



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-04492366-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el Expediente EX-2020-04492366-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada PIQRAY / ALPELISIB Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / ALPELISIB 50 mg – 150 mg – 200 mg; aprobada por Certificado N° 59.093.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada PIQRAY / ALPELISIB Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS /

ALPELISIB 50 mg – 150 mg – 200 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-27475933-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-27476232-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 59.093, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente EX-2020-04492366-APN-DGA#ANMAT

DP

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa  
Date: 2020.05.15 15:14:41 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRÓNICA - GDE  
Date: 2020.05.15 15:14:44 -03:00

## **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: L01XX65

#### **INDICACIONES**

Piqray® está indicado en combinación con fulvestrant, para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas y de varones, con cáncer de mama avanzado o metastásico, Receptor Hormonal positivo (RH+), Receptor tipo 2 del Factor de Crecimiento Epidérmico Humano

IF-2020-26934396-APN-DERM#ANMAT

negativo (HER2-) y presencia de mutación en el gen PIK3CA, después de la progresión con o luego de un régimen de tratamiento que incluyó terapia endocrina.

#### **POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN**

El tratamiento con Piqray® 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 se producen reacciones adversas 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 1 - Directrices recomendadas para la reducción de la dosis ante la presencia de reacciones adversas a Piqray®<sup>1</sup>**

<b>Nivel de dosis de Piqray®</b>	<b>Dosis y esquema de administración</b>	<b>Cantidad de comprimidos y concentración</b>
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

IF-2020-26934396-APN-DERM#ANMAT

Segunda reducción de la dosis	200 mg/d, sin interrupción	1 comprimido de 200 mg
-------------------------------	----------------------------	------------------------

<sup>1</sup> En caso de pancreatitis se permite una sola reducción de la dosis.

En las Tabla 2, Tabla 3 y Tabla 4 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

**Tabla 2 - Modificación de la dosis y manejo en caso de hiperglucemia<sup>1</sup>**

Valores de Glucosa Plasmática en Ayunas (GPA) o glucemia <sup>2</sup>	Recomendación
GPA (>LSN)	Siempre se debe pensar en la posibilidad de interconsulta con un médico con experiencia en el tratamiento de la hiperglucemia. Se recomienda la interconsulta en pacientes con GPA >250 mg/dl. Se debe explicar a las pacientes los cambios de estilo de vida que pueden contribuir a reducir la hiperglucemia.
GPA (>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 <sup>3</sup> .
GPA (>160 a 250 mg/dl) o (>8,9 a 13,9 mmol/l)	No es necesario ajustar la dosis de Piqray®. Iniciar o intensificar aún más el tratamiento con antidiabéticos orales <sup>3</sup> . Si la GPA no disminuye a ≤160 mg/dl u 8,9 mmol/l en el plazo de 21 días con el tratamiento antidiabético oral que corresponda, reducir la dosis de Piqray® en un nivel de dosis y seguir las recomendaciones específicas según el valor de la GPA.

Valores de Glucosa Plasmática en Ayunas (GPA) o glucemia <sup>2</sup>	Recomendación
GPA >250 a 500 mg/dl o >13,9 a 27,8 mmol/l	<p>Interrumpir temporalmente la administración de Piqray<sup>®</sup>.</p> <p>Iniciar o intensificar el tratamiento con antidiabéticos orales<sup>3</sup> y pensar en la posibilidad de administrar otros antidiabéticos (p. ej: insulina<sup>3</sup>) durante 1-2 días hasta la resolución de la hiperglucemia.</p> <p>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).</p> <p>Si la GPA disminuye a <math>\leq 160</math> 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<sup>®</sup> en el nivel de dosis inmediato inferior.</p> <p>Si la GPA no disminuye a <math>\leq 160</math> 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.</p> <p>Si la GPA no disminuye a <math>\leq 160</math> mg/dl u 8,9 mmol/l en el plazo de 21 días con el tratamiento antidiabético que corresponda<sup>3</sup>, se debe suspender definitivamente el tratamiento con Piqray<sup>®</sup>.</p>
>500 mg/dl o $\geq 27,8$ mmol/l	<p>Interrumpir temporalmente la administración de Piqray<sup>®</sup>.</p> <p>Iniciar o intensificar el tratamiento antidiabético que corresponda<sup>3</sup> (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]); reevaluar a las 24 horas y cuando esté clínicamente indicado.</p> <p>Si la GPA disminuye a <math>\leq 500</math> mg/dl o <math>\leq 27,8</math> mmol/l, seguir las recomendaciones específicas para el valor de GPA de &lt;500 mg/dl.</p> <p>Si se confirma un valor de GPA &gt;500 mg/dl o <math>\geq 27,8</math> mmol/l, suspender definitivamente el tratamiento con Piqray<sup>®</sup>.</p>

Valores de Glucosa Plasmática en Ayunas (GPA) o glucemia <sup>2</sup>	Recomendación
	<p>Determinar los valores de GPA, HbA<sub>1c</sub> (Ensayo de hemoglobina A<sub>1c</sub>) o ambas antes de iniciar el tratamiento con Piqray<sup>®</sup>. En pacientes con concentraciones anormales de glucosa en el intervalo de valores de prediabetes o diabetes, debe corregirse la concentración de glucosa antes de iniciar el tratamiento con Piqray<sup>®</sup>, y debe hacerse un seguimiento riguroso de dichas pacientes para permitir la detección temprana y el tratamiento inmediato de la hiperglucemia. Después de iniciar el tratamiento con Piqray<sup>®</sup>, vigilar la glucemia o la GPA por lo menos una vez por semana durante las primeras 2 semanas, y posteriormente cada 4 semanas y cuando esté clínicamente indicado. La HbA<sub>1c</sub> debe vigilarse cada 3 meses según lo indique la situación clínica.</p> <p>Si la paciente presenta hiperglucemia después de iniciar el tratamiento con Piqray<sup>®</sup>, vigilar la glucemia o la GPA según esté indicado clínicamente, y al menos dos veces por semana hasta que la glucemia o la GPA disminuyan a <math>\leq 160</math> mg/dl. Durante el tratamiento con la medicación antidiabética, se debe continuar vigilando la glucemia o la GPA al menos una vez por semana durante 8 semanas, y posteriormente cada 2 semanas y según esté clínicamente indicado.</p> <p><sup>1</sup> Los valores de GPA o de glucemia 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.</p> <p><sup>2</sup> Deberá iniciarse la administración de los medicamentos antidiabéticos que correspondan, tales como metformina y sensibilizadores a la acción de la insulina (como las tiazolidinonas o los inhibidores de la dipeptidil-peptidasa-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. Según 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”).</p> <p><sup>3</sup> Como se recomendó en el estudio clínico de fase III, se puede usar insulina durante 1-2 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<sup>®</sup>.</p>

### Erupción

Al iniciar el tratamiento con Piqray<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>, tal como se describe en la Tabla 3 (Ver “REACCIONES ADVERSAS”).

**Tabla 3 - Modificación de la dosis y manejo en caso de erupción<sup>1</sup>**

Grado de severidad de la erupción	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.
Grado 2 (10%-30% de la SC con toxicidad cutánea activa)	No es necesario ajustar la dosis de Piqray®. Iniciar o intensificar el tratamiento corticoesteroides tópicos y antihistamínicos orales. Sopesar las ventajas de un tratamiento con dosis bajas de corticoesteroides orales.
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 sea de grado ≤1. Iniciar o intensificar el tratamiento con corticoesteroides tópicos u orales y antihistamínicos orales. Una vez que la erupción mejore a grado ≤1, reanudar la administración de Piqray® en el mismo nivel de dosis tras la primera manifestación de erupción, y en el nivel de dosis inmediato inferior si es la segunda manifestación de erupción.
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®.
† Clasificación según la versión 5.0 de los CTCAE.	

### Otras reacciones adversas

**Tabla 4 - Modificación de la dosis y manejo en caso de otras reacciones adversas (excepto hiperglucemia y erupción)<sup>1</sup>**

Grado de severidad de la reacción adversa	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 <sup>2,3</sup> .
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 <sup>2</sup> .
Grado 4	Suspender de forma permanente la administración de Piqray® <sup>3</sup> .
† Clasificación según la versión 5.0 de los CTCAE.	



<sup>2</sup> Para pancreatitis de grado 2 y 3, interrumpir la administración de Piqray<sup>®</sup> hasta la recuperación a grado  $\leq 1$  y reanudar la administración en el nivel de dosis inmediatamente inferior. Se permite solamente una reducción de la dosis. Si la toxicidad reaparece, suspender de forma definitiva el tratamiento con Piqray<sup>®</sup>.

<sup>3</sup> Para diarrea de grado 2, interrumpir la administración de Piqray<sup>®</sup> hasta que el grado sea  $\leq 1$  y reanudarla en el mismo nivel de dosis. Para diarrea de grado 4, interrumpir la administración de Piqray<sup>®</sup> hasta que el grado sea  $\leq 1$  y reanudarla en el nivel de dosis inmediatamente inferior.

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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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 (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 notificó hiperglucemia en el 64,8% 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 15,8%, 33,1% y 3,9% de las pacientes, respectivamente, en el estudio clínico de fase III. 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).

En el estudio clínico de fase III, tomando como base los valores iniciales de GPA y de HbA<sub>1c</sub>, se consideró que el 56% de las pacientes tenían prediabetes (GPA >100-126 mg/dl [5,6-6,9 mmol/l] o HbA<sub>1c</sub> 5,7-6,4%) y el 4,2% tenían diabetes (GPA ≥126 mg/dl [≥7,0 mmol/l] o HbA<sub>1c</sub> ≥6,5%).

No hubo ninguna paciente con diabetes mellitus de tipo 1 según los antecedentes médicos comunicados en el estudio clínico de fase III. De las pacientes que al inicio tenían prediabetes, el 74,2% de ellas presentó hiperglucemia (de cualquier grado) con el tratamiento con Piqray®. Entre las pacientes que tenían hiperglucemia de grado ≥2 (GPA >160-250 mg/dl), la mediana del tiempo transcurrido hasta la primera manifestación de hiperglucemia de grado ≥2 (GPA >160-250 mg/dl) fue de 15 días (intervalo: 5-517 días) (según los resultados analíticos). La

mediana de duración de la hiperglucemia de grado 2 (GPA >160-250 mg/dl) o superior (según los resultados analíticos) fue de 10 días (IC del 95%: 8-13 días).

En el estudio clínico de fase III, 163/187 (87,2%) de las pacientes con hiperglucemia recibieron medicamentos antidiabéticos y 142/187 (75,9%) de las pacientes con hiperglucemia comunicaron el uso de metformina en monoterapia o asociada a 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 (GPA >160-250 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 sus valores iniciales (normales).

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 conexas.

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 - Modificación de la dosis y manejo en caso de hiperglucemia (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.

### **PRECAUCIONES**

#### **Interacciones**

Alpelisib se elimina principalmente por hidrólisis extrahepática (45%), mediada por varias enzimas (esterasas, amidasas, colinesterasa), y por vía hepatobiliar y secreción intestinal (40%). La contribución general de la CYP3A4 al metabolismo y depuración global de alpelisib ( $\leq 15\%$ ) en el ser humano es baja y, por lo tanto, Piqray® puede administrarse sin ningún ajuste de la dosis junto con medicamentos inhibidores o inductores de la CYP3A4.

#### ***Medicamentos que pueden aumentar la concentración plasmática de alpelisib***

##### *Inhibidores de la BCRP*

Alpelisib es un sustrato sensible de la BCRP (proteína de resistencia farmacológica en el cáncer de mama) 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 hepatoiliar y la secreción intestinal de alpelisib, se recomienda actuar con precaución cuando se administre Piqray<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>.

### ***Medicamentos cuya concentración plasmática puede ser alterada por alpelisib***

#### ***Sustratos de la CYP3A4***

No es necesario ajustar la dosis cuando se administra Piqray<sup>®</sup> junto con sustratos de la CYP3A4 (p. ej: everólimus, midazolam).

Se recomienda precaución cuando se utilice Piqray<sup>®</sup> en combinación con sustratos de la CYP3A4 que posean además un posible efecto cronodependiente inhibidor e inductor de la CYP3A4 que afecte su propio metabolismo (p. ej: rifampicina, ribociclib, encorafenib). Las simulaciones con modelos farmacocinéticos fisiológicos indican que la exposición sistémica a tales autoinhibidores y autoinductores de la CYP3A4 puede disminuir y aumentar, respectivamente, con la coadministración de Piqray<sup>®</sup>.

#### ***Sustratos de la CYP2C9 que tienen margen terapéutico estrecho***

Las evaluaciones in vitro indicaron que la actividad farmacológica puede verse reducida por los efectos inductores de alpelisib sobre la CYP2C9. A partir de datos obtenidos en modelos farmacocinéticos fisiológicos con un sustrato sensible de la CYP2C9, warfarina, tras la coadministración de alpelisib (300 mg una vez al día durante 20 días) se estimó que los cocientes de ABC (área bajo la curva) y de C<sub>máx</sub> (concentración máxima) de la warfarina eran de 0,91 y 0,99, respectivamente, lo que indica que el efecto inductor de alpelisib sobre la CYP2C9 es débil o nulo. No es necesario ajustar la dosis cuando se administra Piqray<sup>®</sup> junto con sustratos de la CYP2C9 cuyo margen terapéutico es estrecho (p. ej: warfarina). No obstante, se recomienda actuar con precaución puesto que no hay datos clínicos.

#### ***Sustratos sensibles de la CYP2B6 que tienen margen terapéutico estrecho***

A partir de la evaluación con modelos farmacocinéticos mecanísticos estáticos con sustratos sensibles de la CYP2B6, como el bupropión, puede esperarse una exposición hasta tres veces menor si se coadministra con alpelisib según la evaluación in vitro; no se han realizado estudios clínicos. Los sustratos sensibles de la CYP2B6 (p. ej: bupropión) o los sustratos de la CYP2B6 con estrecho margen terapéutico deben utilizarse con precaución en combinación con Piqray<sup>®</sup>, ya que Piqray<sup>®</sup> puede reducir la actividad clínica de esos medicamentos.

### ***Interacciones del fármaco con alimentos***

En sujetos sanos, la administración conjunta de alpelisib con alimentos aumentó el ABC de alpelisib en un 77% (Ver “POSOLÓGÍA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN” y “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES”). Por consiguiente, Piqray<sup>®</sup> debe tomarse inmediatamente después de una comida, aproximadamente a la misma hora todos los días (ver “POSOLÓGÍA / 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<sup>®</sup> 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 embrionario 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 posimplantacionales, 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<sup>®</sup> no debe utilizarse durante el embarazo, a menos que los beneficios para la madre justifiquen los riesgos para el feto. Si Piqray<sup>®</sup> 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 embrionario 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 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  $\geq 25$  mg/Kg/d. Con 15 mg/Kg/d, se observó una leve reducción temporal del peso. Con dosis  $\geq 15$  mg/Kg/d, se observó un aumento de las muertes y de las malformaciones embrionarias, 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<sup>®</sup>. 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<sup>®</sup>, se recomienda que las mujeres no amamenten durante el tratamiento ni hasta por lo menos 4 días después de la última dosis de Piqray<sup>®</sup>.

### ***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<sup>®</sup>.

#### ***Anticoncepción***

Debe advertirse a las mujeres con capacidad de procrear que tanto los estudios en animales como el modo 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> y hasta por lo menos 4 días después de haber finalizado el tratamiento con Piqray<sup>®</sup>.

#### ***Fecundidad***

No hay datos sobre el efecto de alpelisib en la fecundidad. Los estudios de toxicidad en animales tras la administración de dosis repetidas indican que Piqray<sup>®</sup> podría reducir la fecundidad en machos y hembras con capacidad reproductiva, en dosis que producen una exposición aproximadamente 2,8 veces mayor que la alcanzada en el ser humano con la dosis máxima recomendada de 300 mg/d (según el ABC) (Ver “ESTUDIOS CLÍNICOS”).

## **REACCIONES ADVERSAS**

### **Resumen del perfil de seguridad**

La evaluación general de la seguridad de Piqray<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> más fulvestrant o un placebo más fulvestrant; 284 pacientes recibieron Piqray<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> más fulvestrant fue de 8,2 meses, y en el 59,2% de las pacientes la exposición duró >6 meses.

La dosis de Piqray<sup>®</sup> se redujo debido a Eventos Adversos (EA), con independencia de su causalidad, en el 57,7% de las pacientes que recibieron Piqray<sup>®</sup> más fulvestrant y en el 4,5% de las tratadas con placebo más fulvestrant. Se notificó la suspensión permanente de Piqray<sup>®</sup> o de fulvestrant debido a EA en el 25% de las pacientes, en comparación con el 4,5% de las pacientes que recibieron placebo o fulvestrant.

Los EA más frecuentes que obligaron a suspender el tratamiento con Piqray® 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 7 pacientes (2,5%) 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 (5 pacientes [1,8%]); 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 y peso disminuido.

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, fatiga, diarrea, lipasa elevada, hipertensión arterial, hipopotasemia, anemia, peso disminuido,  $\gamma$ -glutamilttransferasa elevada, linfopenia, náuseas, estomatitis, alanina-aminotransferasa elevada e inflamación de mucosa.

### Resumen tabulado de las reacciones adversas en los ensayos clínicos

Las RA observadas en el estudio clínico de fase III (Tabla 5) 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 ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ); muy rara ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabla 5 - Reacciones adversas observadas en el estudio clínico de fase III**

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
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>					
Anemia	29 (10,2)	15 (5,2)	11 (3,9)	3 (1,0)	Muy frecuente
Linfopenia	14 (4,9)	3 (1,0)	7 (2,5)	3 (1,0)	Frecuente
Trombocitopenia	6 (2,1)	0	2 (0,7)	0	Frecuente
<b>Trastornos oculares</b>					
Visión borrosa	14 (4,9)	2 (0,7)	1 (0,4)	0	Frecuente
Ojo seco	10 (3,5)	1 (0,3)	0	0	Frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>					
Diarrea	164 (57,7)	45 (15,7)	19 (6,7)	1 (0,3)	Muy frecuente
Náuseas	127 (44,7)	64 (22,3)	7 (2,5)	1 (0,3)	Muy frecuente
Estomatitis <sup>1</sup>	85 (29,9)	18 (6,3)	7 (2,5)	0	Muy frecuente
Vómitos	77 (27,1)	28 (9,8)	2 (0,7)	1 (0,3)	Muy frecuente
Dolor abdominal	47 (16,5)	32 (11,1)	4 (1,4)	3 (1,0)	Muy frecuente
Dispepsia	32 (11,3)	16 (5,6)	0	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
Dolor dental	12 (4,2)	6 (2,1)	1 (0,4)	0	Frecuente
Gingivitis	10 (3,5)	2 (0,7)	1 (0,4)	0	Frecuente
Queilitis	8 (2,8)	0	0	0	Frecuente
Dolor gingival	8 (2,8)	0	0	0	Frecuente
Pancreatitis	1 (0,4)	0	1 (0,4)	0	Poco frecuente
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</b>					
Fatiga <sup>2</sup>	120 (42,3)	83 (28,9)	15 (5,3)	3 (1,0)	Muy frecuente
Inflamación de mucosa	54 (19,0)	3 (1,0)	6 (2,1)	0	Muy frecuente
Edema periférico	43 (15,1)	15 (5,2)	0	1 (0,3)	Muy frecuente
Pirexia (fiebre)	41 (14,4)	14 (4,9)	2 (0,7)	1 (0,3)	Muy frecuente
Sequedad de mucosa <sup>3</sup>	33 (11,6)	12 (4,2)	1 (0,4)	0	Muy frecuente
Edema <sup>4</sup>	17 (6,0)	1 (0,3)	0	0	Frecuente
<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>					
Hipersensibilidad <sup>5</sup>	10 (3,5)	0	2 (0,7)	0	Frecuente
<b>Infecciones e infestaciones</b>					
Infección del tracto urinario <sup>6</sup>	29 (10,2)	15 (5,2)	2 (0,7)	3 (1,0)	Muy frecuente
<b>Exploraciones complementarias</b>					
Peso disminuido	76 (26,8)	6 (2,1)	11 (3,9)	0	Muy frecuente
Creatinina elevada en sangre	29 (10,2)	4 (1,4)	5 (1,8)	0	Muy frecuente
γ-glutamilttransferasa elevada	27 (9,5)	20 (7,0)	11 (3,9)	14 (4,9)	Frecuente
Alanina-aminotransferasa elevada	23 (8,1)	16 (5,6)	7 (2,5)	6 (2,1)	Frecuente
Lipasa elevada	18 (6,3)	11 (3,8)	14 (4,9)	10 (3,5)	Frecuente
Hemoglobina glucosilada elevada	9 (3,2)	0	0	0	Frecuente
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>					
Hiperglucemia	184 (64,8)	29 (10,1)	105 (37,0)	2 (0,7)	Muy frecuente
Apetito disminuido	101 (35,6)	30 (10,5)	2 (0,7)	1 (0,3)	Muy frecuente
Hipopotasemia	28 (9,9)	5 (1,7)	12 (4,2)	1 (0,3)	Frecuente
Hipocalcemia	12 (4,2)	4 (1,4)	3 (1,1)	1 (0,3)	Frecuente
Deshidratación	10 (3,5)	4 (1,4)	1 (0,4)	3 (1,0)	Frecuente
Cetoacidosis <sup>7</sup>	2 (0,7)	0	2 (0,7)	0	Poco frecuente
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>					
Espasmos musculares	19 (6,7)	11 (3,8)	0	0	Frecuente
Mialgia	19 (6,7)	8 (2,8)	1 (0,4)	0	Frecuente
Osteonecrosis de la mandíbula	12 (4,2)	4 (1,4)	4 (1,4)	2 (0,7)	Frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>					
Cefalea	51 (18,0)	38 (13,2)	2 (0,7)	0	Muy frecuente
Disgeusia <sup>8</sup>	51 (18,0)	10 (3,5)	1 (0,4)	0	Muy frecuente
<b>Trastornos psiquiátricos</b>					
Insomnio	21 (7,4)	12 (4,2)	0	0	Frecuente
<b>Trastornos renales y urinarios</b>					
Lesión renal aguda	15 (5,3)	2 (0,7)	5 (1,8)	1 (0,3)	Frecuente
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>					
Neumonitis <sup>9</sup>	5 (1,8)	1 (0,3)	1 (0,4)	1 (0,3)	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
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>					
Erupción <sup>10</sup>	147 (51,8)	21 (7,3)	56 (19,7)	1 (0,3)	Muy frecuente
Alopecia	56 (19,7)	7 (2,4)	0	0	Muy frecuente
Prurito	52 (18,3)	17 (5,9)	2 (0,7)	0	Muy frecuente
Piel seca <sup>11</sup>	51 (18,0)	11 (3,8)	1 (0,4)	0	Muy frecuente
Eritema <sup>12</sup>	17 (6,0)	2 (0,7)	2 (0,7)	0	Frecuente
Dermatitis <sup>13</sup>	10 (3,5)	3 (1,0)	2 (0,7)	0	Frecuente
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
<b>Trastornos vasculares</b>					
Hipertensión	24 (8,5)	15 (5,2)	13 (4,6)	9 (3,1)	Frecuente
Linfoedema	15 (5,3)	6 (2,1)	0	0	Frecuente

<sup>1</sup> Estomatitis: también incluye úlcera aftosa y ulceración de la boca.

<sup>2</sup> Fatiga (cansancio): también incluye astenia.

<sup>3</sup> Sequedad de mucosa: también incluye boca seca, sequedad vulvovaginal.

<sup>4</sup> Edema: también incluye hinchazón facial, edema facial, edema palpebral.

<sup>5</sup> Hipersensibilidad: también incluye dermatitis alérgica.

<sup>6</sup> Infección del tracto urinario: también incluye un único caso de urosepsis.

<sup>7</sup> Cetoacidosis: también incluye cetoacidosis diabética.

<sup>8</sup> Disgeusia: también incluye ageusia, hipogeusia.

<sup>9</sup> Neumonitis: también incluye enfermedad pulmonar intersticial.

<sup>10</sup> Erupción: también incluye erupción maculopapular, erupción macular, erupción generalizada, erupción papular, erupción pruriginosa.

<sup>11</sup> Piel seca: también incluye fisuras de la piel, xerosis, xeroderma.

<sup>12</sup> Eritema: también incluye eritema generalizado.

<sup>13</sup> Dermatitis: también incluye dermatitis acneiforme.

**Tabla 6 - 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
<b>Parámetros hematológicos</b>					
Recuento disminuido de linfocitos	147 (51,8)	116 (40,4)	23 (8,1)	13 (4,5)	Muy frecuente
Hemoglobina disminuida	118 (41,5)	83 (28,9)	12 (4,2)	3 (1,0)	Muy frecuente
Tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado	60 (21,1)	45 (15,7)	2 (0,7)	1 (0,3)	Muy frecuente

Recuento disminuido de plaquetas	39 (13,7)	17 (5,9)	3 (1,1)	0	Muy frecuente
<b>Parámetros bioquímicos</b>					
Glucosa plasmática elevada	223 (78,5)	99 (34,5)	110 (38,7)	3 (1,0)	Muy frecuente
Creatinina elevada	190 (66,9)	71 (24,7)	8 (2,8)	2 (0,7)	Muy frecuente
γ-glutamilttransferasa elevada	148 (52,1)	127 (44,3)	30 (10,6)	29 (10,1)	Muy frecuente
Alanina-aminotransferasa elevada	124 (43,7)	99 (34,5)	10 (3,5)	7 (2,4)	Muy frecuente
Lipasa elevada	119 (41,9)	73 (25,4)	19 (6,7)	17 (5,9)	Muy frecuente
Calcio corregido disminuido	76 (26,8)	57 (19,9)	6 (2,1)	4 (1,4)	Muy frecuente
Glucosa plasmática disminuida	73 (25,7)	40 (13,9)	1 (0,4)	0	Muy frecuente
Albúmina disminuida	39 (13,7)	22 (7,7)	0	0	Muy frecuente
Potasio disminuido	39 (13,7)	8 (2,8)	16 (5,6)	2 (0,7)	Muy frecuente
Magnesio disminuido	31 (10,9)	12 (4,2)	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 7 - Reacciones adversas a medicamentos de reportes espontáneos y casos de literatura (Frecuencia No Conocida).**

<b>Trastornos de la piel y del Tejido Subcutáneo</b>
Reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

#### *Hiperglucemia*

En el estudio clínico de fase III, se notificó hiperglucemia (GPA >160 mg/dl) en 184 (64,8%) pacientes. Un evento de hiperglucemia se resolvió a grado ≤1 (GPA <160 mg/dl) en 166 (88,8%) de las 187 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 28,9% de las pacientes, respectivamente. En 19 (6,7%) pacientes se notificaron EA de hiperglucemia que provocaron la suspensión permanente de Piqray® o de fulvestrant.

#### *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 153 (53,9%) 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 73,9% (113/153) de las pacientes que presentaron erupción comunicaron el uso de por lo menos un corticoesteroide tópico, y el 67,3% (103/153), el uso de por lo menos un antihistamínico oral. El 23% (66/284) de las pacientes recibieron corticoesteroides sistémicos por algún EA de erupción. De las pacientes que recibieron corticoesteroides sistémicos, el 55% (36/66) recibieron corticoides orales contra la erupción. En la mayoría de las pacientes (141/153 [92%]), 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 86 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 (26,7% frente a 53,9%), erupción de grado 3 (11,6% frente a 20,1%) y erupción que provocó la suspensión permanente de Piqray® (3,5% 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 5 - Reacciones adversas observadas en el estudio clínico de fase III”) en el 57,7%, 44,7% y 27,1% de las pacientes, respectivamente, y estos EA causaron la suspensión permanente de Piqray® o de fulvestrant en 8 (2,8%), 5 (1,8%) y 3 (1,1%) de las pacientes, respectivamente.

Se notificaron eventos de diarrea de hasta grado 2 y 3 en el 18,3% y 6,7% de las pacientes respectivamente. No se notificó ningún caso de diarrea de grado 4 en el estudio clínico de fase III. En las pacientes que presentaron diarrea de grado  $\geq 2$ , la mediana del tiempo transcurrido hasta la manifestación de la diarrea de grado  $\geq 2$  fue de 46 días (intervalo: 1-442 días).

Durante el tratamiento con Piqray® se notificaron casos de diarrea severa con consecuencias clínicas como deshidratación y lesión renal aguda, que se resolvieron con la intervención adecuada (Ver “Tabla 5 - Reacciones adversas observadas en el estudio clínico de fase III”).

El tratamiento de las pacientes debe basarse en las normas asistenciales locales de atención médica, que incluirá la vigilancia del equilibrio hidroelectrolítico, la administración de medicamentos antieméticos y antidiarreicos o rehidratación y la administración de suplementos electrolíticos, según esté indicado desde el punto de vista clínico. En el estudio clínico de fase III, se utilizaron medicamentos antieméticos (p. ej: ondansetrón) y antidiarreicos (p. ej: loperamida) en 27/149 (18,1%) y 104/164 (63,4%) pacientes para el control de los síntomas.

### ***Osteonecrosis de la Mandíbula (ONM)***

En el estudio clínico de fase III, se notificó ONM en el 4,2% (12/284) de las pacientes del grupo de Piqray® más fulvestrant, en comparación con el 1,4% (4/287) de las pacientes del grupo del placebo más fulvestrant. Todas las pacientes que presentaron ONM recibieron también bisfosfonatos con anterioridad o simultáneamente (p. ej: ácido zoledrónico).

Por lo tanto, en las pacientes que reciben Piqray® y bisfosfonatos no se puede descartar un riesgo más elevado 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**

### **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES**

#### **Mecanismo de Acción**

Alpelisib es un inhibidor específico de la subunidad catalítica  $\alpha$  de la fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K $\alpha$ ) 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  $\alpha$  de la PI3K (PIK3CA) producen la activación de la PI3K $\alpha$ , 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 $\alpha$  natural (no mutada) (CI<sub>50</sub> = 4,6 nmol/l) y la PIK3 $\alpha$  portadora de las dos mutaciones somáticas más frecuentes (H1047R y E545K) (CI<sub>50</sub> ~ 4 nmol/L) que las isoformas PI3K $\delta$  (CI<sub>50</sub> = 290 nmol/l) y PI3K $\gamma$  (CI<sub>50</sub> = 250 nmol/l), y demostró una actividad significativamente menor contra la PI3K $\beta$  (CI<sub>50</sub> = 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<sub>máx</sub> (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<sub>máx</sub>) 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  $C_{m\acute{a}x}$  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  $C_{m\acute{a}x}$  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  $H_2$ ) 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  $C_{m\acute{a}x}$  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  $C_{m\acute{a}x}$  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  $H_2$  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 Piqray® 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 46%).

#### **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 una contribución menor de la 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 productos 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 se elimina como alpelisib.

#### **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 eliminaron en las heces (81,0%), principalmente a través de la secreción hepatobiliar o la secreción intestinal de alpelisib o de su metabolito 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 [<sup>14</sup>C] 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 con una dosis única, con una acumulación promedio de 1,3 a 1,5 en el esquema de administración diaria.

### ***Poblaciones especiales***

#### ***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").

#### ***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®.

#### ***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 japoneses 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]  $\geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) / (ClCr  $\geq 90$  ml/min), 108 pacientes con disfunción renal leve (FGe de 60 a  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) / (ClCr de 60 a  $< 90$  ml/min), y 45 pacientes con disfunción renal moderada (FGe de 30 a

<60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), 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<sub>máx</sub>; 1,26 para ABC<sub>0-últ</sub> /ABC<sub>0-∞</sub>).

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”).

### **Interacción metabólica**

Según los resultados de los estudios de inhibición e inducción metabólica in vitro, alpelisib puede inducir la depuración metabólica de los medicamentos coadministrados que sean metabolizados por la CYP2B6, la CYP2C9 o la CYP3A4, y puede inhibir la depuración metabólica de los medicamentos coadministrados que sean metabolizados por la CYP3A4 (inhibición dependiente del tiempo) si se alcanzan concentraciones suficientemente altas in vivo.

En un estudio de interacción farmacológica, la administración de alpelisib con everólimus, un sustrato sensible de la CYP3A4, confirmó la ausencia de interacciones farmacocinéticas de importancia clínica (aumento del ABC en un 11,2%) entre alpelisib y los sustratos de la CYP3A4. No se observaron cambios en la exposición al everólimus con dosis de alpelisib de 250 a 300 mg, y esto fue también confirmado mediante un modelo farmacocinético fisiológico con everólimus y midazolam (aumento del ABC ≤15%). Debido al efecto inductor concurrente y al efecto inhibidor dependiente del tiempo de alpelisib, las simulaciones farmacocinéticas fisiológicas con sustratos de la CYP3A4 que también tienen un posible efecto inhibidor e inductor dependiente del tiempo sobre la CYP3A4 con consecuencias sobre su propio metabolismo, predicen cambios de menos de 2 veces en la exposición (disminución o aumento), según el sustrato.

### **Sustratos de la CYP2C9**

Con el uso de un modelo farmacocinético fisiológico, en lugar de un estudio clínico, se estimaron cocientes de ABC y de C<sub>máx</sub> de warfarina (dosis única de 10 mg) de 0,91 y 0,99, respectivamente, tras la coadministración repetida de alpelisib (300 mg), lo cual indica que el poder inductor de alpelisib sobre la CYP2C9 es débil o nulo.

### **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.

## **ESTUDIOS CLÍNICOS**

Piqray<sup>®</sup> 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 aromataasa (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<sup>®</sup> (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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> (300 mg) o un placebo similar a Piqray<sup>®</sup> 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  $\pm$  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 cáncer de mama avanzado 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 de 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%). La mediana de duración del seguimiento de la cohorte con mutación en PIK3CA fue de 20 meses.

Los resultados de eficacia en la cohorte con mutación en PIK3CA demostraron una mejoría estadísticamente significativa de la SSP en las pacientes que recibieron Piqray® más fulvestrant, en comparación con las que recibieron el placebo más fulvestrant (Cociente de Riesgos Instantáneos o Hazard Ratio [HR] = 0,65; IC del 95%: 0,50-0,85; 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. Los resultados de eficacia obtenidos en el estudio se resumen en la Tabla 8 y

Figura 1.

Los resultados de SSP (criterio de valoración principal) obtenidos en la cohorte con mutación en PIK3CA coincidieron con los de la evaluación enmascarada que realizó un Comité de Evaluación Independiente 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]). Para mayor información, ver Tabla 8 y Figura 2.

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, con independencia del tratamiento anti-CDK4/6 previo y de la presencia o ausencia de metástasis pulmonares o hepáticas, si bien el número de pacientes con tratamiento anti-CDK4/6 previo era escaso.

Pese al escaso número de pacientes, en el análisis del subgrupo con tratamiento anti-CDK4/6 previo, el HR (IC del 95%) 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).

En el momento del análisis final de la SSP, no se contaba aún con datos definitivos sobre la SG, dado que solo se habían notificado 92 de las 178 (51,7%) muertes preespecificadas para el análisis final. En el primer análisis intermedio de la SG no se superó el límite de interrupción de O'Brien-Fleming preespecificado.

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. La TRG fue del 26,6% (IC del 95%: 20,1-34,0) en el grupo de Piqray® más fulvestrant y del 12,8% (IC del 95%: 8,2-18,7) en el grupo del placebo más fulvestrant (p = 0,0006). La TBC fue del 61,5% (IC del 95%: 53,8-68,9) en el grupo de Piqray®

más fulvestrant y del 45,3% (IC del 95%: 37,8-53,1) en el grupo del placebo más fulvestrant ( $p = 0,002$ ). Para mayor información, ver Tabla 9 y Figura 3.

En las pacientes con tumor mensurable al inicio, la TRG fue del 35,7% (IC del 95%: 27,4-44,7) en el grupo de Piqray® más fulvestrant y del 16,2% (IC del 95%: 10,4-23,5) en el grupo del placebo más fulvestrant ( $p = 0,0002$ ).

La TBC fue del 57,1% (IC del 95%: 48,0-65,9) en el grupo de Piqray® más fulvestrant y del 44,1% (IC del 95%: 35,6-52,9) en el grupo del placebo más fulvestrant ( $p = 0,02$ ).

Los análisis de la SSP por subgrupos también demostraron un efecto del tratamiento homogéneo y por lo general uniforme en los principales subgrupos por características demográficas y otros factores pronósticos.

En el subgrupo de pacientes con resistencia primaria al tratamiento endocrino, el HR (IC del 95%) fue de 0,64 (0,31-1,32); en las pacientes con resistencia secundaria al tratamiento endocrino, el HR (IC del 95%) fue de 0,66 (0,49-0,90); en las pacientes sensibles al tratamiento endocrino, el HR (IC del 95%) fue de 0,87 (0,35-2,17).

En el análisis de subgrupos con mutación E542K en PIK3CA, el HR (IC del 95%) fue de 0,60 (0,29-1,23); en las pacientes con E545X, el HR (IC del 95%) fue de 0,61 (0,37-1,00); en las pacientes con H1047X, el HR (IC del 95%) fue de 0,68, (0,48-0,95); en las pacientes con mutación en PIK3CA en la región del EXÓN 9, el HR (IC del 95%) fue de 0,61 (0,41-0,90); en las pacientes con mutación en PIK3CA en la región del EXÓN 20, el HR (IC del 95%) fue de 0,68 (0,48- 0,95).

El análisis por subgrupos mostró un efecto del tratamiento sobre la SSP homogéneo y generalmente uniforme, según la evaluación del investigador, con independencia de la pérdida de expresión de PTEN (no: HR = 0,69, IC del 95%: 0,53 - 0,90; sí: HR = 0,19, IC del 95%: 0,04 - 0,88), edad (<65 años: HR = 0,62, IC del 95%: 0,43-0,89); (≥65 años: HR = 0,70, IC del 95%: 0,47 - 1,03), edad (<75 años: HR = 0,61, IC del 95%: 0,46-0,80; (≥75 años: HR = 1,12, IC del 95%: 0,54-2,34), raza (asiática: HR = 0,76, IC del 95%: 0,43-1,35; blanca: HR = 0,56, IC del 95%: 0,41-0,78; otra: HR = 0,91, IC del 95%: 0,41-2,00), región (Europa: HR = 0,56, IC del 95%: 0,39-0,81; Norte América: HR = 0,41, IC del 95%: 0,19-0,91; Asia: HR = 0,76, IC del 95%: 0,42-1,37; Latinoamérica: HR = 1,43, IC del 95%: 0,54-3,79; otra: HR = 0,93, IC del 95%: 0,25-3,45), estado funcional en la escala del ECOG (como '0': HR = 0,71, IC del 95%: 0,51-0,99; como '1': HR = 0,58, IC del 95%: 0,38-0,91), tratamiento adyuvante de primera línea para el cáncer (primera línea: HR = 0,71, IC del 95%: 0,49-1,03; segunda línea: HR = 0,61, IC del 95%: 0,42-0,89), uso previo de quimioterapia (adyuvante: HR = 0,63, IC del 95%: 0,42-0,95; neoadyuvante: HR = 0,37, IC del 95%: 0,17-0,80; ausencia de uso previo: HR = 0,87, IC del 95%: 0,58-1,29), 2L PD tratamiento pos-(neo)adyuvante/metastásico: HR = 0,46, IC del 95%: 0,20- 1,05; 2L PD tratamiento pos-metastásico solamente: HR = 0,67, IC del 95%: 0,40- 1,11), antes del uso de tamoxifeno (No: HR = 0,71, IC del 95%: 0,51-0,98; sí: HR = 0,55, IC del 95%: 0,35-0,88), estado con respecto a receptores de estrógeno (HR =0,67, IC del 95%: 0,51-0,86), estado con respecto a receptores de progesterona (positivo: HR = 0,67, IC del 95%: 0,49-0,91; negativo: HR = 0,60, IC del 95%: 0,35-1,03), estado con respecto a receptores de estrógeno y de progesterona (ambos positivos: HR = 0,69, IC del 95%: 0,50-0,94; ambos negativos: HR = 0,60, IC del 95%: 0,35-1,03), número de localizaciones metastásicas (<3: HR = 0,59, IC del 95%: 0,43-0,83; ≥3: HR = 0,77, IC del 95%: 0,50-1,20), compromiso visceral (no: HR =0,69, IC del 95%: 0,45- 1,06; sí: HR = 0,65, IC del 95%: 0,47- 0,90).

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 la escala QLQ-C30 del EORTC se definió como el tiempo transcurrido entre el inicio y la primera manifestación de empeoramiento  $\geq 10$  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 [0,72-1,48]).

### 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 sujetos de la cohorte sin mutación en PIK3CA (HR = 0,85; IC del 95%: 0,58-1,25) (ver “POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN”).

**Tabla 8 - C2301- Resumen de los resultados de eficacia basados en los criterios RECIST (cohorte con mutación en PIK3CA)**

	Piqray® + Fulvestrant (n=169)	Placebo + Fulvestrant (n=172)	Hazard ratio (HR)	Valor de p <sup>a</sup>
<b>Mediana de Supervivencia Sin Progresión (SSP<sup>a</sup>) (meses, IC del 95%)</b>				
<i>Evaluación radiológica por el investigador</i>				
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
<i>Evaluación por el Comité de Evaluación Independiente, con enmascaramiento*</i>				
Cohorte con mutación en PIK3CA (N = 173)	11,1 meses (7,3-16,8)	3,7 (2,1-5,6)	0,48 (0,32-0,71)	N/P

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

<sup>a</sup>El valor de p se obtuvo con la prueba del orden logarítmico estratificada unilateral.

\*Según un enfoque de auditoría del 50%.

**Tabla 9 - Resultados de eficacia (TRG, TBC) del estudio C2301 basados en la evaluación del investigador (cohorte con mutación en PIK3CA)**

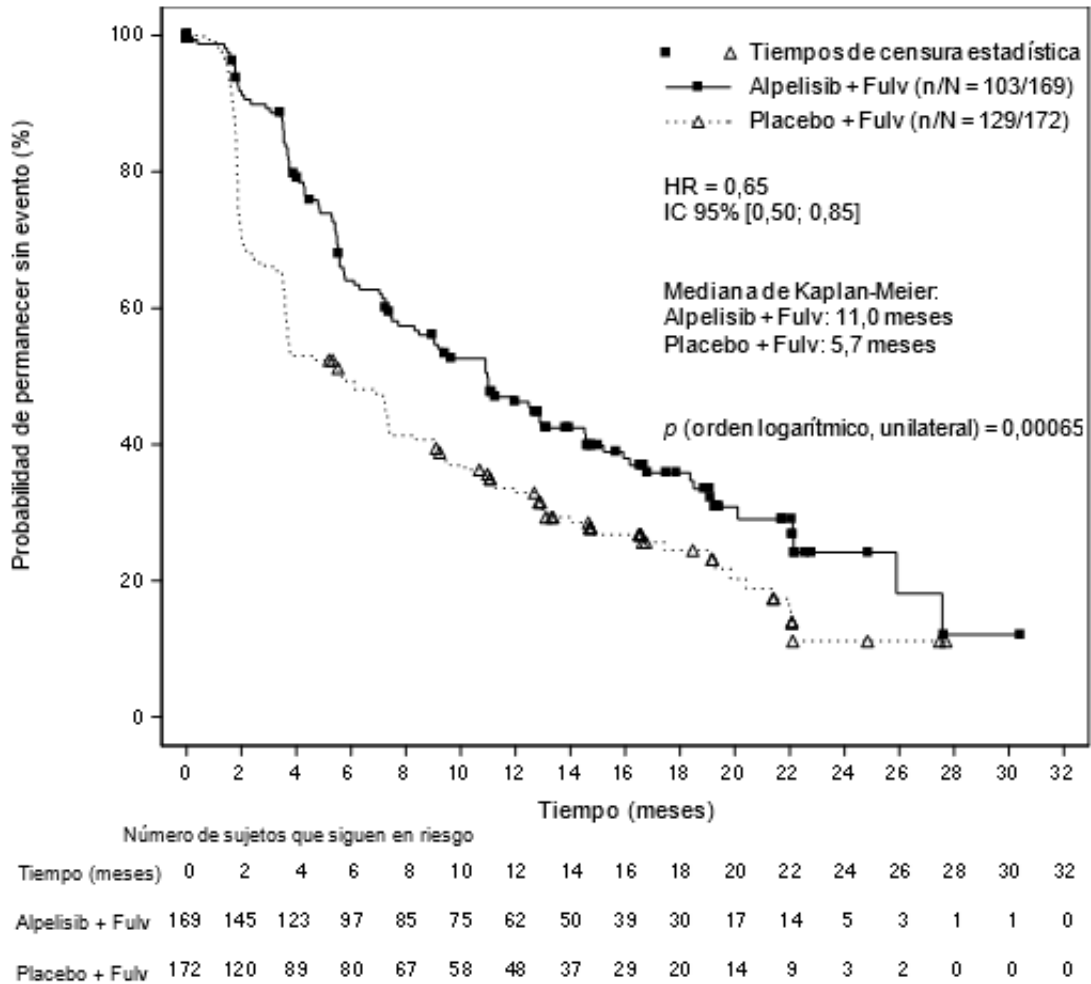
Análisis	Alpelisib + fulvestrant (% IC del 95%)	Placebo + fulvestrant (% IC del 95%)	Valor de p <sup>c</sup>
<b>Población Completa de Análisis</b>	N = 169	N = 172	
<b>Tasa de Respuesta Global<sup>a</sup></b>	26,6 (20,1-34,0)	12,8 (8,2-18,7)	0,0006
<b>Tasa de Beneficio Clínico<sup>b</sup></b>	61,5 (53,8-68,9)	45,3 (37,8-53,1)	0,002
<b>Pacientes con Tumor Mensurable</b>	N = 126	N = 136	
<b>Tasa de Respuesta Global<sup>a</sup></b>	35,7 (27,4-44,7)	16,2 (10,4-23,5)	0,0002
<b>Tasa de Beneficio Clínico<sup>b</sup></b>	57,1 (48,0-65,9)	44,1 (35,6-52,9)	0,02

<sup>a</sup> TRG: proporción de sujetos con respuesta completa o respuesta parcial confirmadas.

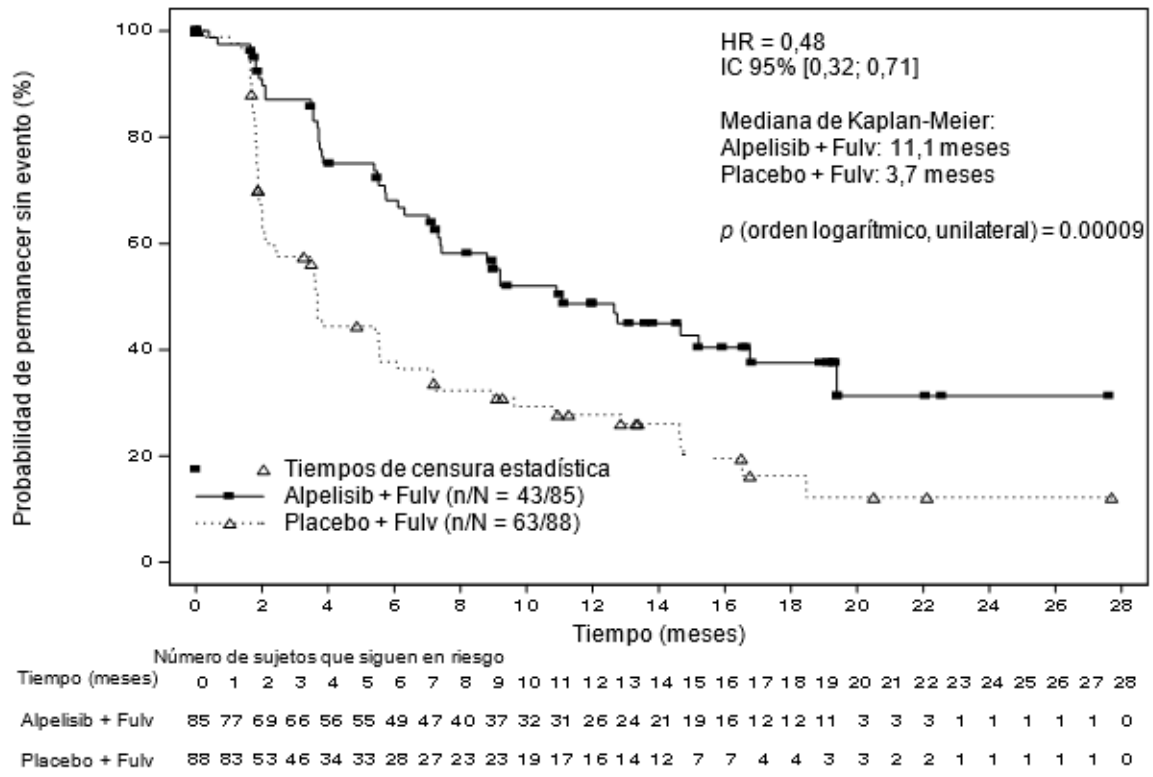
<sup>b</sup> TBC (tasa de beneficio clínico): proporción de sujetos con respuesta completa o respuesta parcial confirmadas, o cáncer estable, con respuesta incompleta o sin progresión durante al menos 24 semanas.

<sup>c</sup> El valor de p se obtuvo con la prueba Cochran-Mantel-Haenszel.

**Figura 1 - Gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia sin progresión en la cohorte con mutación en PIK3CA según la evaluación del investigador local**

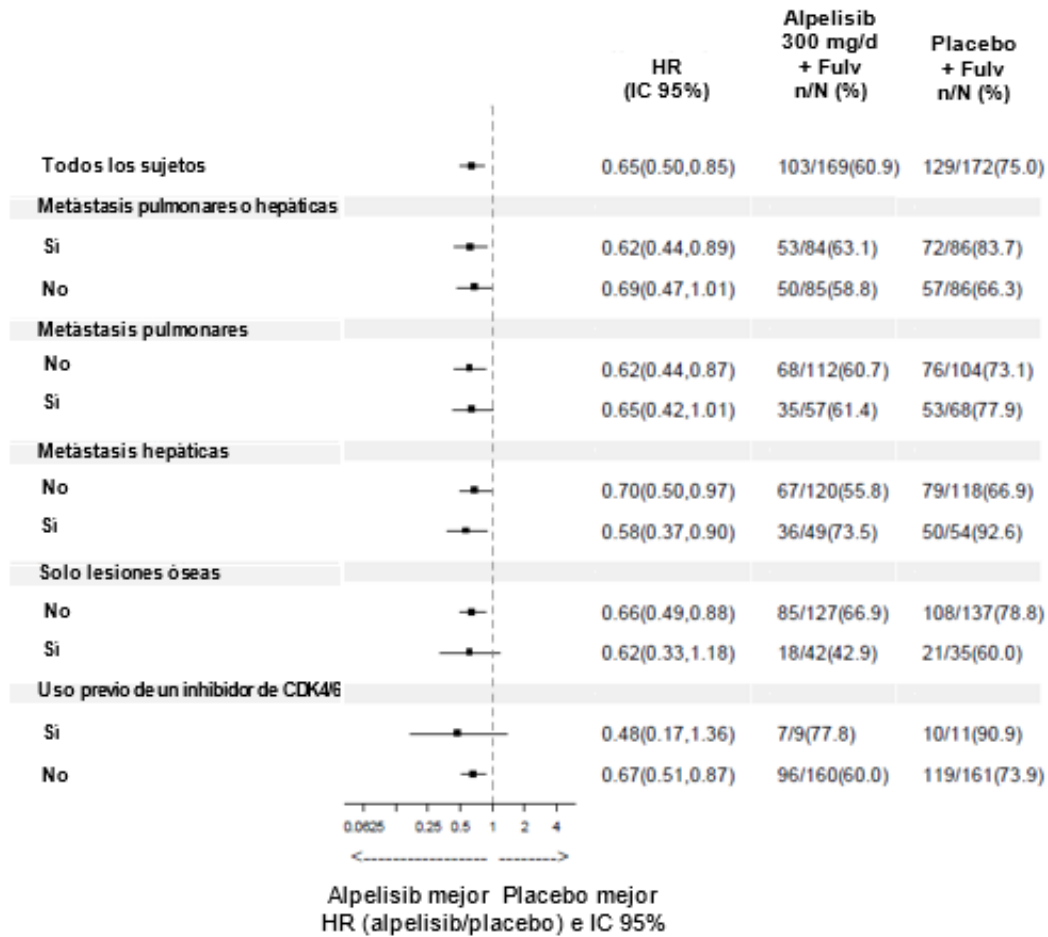


**Figura 2 - Gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia sin progresión en la cohorte con mutación en PIK3CA según la revisión del Comité de Evaluación Independiente, con enmascaramiento**

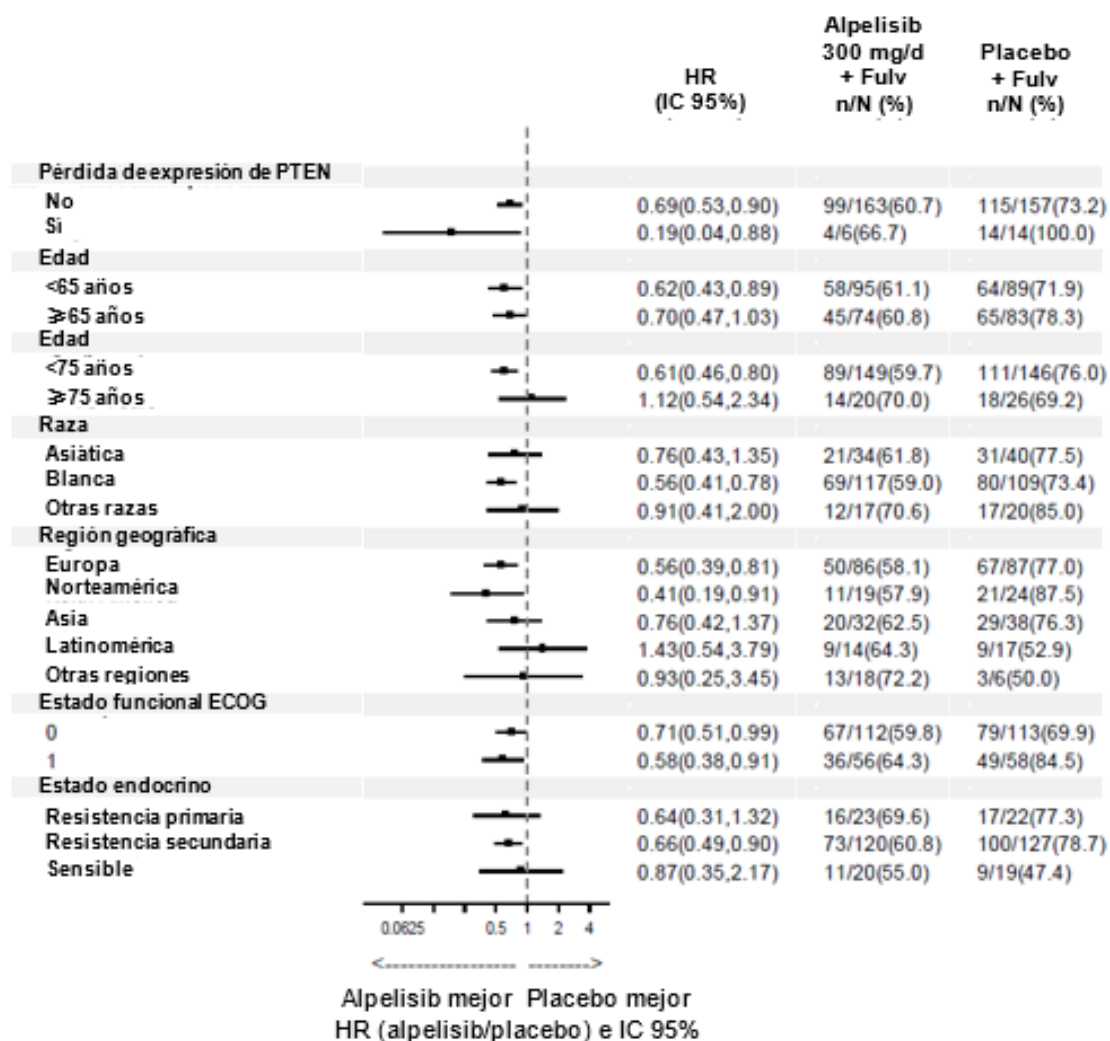


**Figura 3 - Diagrama de bosque de supervivencia sin progresión basado en la evaluación del investigador en el estudio de fase III (C2301), en pacientes que recibieron Piqray® fulvestrant en la cohorte con mutación en PIK3CA**

(cuadro A)

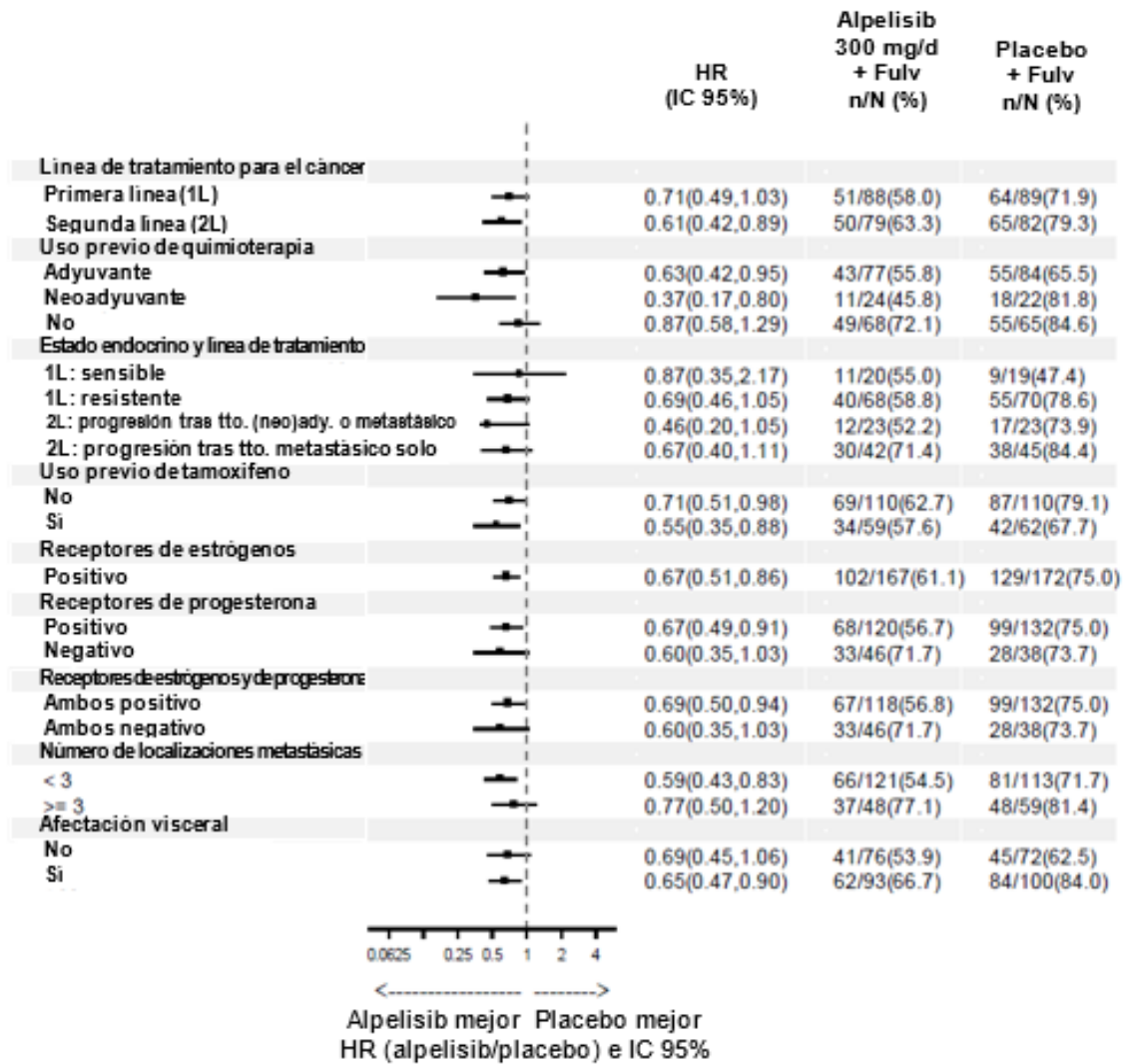


(cuadro B)



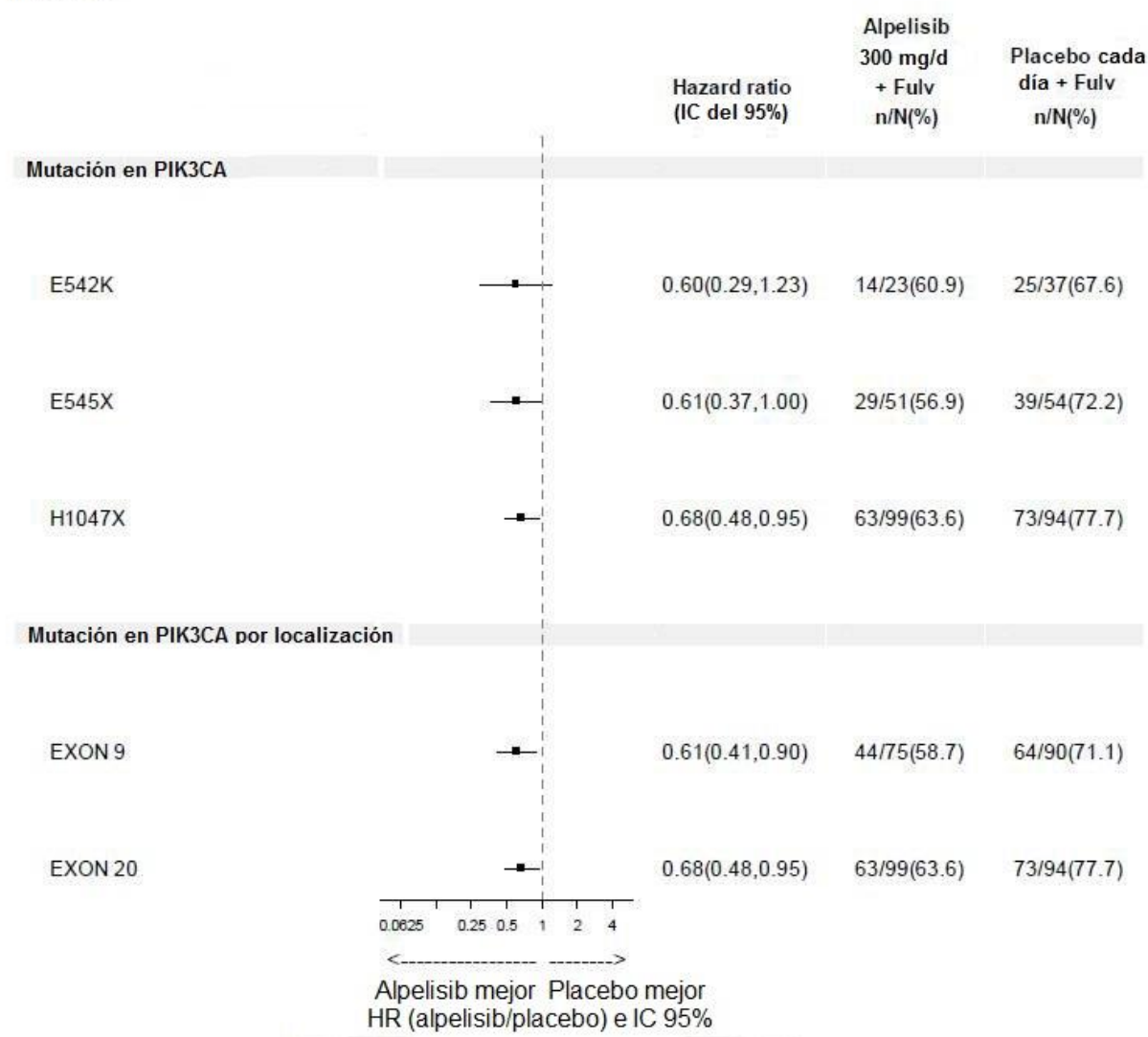


(cuadro C)



**Figura 4 - Diagrama de bosque con datos de mutaciones (E542K, E545X, H1047X, EXON9, EXON 20)**

(cuadro D)



### 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  $\text{PI3K}\alpha$  (subunidad catalítica  $\alpha$ ) en la vía de transducción de  $\text{PI3K}$ , 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. No se observó irritación ni 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 heterológicamente hERG), se determinó una  $CI_{50}$  de  $9,4 \mu\text{M}$  ( $4,2 \mu\text{g/ml}$ ). No se observaron efectos electrofisiológicos en perros in vivo en varios estudios, con dosis únicas de hasta  $180 \text{ mg/Kg}$ . 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  $300 \text{ mg/d}$ .

### ***Carcinogenia y mutagenia***

No se han realizado estudios de carcinogenia.

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  $20 \text{ mg/Kg/d}$ , 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  $300 \text{ mg/d}$  según el ABC.

### ***Fecundidad***

No se ha realizado ningún estudio de fecundidad en ratas. Sin embargo, en estudios de toxicidad con dosis repetidas de hasta 13 semanas de duración, se observaron efectos adversos en los órganos genitales de varones y mujeres, como atrofia vaginal y variaciones del ciclo estral en ratas (con dosis  $\geq 6 \text{ mg/Kg/d}$ , que proporcionan niveles de exposición plasmática inferiores a la exposición alcanzada en el ser humano con la máxima dosis recomendada de  $300 \text{ mg/d}$ , según el ABC), o atrofia prostática en perros (con la dosis de  $15 \text{ mg/Kg/d}$ , 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  $300 \text{ mg/d}$ , según el ABC) (Ver “Embarazo, lactancia, mujeres y varones en edad fértil”).

### ***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.

## **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: Lek Pharmaceuticals d.d., Verovškova ulica 57, 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](http://www.novartis.com.ar)

**Este Medicamento es Libre de Gluten.**



CDS: 13/Ene/2020

**Tracking number: 2019-PSB/GLC-1086-s**



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-04492366 PROSP

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 34 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.04.23 14:59:47 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.04.23 14:59:47 -03:00

## 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 prescrito sólo para usted. No se lo dé a nadie ni lo utilice para tratar otras enfermedades; su uso en otras personas puede dañarlas, aún 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 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.

IF-2020-26934396-APN-DERM#ANMAT

## **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® está indicado en combinación con fulvestrant, para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas y de varones, con cáncer de mama avanzado o metastásico, Receptor Hormonal positivo (RH+), Receptor tipo 2 del Factor de Crecimiento Epidérmico Humano negativo (HER2-) y presencia de mutación en el gen PIK3CA, después de la progresión con o luego de un régimen de tratamiento que incluyó terapia endocrina.

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

IF-2020-26934396-APN-DERM#ANMAT

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 problemas respiratorios nuevos o los que tenía empeoran, 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, que pueden ser signos de neumonitis no infecciosa y neumonía
- Si presenta signos de concentraciones sanguíneas altas de azúcar, como aumento de la sed y sequedad de boca, necesidad de orinar con frecuencia, cansancio o malestar, y aumento del apetito con pérdida de peso
- 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).

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®, dígame 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 interactuar 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
- Everólimus, medicamento 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
- Encorafenib, medicamento para tratar un determinado tipo de cáncer de piel
- Warfarina, medicamento para reducir la capacidad de coagulación de la sangre

Piqray® 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 Piqray®, 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 Piqray®, deberá informar al médico si le recetan algún medicamento que no haya tomado antes durante el tratamiento con Piqray®.

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

#### *Toma de Piqray® con alimentos y bebidas (interacción con alimentos y bebidas)*

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

#### *Embarazo y lactancia*

Piqray® 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 Piqray® durante el embarazo o la lactancia.

#### *Pacientes mujeres con posibilidad de quedar embarazadas y pacientes varones*

Piqray® 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 Piqray®.

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 Piqray®. 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 empezado el tratamiento con Piqray®, dígaselo al médico de inmediato.

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

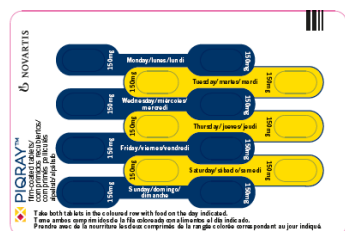
Piqray® puede reducir la fecundidad de los pacientes hombres y mujeres.

### ¿Cómo tomar Piqray®?

Tome siempre Piqray® 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.

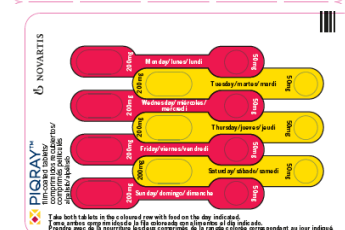
No sobrepase la dosis recomendada que le recetó el médico.

Si usted debe tomar una dosis de 300 mg:



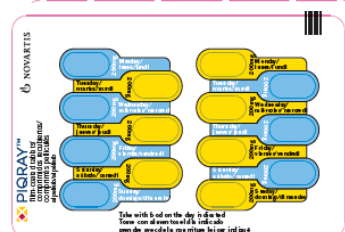
Tome dos comprimidos de la misma fila coloreada, con alimentos, el día indicado.

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

IP-2020-26934396-APN-DERM#ANMAT

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. Muéstreles 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)

IF-2020-26934396-APN-DERM#ANMAT

- 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*

- Dificultad para respirar, dolor de cabeza, náuseas, vómitos (posibles síntomas de altas concentraciones de ácidos en la sangre, cetoacidosis)
- 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*

- Erupción, fiebre (posibles síntomas de reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)).

*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)

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)
- Disminución de la concentración de potasio en la sangre, asociada con signos de debilidad muscular, espasmos musculares, ritmo cardíaco anormal
- 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
- Dolor de cabeza, mareo (posibles síntomas de tensión arterial alta)
- 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 aportar 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:  $\gamma$ -glutamilttransferasa, 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: Lek Pharmaceuticals d.d., Verovškova ulica 57, 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](http://www.novartis.com.ar)

**Este Medicamento es Libre de Gluten.**





**Escanee el código QR para más información.**

**BPL:** 13/Ene/2020

**Tracking number:** 2019-PSB/GLC-1086-s



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-04492366 INF PAC

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.04.23 15:00:45 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.04.23 15:00:45 -03:00