peso fetal y mayor incidencia de anomalías fetales (ventrículo cerebral aumentado, disminución de la osificación de los huesos y malformaciones esqueléticas), iniciadas a exposiciones por debajo de las humanas a la dosis más alta recomendada de 300 mg, indicando una potencial relevancia clínica.

En estudios de toxicidad a dosis repetida, se observaron efectos adversos en órganos reproductivos, tales como atrofia vaginal o uterina y variaciones del ciclo de celo en ratas, disminución del peso de próstata y testículos en ratas y perros y atrofia de próstata en perros a dosis clínicamente relevantes en base a la AUC.

En estudios de fertilidad realizados en ratas macho y hembra, se observaron efectos similares sobre la fertilidad. En las hembras se observó un aumento en las pérdidas pre y posimplantación, lo que supuso una reducción en el número de lugares de implementación y de embriones vivos, a niveles de exposición (AUC) aproximadamente dos veces la dosis recomendada en humanos, de 300 mg. En machos, la fertilidad y la actividad reproductiva, incluyendo el recuento espermático y los parámetros de motilidad no se vieron afectados a niveles de exposición aproximadamente dos veces la exposición estimada (AUC) en humanos a la dosis recomendada de 300 mg. Sin embargo, a niveles de exposición (AUC) de la dosis recomendada en humanos de 300 mg o inferior, se redujo el peso de las glándulas accesorias (vesículas seminales, próstata) y se correlacionaron microscópicamente con atrofia y/o secreción reducida en la próstata y las vesículas seminales, respectivamente.

Fototoxicidad

Un ensayo de fototoxicidad *in vitro* en líneas celulares Balb/c 3T3 de fibroblastos de ratón no identificó un potencial de fototoxicidad relevante para alpelisib.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo de comprimido

Celulosa microcristalina
Manitol
Glicolato de almidón de sodio
Hipromelosa
Estearato de magnesio

Recubrimiento

Hipromelosa
Óxido de hierro, negro (E 172)
Óxido de hierro, rojo (E172)
Dióxido de titanio (E 171)
Macrogol
Talco

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blister de PVC/PCTFE/alu (polivinilcloruro/policlorotrifluoroetileno/aluminio) sellados en una lámina de blister que contiene 14 comprimidos recubiertos con película.

Piqray 50 mg y 200 mg comprimidos recubiertos con película

Envases que contienen 28 comprimidos recubiertos con película (14 de 50 mg y 14 de 200 mg) o 56 comprimidos recubiertos con película (28 de 50 mg y 28 de 200 mg).

Envases múltiples que contienen 168 comprimidos recubiertos con película (3x 56, cada incluye 28 comprimidos de 50 mg y 28 comprimidos de 200 mg).

Piqray 150 mg comprimidos recubiertos con película

Envases que contienen 28 o 56 comprimidos recubiertos con película.

Envases múltiples con 168 comprimidos recubiertos con película (3x 56).

Piqray 200 mg comprimidos recubiertos con película

Envases que contienen 14 o 28 comprimidos recubiertos con película.

Envases múltiples con 84 comprimidos recubiertos con película (3x 28).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1455/001-009

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

27-julio-2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2023

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>