NOVARTIS

Departamento de registro farmacéutico

PIQRAY®
(alpelisib)

200 mg, 250 mg (200mg + 50 mg) y 300 mg (dos comprimidos de 150 mg)
Comprimidos recubiertos

Prospecto

Número de referencia:	NPI que corresponde a la versión USPI de FDA para el Core Labelling Package 2023-PSB/GLC-1367-s Amendment, v2.4 - METALLICA study, PM-ADR uveitis de fecha 10 de julio de 2023.
Versión del documento:	Enero 2024

1 INDICACIONES Y USO

PIQRAY está indicado, en combinación con fulvestrant, para el tratamiento de adultos con cáncer de mama avanzado o metastásico y presencia de receptores hormonales (RH+), ausencia de receptores 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2−) y presencia de mutación en *PIK3CA* detectada mediante una prueba de laboratorio, tras la progresión del cáncer durante o después de un tratamiento endocrino.

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Selección de las pacientes

Seleccione a las pacientes que vayan a ser tratadas de cáncer de mama avanzado o metastásico RH+ y HER2− con PIQRAY en función de la presencia de una o más mutaciones en *PIK3CA* detectadas en muestras de tejido tumoral o de plasma *(véase el apartado Estudios clínicos [14])*. Si no se detecta ninguna mutación en la muestra de plasma, analice una muestra de tejido tumoral.

2.2 Posología y administración

La dosis recomendada de PIQRAY es de 300 mg (dos comprimidos recubiertos de 150 mg) por vía oral una vez al día, con alimentos *(véase el apartado Farmacología clínica [12.3])*.

Siga administrando el tratamiento hasta la progresión del cáncer o la aparición de manifestaciones de toxicidad inaceptables *(véase el apartado Posología y administración [2.3])*.

Las pacientes deben tomar la dosis de PIQRAY aproximadamente a la misma hora todos los días.

Los comprimidos de PIQRAY deben ingerirse enteros (sin masticarlos, triturarlos ni partirlos antes de su ingestión). No debe ingerirse ningún comprimido que se vea roto, agrietado o con cualquier otro indicio de no estar intacto.

Si se olvida una dosis de PIQRAY, puede tomarse con alimentos siempre y cuando no hayan pasado más de 9 horas desde el momento en que se acostumbra a tomarla. Si hubieran transcurrido más de 9 horas, se omitirá la dosis de ese día y al día siguiente se tomará la dosis de PIQRAY a la hora habitual.

Indique a las pacientes que, si vomitan después de tomar la dosis, no deben tomar una dosis suplementaria ese día, sino reanudar al día siguiente el esquema posológico a la hora de costumbre.

Cuando se administra con PIQRAY, la dosis recomendada de fulvestrant es de 500 mg los días 1, 15 y 29, y luego una vez al mes. Consulte la información para la prescripción completa del fulvestrant.

2.3 Modificaciones posológicas en caso de reacciones adversas

En la tabla 1 se resumen las modificaciones posológicas recomendadas en caso de que aparezcan reacciones adversas.

Tabla 1: Directrices para la reducción de la dosis de PIQRAY en caso de reacciones adversas[1]

Nivel de dosis de PIQRAY	Dosis y esquema posológico	Número de comprimidos y dosis farmacéutica de estos
Dosis inicial	300 mg una vez al día	Dos comprimidos de 150 mg
Primera reducción de la dosis	250 mg una vez al día	Un comprimido de 200 mg y uno de 50 mg
Segunda reducción de la dosis	200 mg una vez al día[2]	Un comprimido de 200 mg

[1] En caso de pancreatitis se permite una sola reducción de la dosis.
[2] Si es preciso reducir aún más la dosis por debajo de 200 mg una vez al día, suspenda definitivamente el tratamiento con PIQRAY.

En las tablas 2, 3, 4 y 5 se resumen las recomendaciones de interrupción temporal de la administración, reducción de la dosis o suspensión definitiva del tratamiento con PIQRAY frente a determinadas reacciones adversas.

Reacciones adversas cutáneas

Si se confirma una reacción adversa cutánea severa (RACS), suspenda definitivamente el tratamiento con PIQRAY. No vuelva a prescribirles PIQRAY a las pacientes que hayan presentado una RACS estando en tratamiento con este medicamento *(véase el apartado Advertencias y precauciones [5.2])*.

Tabla 2: Modificaciones posológicas y medidas terapéuticas en caso de erupción o reacción adversa cutánea severa (RACS)
(véase el apartado Advertencias y precauciones [5.1, 5.2])

Grado[1,2]	**Recomendación[3]**
Grado 1 (<10% de la superficie corporal [SC] con manifestaciones activas de toxicidad cutánea)	No es necesario ajustar la dosis de PIQRAY. Iniciar un tratamiento tópico con corticoesteroides. Considerar la conveniencia de añadir un tratamiento antihistamínico oral para aliviar los síntomas. Si la erupción activa no mejora en el plazo de 28 días con el tratamiento que corresponda, agregar una dosis baja de corticoesteroides sistémicos. Si la causa es una RACS, suspender definitivamente el tratamiento con PIQRAY.
Grado 2 (10-30% de la SC con manifestaciones activas de toxicidad cutánea)	No es necesario ajustar la dosis de PIQRAY. Iniciar o intensificar el tratamiento con corticoesteroides tópicos y antihistamínicos orales. Considerar la conveniencia de un tratamiento con dosis bajas de corticoesteroides por vía sistémica. Si la erupción pasa a ser de grado ≤1 en el plazo de 10 días, puede suspenderse la administración de corticoesteroides sistémicos. Si la causa es una RACS, suspender definitivamente el tratamiento con PIQRAY.
Grado 3 (p. ej., erupción severa que no responde al tratamiento médico) (>30% de la SC con manifestaciones activas de toxicidad cutánea)	Interrumpir temporalmente la administración de PIQRAY. Iniciar o intensificar el tratamiento con corticoesteroides tópicos o sistémicos y antihistamínicos orales. Si la causa es una RACS, suspender definitivamente el tratamiento con PIQRAY. Si la causa no es una RACS, interrumpir la administración de PIQRAY hasta que la reacción pase a ser de grado ≤1 y reanudarla luego en el nivel de dosis inmediatamente inferior.
Grado 4 (p. ej., dermatosis severas de tipo ampolloso, vesicante o exfoliativo) (cualquier % de la SC asociado a una sobreinfección extensa y con indicación de antibióticos intravenosos; consecuencias potencialmente mortales)	Suspender definitivamente el tratamiento con PIQRAY.

[1] Clasificación según la versión 5.0 de los Criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE).
[2] Sea cual sea el grado de erupción, considere la conveniencia de consultar a un dermatólogo.
[3] Según lo observado en el ensayo SOLAR-1, la administración de antihistamínicos antes de que aparezca la erupción puede reducir la incidencia y severidad de esta.

Hiperglucemia

Antes de iniciar el tratamiento con PIQRAY, mida la glucosa plasmática en ayunas (GPA) y la HbA_{1c}, y optimice la glucemia.

Se debe considerar la premedicación con metformina antes de iniciar la administración de PIQRAY en combinación con fulvestrant en función de los factores de riesgo de hiperglucemia, la tolerabilidad gastrointestinal y la situación clínica de la paciente *[véanse los apartados Advertencias y precauciones (5.3) y Reacciones adversas (6.1)]*.

Una vez iniciado el tratamiento con PIQRAY, vigile la glucosa en ayunas (GPA o glucemia en ayunas) al menos una vez por semana durante las primeras 2 semanas, y posteriormente al menos una vez cada 4 semanas y cuando esté clínicamente indicado. La HbA_{1c} debe medirse cada 3 meses y cuando esté clínicamente indicado. En las pacientes con factores de riesgo de hiperglucemia debe vigilarse la glucosa en ayunas más estrechamente y cuando esté clínicamente indicado *(véase el apartado Advertencias y precauciones [5.3])*.

Tabla 3: Modificaciones posológicas y medidas terapéuticas en caso de hiperglucemia
(véase el apartado Advertencias y precauciones [5.3])

Valores de glucosa plasmática en ayunas (GPA) o glucemia en ayunas[1]	**Recomendación**
Las modificaciones posológicas y las medidas terapéuticas deben basarse únicamente en los valores de la glucosa en ayunas (GPA o glucemia en ayunas).	
Grado 1 Glucosa en ayunas >LSN-160 mg/dl o >LSN-8,9 mmol/l	No es necesario ajustar la dosis de PIQRAY. Iniciar o intensificar el tratamiento antihiperglucemiante[2].
Grado 2 Glucosa en ayunas >160-250 mg/dl o >8,9-13,9 mmol/l	No es necesario ajustar la dosis de PIQRAY. Iniciar o intensificar el tratamiento antihiperglucemiante[2]. Si la glucosa en ayunas no disminuye a ≤160 mg/dl u 8,9 mmol/l en el plazo de 21 días con el tratamiento antihiperglucemiante que corresponda[2,3], reducir la dosis de PIQRAY en un nivel de dosis y seguir las recomendaciones específicas según el valor de la glucosa en ayunas.
Grado 3 >250-500 mg/dl o >13,9-27,8 mmol/l	Interrumpir temporalmente la administración de PIQRAY. Iniciar o intensificar el tratamiento con antihiperglucemiantes orales[2] y estudiar la conveniencia de administrar también otros antihiperglucemiantes[3] durante 1-2 días hasta que la hiperglucemia mejore, cuando esté clínicamente indicado. Administrar hidratación intravenosa y estudiar la conveniencia de instaurar el tratamiento que corresponda (p. ej., corrección del desequilibrio hidroelectrolítico, la cetoacidosis o la hiperosmolaridad). Si la glucosa en ayunas disminuye a ≤160 mg/dl u 8,9 mmol/l en el plazo de 3 a 5 días con el tratamiento antihiperglucemiante que corresponda, reanudar la administración de PIQRAY en el nivel de dosis inmediatamente inferior. Si la glucosa en ayunas no disminuye a ≤160 mg/dl u 8,9 mmol/l en el plazo de 3 a 5 días con el tratamiento antihiperglucemiante que corresponda, se recomienda la interconsulta con un médico experto en el tratamiento de la hiperglucemia. Si la glucosa en ayunas no disminuye a ≤160 mg/dl u 8,9 mmol/l en el plazo de 21 días con el tratamiento antihiperglucemiante que corresponda[2,3], suspender definitivamente el tratamiento con PIQRAY.
Grado 4 >500 mg/dl o >27,8 mmol/l	Interrumpir temporalmente la administración de PIQRAY. Iniciar o intensificar el tratamiento antihiperglucemiante que corresponda[2,3] (administrar hidratación intravenosa y estudiar la conveniencia de instaurar el tratamiento que corresponda [p. ej., corrección del desequilibrio hidroelectrolítico, la cetoacidosis o la hiperosmolaridad]); medir de nuevo la glucosa en ayunas en un plazo máximo de 24 horas y cuando esté clínicamente indicado. Si la glucosa en ayunas disminuye a ≤500 mg/dl o 27,8 mmol/l, seguir las recomendaciones específicas para valores de glucosa en ayunas de grado 3. Si se confirma una glucosa en ayunas >500 mg/dl o 27,8 mmol/l, suspender definitivamente el tratamiento con PIQRAY.

Abreviación: LSN, límite superior de la normalidad.
[1] Los grados y sus correspondientes valores de GPA o glucemia reflejan la clasificación de la hiperglucemia según la versión 4.03 de los Criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos (CTCAE).
[2] Iniciar la administración de los medicamentos antihiperglucemiantes que correspondan, como metformina, inhibidores del SGLT2 e insulinosensibilizantes (p. ej., tiazolidinadionas o inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4), y consultar las recomendaciones sobre dosis y ajustes posológicos en la correspondiente información para la prescripción, incluidas las directrices locales para el tratamiento de la hiperglucemia. En el ensayo SOLAR-1 se recomendó la administración de metformina con las orientaciones siguientes: *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 (véase el apartado Advertencias y precauciones [5.3])*.

[3] Como se recomendó en el ensayo SOLAR-1, puede usarse insulina durante 1-2 días hasta que la hiperglucemia se resuelva, si bien probablemente no sea necesario en la mayoría de los casos de hiperglucemia causados por PIQRAY, dada la corta vida media de este medicamento y la previsible normalización de la concentración de glucosa tras interrumpir su administración.

Diarrea o colitis

Tabla 4: Modificaciones posológicas y medidas terapéuticas en caso de diarrea o colitis

(véase el apartado Advertencias y precauciones [5.5])

Grado[1]	**Recomendación**
Grado 1	No es necesario ajustar la dosis de PIQRAY. Iniciar el tratamiento médico que corresponda y mantener a la paciente en observación según esté clínicamente indicado.
Grado 2	Interrumpir la administración de PIQRAY hasta que la diarrea o la colitis sea de grado ≤1 y reanudarla luego en el mismo nivel de dosis. Si vuelve a haber diarrea o colitis de grado ≥2, interrumpir la administración de PIQRAY hasta que sea de grado ≤1 y reanudarla luego en el nivel de dosis inmediatamente inferior. Iniciar o intensificar el tratamiento médico que corresponda y mantener a la paciente en observación según esté clínicamente indicado[2].
Grado 3	Interrumpir la administración de PIQRAY hasta que la reacción adversa sea de grado ≤1 y reanudarla luego en el nivel de dosis inmediatamente inferior. Iniciar o intensificar el tratamiento médico que corresponda y mantener a la paciente en observación según esté clínicamente indicado[2].
Grado 4	Suspender definitivamente el tratamiento con PIQRAY.

[1] Clasificación según la versión 5.0 de los CTCAE.

[2] En los casos de colitis de grado 2 y 3, considerar la conveniencia de administrar también corticoesteroides de acción entérica o sistémicos.

Otras reacciones adversas

Tabla 5: Modificaciones posológicas y medidas terapéuticas en caso de otras reacciones adversas (excepto hiperglucemia, erupción y reacciones adversas cutáneas severas, y diarrea o colitis)

Grado[1]	**Recomendación**
Grado 1 o 2	No es necesario ajustar la dosis de PIQRAY. Iniciar el tratamiento médico que corresponda y mantener a la paciente en observación según esté clínicamente indicado[2,3].
Grado 3	Interrumpir la administración de PIQRAY hasta que la reacción adversa sea de grado ≤1 y reanudarla luego en el nivel de dosis inmediatamente inferior.
Grado 4	Suspender definitivamente el tratamiento con PIQRAY.

[1] Clasificación según la versión 5.0 de los CTCAE.

[2] En las pancreatitis de grado 2 o 3, interrumpir la administración de PIQRAY hasta que la reacción sea de grado <2 y reanudarla luego en el nivel de dosis inmediatamente inferior. Se permite solamente una reducción de la dosis. Si la reacción adversa reaparece, suspender de forma definitiva el tratamiento con PIQRAY.

[3] En los casos de elevación de la bilirrubina total de grado 2, interrumpir la administración de PIQRAY hasta que la elevación sea de grado ≤1 y reanudarla luego en el mismo nivel de dosis si la reacción adversa se ha resuelto en ≤14 días o en el nivel inmediatamente inferior si ha tardado >14 días en mejorar.

Consulte en la información completa para la prescripción del fulvestrant las directrices relativas a las modificaciones posológicas en caso de toxicidad y otros datos de interés sobre la seguridad del producto.

3 FORMAS Y DOSIS FARMACÉUTICAS

Comprimidos: 50 mg, 150 mg y 200 mg de alpelisib

50 mg: Comprimidos recubiertos de color rosa claro, no ranurados, redondos, curvos y de borde biselado, grabados con la marca «L7» en un lado y la marca «NVR» en el otro.

150 mg: Comprimidos recubiertos de color rojo pálido, no ranurados, ovaloides, curvos y de borde biselado, grabados con la marca «UL7» en un lado y la marca «NVR» en el otro.

200 mg: Comprimidos recubiertos de color rojo claro, no ranurados, ovaloides, curvos y de borde biselado, grabados con la marca «YL7» en un lado y la marca «NVR» en el otro.

4 CONTRAINDICACIONES

PIQRAY está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad severa a este medicamento o a cualquiera de sus componentes *(véase el apartado Advertencias y precauciones [5.1])*.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Hipersensibilidad severa

En las pacientes en tratamiento con PIQRAY pueden producirse reacciones de hipersensibilidad severas, que incluyen la anafilaxia y el *shock* anafiláctico. Las reacciones de hipersensibilidad severas se manifestaban por signos y síntomas como disnea, rubefacción, erupción, fiebre o taquicardia, entre otros.

La incidencia de reacciones de hipersensibilidad de grado 3 y 4 era del 0,7% *(véase el apartado Reacciones adversas [6])*.

Se han notificado casos de angioedema en pacientes tratadas con PIQRAY desde la comercialización del producto *(véase el apartado Reacciones adversas [6.2])*.

Se debe informar a las pacientes acerca de los signos y síntomas de las reacciones de hipersensibilidad severas. Si aparece una reacción de hipersensibilidad severa, suspenda definitivamente el tratamiento con PIQRAY.

5.2 Reacciones adversas cutáneas severas

En las pacientes tratadas con PIQRAY pueden aparecer reacciones adversas cutáneas severas (RACS), que incluyen el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), el eritema multiforme (EM), la necrólisis epidérmica tóxica (NET) y la reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).

En el estudio SOLAR-1, se notificó la aparición de SSJ en el 0,4% de las pacientes y de EM en el 1,1% *(véase el apartado Reacciones adversas [6.1])*. Se han notificado casos de reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) en pacientes tratadas con PIQRAY desde la comercialización del producto *(véase el apartado Reacciones adversas [6.2])*.

Si aparecen signos o síntomas de RACS, interrumpa 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 RACS, suspenda definitivamente el tratamiento con PIQRAY. No vuelva a usar PIQRAY en pacientes que hayan tenido RACS mientras estaban tomándolo.

Si no se confirma el diagnóstico de RACS, puede que haya que modificar la dosis de PIQRAY o administrar corticoesteroides tópicos o antihistamínicos orales, según se describe en la tabla 2 *(véase el apartado Posología y administración [2.3])*.

Informe a las pacientes sobre los signos y síntomas de las RACS (p. ej., pródromo febril, síntomas de tipo gripal, lesiones en las mucosas, erupción cutánea progresiva o linfadenopatía).

5.3 Hiperglucemia

Se han descrito cuadros de hiperglucemia severa, en ocasiones asociada a síndrome hiperglucémico hiperosmolar no cetósico (SHHNC) o a cetoacidosis, en pacientes tratadas con PIQRAY. Desde su comercialización se han registrado casos mortales de cetoacidosis.

Se notificó hiperglucemia en el 65% de las pacientes tratadas con PIQRAY. Se notificó hiperglucemia de grado 3 (GPA >250-500 mg/dl) en el 33% de las pacientes y de grado 4 (GPA >500 mg/dl) en el 3,9%. Se notificó cetoacidosis en el 0,7% de las pacientes (n = 2) tratadas con PIQRAY.

Entre las pacientes que presentaron hiperglucemia de grado ≥2 (GPA: 160-250 mg/dl), la mediana del tiempo transcurrido hasta la primera aparición de hiperglucemia fue de 15 días (intervalo: entre 5 y 517 días).

De las 187 pacientes que presentaron hiperglucemia, el 87% (163/187) se trataron con medicamentos antihiperglucemiantes y el 76% (142/187) refirieron haber recibido metformina, sola o combinada con otros antihiperglucemiantes (insulina, inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4 [DPP-4] o sulfonilureas). Entre las pacientes con hiperglucemia de grado ≥2 que mejoró al menos 1 grado (n = 153), la mediana del tiempo transcurrido desde el primer evento hasta la mejoría fue de 8 días (intervalo: entre 2 y 65 días).

De todas las pacientes con GPA elevada que siguieron recibiendo fulvestrant tras suspender definitivamente la administración de PIQRAY (*n* = 54), en el 96% (*n* = 52) la GPA volvió a los valores iniciales.

Antes de iniciar el tratamiento con PIQRAY, mida la glucosa plasmática en ayunas (GPA) y la HbA_{1c}, y optimice la glucemia. Una vez iniciado el tratamiento con PIQRAY, vigile la glucosa en ayunas (GPA o glucemia en ayunas) al menos una vez por semana durante las primeras 2 semanas, y posteriormente al menos una vez cada 4 semanas y cuando esté clínicamente indicado. La HbA_{1c} debe medirse cada 3 meses y cuando esté clínicamente indicado. Vigile la glucosa en ayunas con más frecuencia durante las primeras semanas del tratamiento con PIQRAY en las pacientes con factores de riesgo de hiperglucemia, como obesidad (IMC ≥30), GPA elevada, HbA_{1c} en el límite superior de la normalidad o por encima de este, uso concomitante de corticoesteroides sistémicos o edad ≥75 años *(véase el apartado Uso en poblaciones específicas [8.5])*.

Si la paciente presenta hiperglucemia después de iniciar el tratamiento con PIQRAY, vigile la glucosa en ayunas cuando esté indicado clínicamente y al menos dos veces por semana hasta que regrese a valores normales. Durante el tratamiento con la medicación antihiperglucemiante siga vigilando la glucosa en ayunas al menos una vez por semana durante 8 semanas, y luego cada 2 semanas y cuando esté clínicamente indicado. Estudie la conveniencia de consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de la hiperglucemia y aconseje a las pacientes en materia de modificaciones de sus hábitos.

No se ha establecido la seguridad de PIQRAY en pacientes con diabetes de tipo 1 o diabetes de tipo 2 no controlada porque estas poblaciones se excluyeron del ensayo clínico SOLAR-1. Se incluyó a pacientes con antecedentes médicos de diabetes de tipo 2 controlada. Es probable que en las pacientes con antecedentes de diabetes mellitus haya que intensificar el tratamiento antihiperglucemiante. Vigile estrechamente a las pacientes con diabetes.

Se debe considerar la premedicación con metformina antes de iniciar el tratamiento con PIQRAY en combinación con fulvestrant en función de los factores de riesgo de hiperglucemia, la tolerabilidad gastrointestinal y la situación clínica de la paciente. En el estudio METALLICA, el uso de metformina desde 7 días antes del inicio del tratamiento con PIQRAY pareció reducir la incidencia y la severidad de los eventos de hiperglucemia, pero aumentó la incidencia y la severidad de las reacciones adversas de náuseas, vómitos y diarrea *(véase el apartado Reacciones adversas [6.1])*.

La severidad de la hiperglucemia determinará si hay que interrumpir temporalmente la administración, reducir la dosis o suspender de forma definitiva el tratamiento con PIQRAY, según se describe en la tabla 3 *(véase el apartado Posología y administración [2.3])*.

Informe a las pacientes sobre los signos y síntomas de la hiperglucemia (como sed excesiva, polaquiuria o poliuria, o aumento del apetito acompañado de pérdida de peso).

5.4 Neumonitis

En las pacientes en tratamiento con PIQRAY puede aparecer una neumonitis severa, que incluye la neumonitis intersticial aguda y la enfermedad pulmonar intersticial.

Se notificó neumonitis en el 1,8% de las pacientes tratadas con PIQRAY.

Si aparecen síntomas respiratorios nuevos, empeoran los existentes o hay sospecha de neumonitis, interrumpa de inmediato el tratamiento con PIQRAY y examine a la paciente en busca de una posible neumonitis. Contemple la posibilidad de una neumonitis no infecciosa en las pacientes con signos y síntomas respiratorios inespecíficos tales como hipoxia, tos, disnea o infiltrados intersticiales en los estudios radiológicos, y en aquellas en las que se hayan descartado causas infecciosas, neoplásicas o de otro tipo mediante unas pruebas diagnósticas adecuadas.

Suspenda definitivamente el tratamiento con PIQRAY en todas las pacientes con neumonitis confirmada.

Informe a las pacientes de que deben comunicar de inmediato todo síntoma respiratorio nuevo o que empeore.

5.5 Diarrea o colitis

En las pacientes en tratamiento con PIQRAY puede aparecer una diarrea severa causante de deshidratación y, en algunos casos, de lesión renal aguda. La mayoría de las pacientes (58%) tuvieron diarrea durante el tratamiento con PIQRAY, y fue de grado 3 en el 7% (*n* = 19). Entre las pacientes que presentaron diarrea de grado 2 o 3 (*n* = 71), la mediana del tiempo transcurrido hasta el comienzo de esta fue de 46 días (intervalo: entre 1 y 442 días).

En los ensayos clínicos, el 63% de las pacientes que presentaron diarrea tuvieron que recibir un antidiarreico (p. ej., loperamida) para tratar los síntomas. La diarrea obligó a reducir la dosis de PIQRAY en el 6% de las pacientes y a suspender definitivamente el tratamiento en el 2,8%.

Se han notificado casos de colitis en pacientes tratadas con PIQRAY desde la comercialización del producto *(véase el apartado Reacciones adversas [6.2])*.

Se debe vigilar la aparición de diarrea y de otros síntomas de colitis, como dolor abdominal o presencia de moco o sangre en heces. La severidad de la diarrea o la colitis determinará si hay que interrumpir temporalmente la administración, reducir la dosis o suspender de forma definitiva el tratamiento con PIQRAY, según se describe en la tabla 4 *(véase el apartado Posología y administración [2.3]).*

Informe a las pacientes de que, en caso de que aparezca diarrea durante el tratamiento con PIQRAY, deberán empezar a tomar un antidiarreico, aumentar la ingesta de líquidos y comunicárselo al profesional sanitario que las atiende.

Las pacientes con colitis pueden requerir tratamiento adicional, como corticoesteroides de acción entérica o sistémicos.

5.6 Toxicidad embriofetal

Según los datos de estudios en animales y dado su mecanismo de acción, PIQRAY puede causar daños al feto si se administra durante el embarazo. En los estudios de reproducción en animales, la administración oral de alpelisib a ratas y conejas gestantes durante la organogénesis tuvo consecuencias adversas para el desarrollo, como muertes embriofetales (pérdidas posimplantatorias), disminución del peso fetal y mayor incidencia de malformaciones fetales con exposiciones maternas basadas en el área bajo la curva (AUC) que eran ≥0,8 veces la exposición alcanzada en el ser humano con la dosis recomendada de 300 mg/d. Informe a las embarazadas y a las mujeres con capacidad de procrear del riesgo potencial para el feto. Indique a las mujeres con capacidad de procrear que deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con PIQRAY y la semana posterior a la última dosis. Indique a los pacientes varones con parejas femeninas con capacidad de procrear que deben utilizar preservativo y otro método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con PIQRAY y la semana posterior a la última dosis *(véanse los apartados Uso en poblaciones específicas [8.1, 8.3] y Farmacología clínica [12.1]).*

Consulte en la información para la prescripción completa del fulvestrant lo relativo al embarazo y la anticoncepción.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas enumeradas a continuación se comentan más detenidamente en otros apartados de la información sobre el producto:

- Hipersensibilidad severa *(véase el apartado Advertencias y precauciones [5.1])*
- Reacciones adversas cutáneas severas *(véase el apartado Advertencias y precauciones [5.2])*
- Hiperglucemia *(véase el apartado Advertencias y precauciones [5.3])*
- Neumonitis *(véase el apartado Advertencias y precauciones [5.4])*
- Diarrea o colitis *(véase el apartado Advertencias y precauciones [5.5])*

6.1 Experiencia obtenida en los ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, la frecuencia de las reacciones adversas notificadas en los ensayos con un fármaco no puede compararse directamente con la registrada en los ensayos con otro fármaco, y es posible que no concuerde con la frecuencia observada en la práctica clínica.

La seguridad de PIQRAY se evaluó en un ensayo aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo (SOLAR-1), en el que se inscribió a 571 pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico RH+ y HER2− en dos cohortes: con y sin mutaciones en *PIK3CA (véase el apartado Estudios clínicos [14])*.

Las pacientes recibieron PIQRAY 300 mg más fulvestrant (*n* = 284) o bien placebo más fulvestrant (*n* = 287). Se administraron 500 mg de fulvestrant por vía intramuscular los días 1 y 15 del ciclo 1, y en lo sucesivo el día 1 de cada ciclo de 28 días durante la fase de tratamiento.

Dos pacientes (0,7%) fallecieron estando en tratamiento con PIQRAY más fulvestrant por causas distintas del cáncer de base. Dichas causas fueron un paro cardiorrespiratorio y un segundo cáncer primario. En ninguno de los dos fallecimientos se sospechó relación con el tratamiento del estudio.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 35% de las pacientes tratadas con PIQRAY más fulvestrant. Las reacciones adversas graves que ocurrieron en >2% de las pacientes de este grupo de tratamiento fueron hiperglucemia (10%), erupción (3,5%), diarrea (2,8%), lesión renal aguda (2,5%), dolor abdominal (2,1%) y anemia (2,1%).

Se notificó osteonecrosis de los maxilares (ONM) en el 4,2% (12/284) de las pacientes del grupo tratado con PIQRAY más fulvestrant, en comparación con el 1,4% (4/287) de las pacientes del grupo del placebo. Todas las pacientes con ONM habían recibido o estaban recibiendo bisfosfonatos o inhibidores del RANKL.

En el grupo tratado con PIQRAY más fulvestrant, las reacciones adversas obligaron a suspender definitivamente PIQRAY y el fulvestrant en el 4,6% de las pacientes y solo PIQRAY en el 21% de ellas. Las reacciones adversas más frecuentes por las que hubo que suspender definitivamente el tratamiento con PIQRAY en >2% de las pacientes de este grupo fueron hiperglucemia (6%), erupción (4,2%), diarrea (2,8%) y fatiga (2,5%).

Las reacciones adversas obligaron a reducir la dosis en el 55% de las pacientes tratadas con PIQRAY más fulvestrant. Las reacciones adversas más frecuentes por las que hubo que reducir la dosis en >2% de las pacientes de este grupo de tratamiento fueron hiperglucemia (29%), erupción (9%), diarrea (6%), estomatitis (3,5%) e inflamación de mucosa (2,1%).

Las reacciones adversas más frecuentes (todos los grados, incidencia ≥20%), considerando también las anomalías de laboratorio, fueron glucosa elevada, creatinina elevada, diarrea, erupción, recuento disminuido de linfocitos, γ-glutamil-transferasa (GGT) elevada, náuseas, alanina-transaminasa (ALT) elevada, fatiga, hemoglobina disminuida, lipasa elevada, apetito disminuido, estomatitis, vómitos, peso disminuido, calcio disminuido, glucosa disminuida, tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) prolongado y alopecia.

Las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio se enumeran en la tabla 6 y la tabla 7, respectivamente.

Tabla 6: Reacciones adversas ocurridas en ≥10% y con una frecuencia ≥2% superior a la observada en el grupo del placebo en el estudio SOLAR-1 (todos los grados)

	PIQRAY más fulvestrant N = 284		**Placebo más fulvestrant N = 287**	
Reacciones adversas	**Todos los grados %**	**Grado 3 o 4 %**	**Todos los grados %**	**Grado 3 o 4 %**
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	58	7*	16	0,3*
Náuseas	45	2,5*	22	0,3*
Estomatitis[1]	30	2,5*	6	0*
Vómitos	27	0,7*	10	0,3*
Dolor abdominal[2]	17	1,4*	11	1*
Dispepsia	11	0*	6	0*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración				
Fatiga[3]	42	5*	29	1*
Inflamación de mucosa	19	2,1*	1	0*
Edema periférico	15	0*	5	0,3*
Pirexia (fiebre)	14	0,7	4,9	0,3*
Sequedad de mucosa[4]	12	0,4*	4,2	0*
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto urinario[5]	10	0,7*	5	1*
Exploraciones complementarias				
Peso disminuido	27	3,9*	2,1	0*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Apetito disminuido	36	0,7*	10	0,3*
Trastornos del sistema nervioso				
Disgeusia[6]	18	0,4*	3,5	0*
Cefalea	18	0,7*	13	0*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Erupción[7]	52	20*	7	0,3*
Alopecia	20	0*	2,4	0*
Prurito	18	0,7*	6	0*
Piel seca[8]	18	0,4*	3,8	0*

Clasificación según la versión 4.03 de los CTCAE.

[1] Estomatitis: incluye estomatitis, úlcera aftosa y ulceración de la boca.

[2] Dolor abdominal: dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen, dolor en la zona inferior del abdomen.

[3] Fatiga: incluye fatiga (cansancio), astenia.

[4] Sequedad de mucosa: incluye boca seca, sequedad de mucosa, sequedad vulvovaginal.

[5] Infección del tracto urinario: incluye infección del tracto urinario y un único caso de urosepsis.
[6] Disgeusia: incluye disgeusia, ageusia, hipogeusia.
[7] Erupción: incluye erupción, erupción maculopapular, erupción macular, erupción generalizada, erupción papular, erupción pruriginosa.
[8] Piel seca: incluye piel seca, fisuras de la piel, xerosis, xeroderma.
[*] No se notificaron reacciones adversas de grado 4.

En las pacientes que presentaron una erupción de grado 2 o 3, la mediana del tiempo transcurrido hasta la primera manifestación de la erupción de dicho grado fue de 12 días. Un subgrupo de 86 pacientes recibió premedicación, como antihistamínicos, antes de que apareciera la erupción. En estas pacientes se notificó una erupción con menos frecuencia que en la población global en el caso de las erupciones de cualquier grado (27% frente al 54%), las erupciones de grado 3 (12% frente al 20%) y las erupciones que obligaron a suspender permanentemente el tratamiento con PIQRAY (3,5% frente al 4,2%). En 141 de las 153 pacientes que presentaron una erupción, esta desapareció.

Tabla 7: Anomalías de laboratorio aparecidas en ≥10% de las pacientes en el estudio SOLAR-1

	PIQRAY más fulvestrant N = 284		**Placebo más fulvestrant N = 287**	
Anomalías de laboratorio	**Todos los grados %**	**Grado 3 o 4 %**	**Todos los grados %**	**Grado 3 o 4 %**
Parámetros hematológicos				
Recuento disminuido de linfocitos	52	8	40	4,5*
Hemoglobina disminuida	42	4,2*	29	1*
Tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) prolongado	21	0,7*	16	0,3*
Recuento disminuido de plaquetas	14	1,1	6	0*
Parámetros bioquímicos				
Glucosa elevada[1]	79	39	34	1
Creatinina elevada	67	2,8*	25	0,7*
γ-glutamil-transferasa (GGT) elevada	52	11	44	10
Alanina-transaminasa (ALT) elevada	44	3,5	34	2,4*
Lipasa elevada	42	7	25	6
Calcio (corregido) disminuido	27	2,1	20	1,4
Glucosa disminuida	26	0,4	14	0*
Potasio disminuido	14	6	2,8	0,7*
Albúmina disminuida	14	0*	8	0*
Magnesio disminuido	11	0,4*	4,2	0*

[1] La glucosa elevada es una anomalía de laboratorio prevista fruto de la inhibición de PI3K.
*No se notificaron anomalías de laboratorio de grado 4.

Premedicación con metformina para las reacciones adversas de hiperglucemia

La seguridad de PIQRAY y del tratamiento endocrino con premedicación con metformina se evaluó en METALLICA (NCT04300790), un estudio de un solo grupo y dos cohortes en 68 pacientes con cáncer de mama avanzado RH+ y HER2- con mutaciones en *PIK3CA*. La mayoría de las pacientes (93%) recibieron fulvestrant como tratamiento endocrino durante el estudio.

En la cohorte A se incluyó a pacientes con un estado glucémico normal (GPA <100 mg/dl [<5,6 mmol/l] y HbA1c <5,7%) y en la cohorte B se incluyó a pacientes con un estado glucémico alterado (GPA de 100-140 mg/dl [5,6-7,8 mmol/l] o HbA1c de 5,7%-6,4%).

La metformina se administró desde 7 días antes del tratamiento con PIQRAY. Entre los días 1 y 3 se administraron por vía oral 500 mg de metformina dos veces al día, que después se aumentaron a 1000 mg dos veces al día en función de la tolerabilidad.

Se produjeron reacciones adversas de hiperglucemia en el 33% (16/48) y el 70% (14/20) de las pacientes de las cohortes A y B, respectivamente. Se produjo hiperglucemia de grado 3-4 en el 2,1% (1/48) de las pacientes de la cohorte A y en el 15% (3/20) de las pacientes de la cohorte B. La incidencia de las reacciones adversas de náuseas, vómitos y diarrea, contando con las de grado 3, aumenta con la premedicación con metformina *(véase el apartado Advertencias y precauciones [5.3])*.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 22% de las pacientes en el estudio METALLICA y las reacciones adversas graves ≥2% comprendieron diarrea (3%), erupción (3%) y vómitos (3%).

Las reacciones adversas de grado 3 o 4 más frecuentes (≥5%) fueron erupción (16%), diarrea (13%) e hiperglucemia (6%).

En el 19% de las pacientes del estudio METALLICA se suspendió definitivamente el tratamiento con PIQRAY debido a las reacciones adversas, y en el 56% de las pacientes se modificaron las dosis o se interrumpió temporalmente el tratamiento con PIQRAY debido a las reacciones adversas; en el 28% de estos casos se redujo la dosis.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥30%) en el estudio METALLICA fueron diarrea (68%), náuseas (68%), fatiga (46%), hiperglucemia (44%), erupción (38%) y vómitos (34%).

6.2 Experiencia desde la comercialización

Desde la comercialización de PIQRAY se han identificado las reacciones adversas siguientes. Dado que se trata de notificaciones voluntarias procedentes de una población cuyo tamaño no se conoce a ciencia cierta, no siempre es posible estimar de manera fiable la frecuencia de estas reacciones o confirmar una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos oculares: Uveítis

Trastornos gastrointestinales: Colitis

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Síndrome hiperglucémico hiperosmolar no cetósico (SHHNC).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Angioedema, reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Efecto de otros fármacos sobre PIQRAY

Inductores de la CYP3A4

La coadministración de PIQRAY y un inductor potente de la CYP3A4 reduce la concentración de alpelisib *(véase el apartado Farmacología clínica [12.3])*, lo cual puede, a su vez, reducir su eficacia. Se debe evitar el uso simultáneo de inductores potentes de la CYP3A4 y considerar la posibilidad de coadministrar un fármaco alternativo con capacidad mínima o nula de inducir la CYP3A4.

Inhibidores de la proteína de resistencia farmacológica en el cáncer de mama

La coadministración de PIQRAY y un inhibidor de la proteína de resistencia farmacológica en el cáncer de mama (BCRP) puede aumentar la concentración de alpelisib *(véase el apartado Farmacología clínica [12.3])*, lo cual puede, a su vez, elevar el riesgo de reacciones adversas. Se debe evitar el uso de inhibidores de la BCRP en pacientes en tratamiento con PIQRAY. Si no se puede recurrir a otros fármacos, cuando se emplee PIQRAY junto con inhibidores de la BCRP deberá vigilarse estrechamente el posible aumento de las reacciones adversas.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de los riesgos

PIQRAY se usa en combinación con fulvestrant. Consulte en la información para la prescripción completa del fulvestrant lo relativo al embarazo.

Según los datos de estudios en animales y dado su mecanismo de acción, PIQRAY puede causar daños al feto si se administra durante el embarazo *(véase el apartado Farmacología clínica [12.1])*. No hay datos procedentes de mujeres embarazadas con los que documentar el riesgo asociado a este fármaco. En los estudios de reproducción en animales, la administración oral de alpelisib a ratas y conejas gestantes durante la organogénesis tuvo consecuencias adversas para el desarrollo, como muertes embriofetales (pérdidas posimplantatorias), disminución del peso fetal y mayor incidencia de malformaciones fetales con exposiciones maternas basadas en el área bajo la curva (AUC) que eran ≥0,8 veces la exposición alcanzada en el ser humano con la dosis recomendada de 300 mg/d *(véase el apartado Datos)*. Informe a las embarazadas y a las mujeres con capacidad de procrear del riesgo potencial para el feto.

No se conoce el riesgo de base estimado de anomalías congénitas importantes y de aborto espontáneo en la población destinataria, pero se estima que, en la población general de los Estados Unidos de América, el riesgo de base de anomalías congénitas importantes es del 2-4% y el de aborto espontáneo es del 15-20% en los embarazos identificados clínicamente.

Datos

Datos en animales

En los estudios de desarrollo embriofetal en ratas y conejas, se administraron a hembras gestantes dosis orales de alpelisib de hasta 30 mg/kg/d durante el período de la organogénesis.

En las ratas, la administración oral de alpelisib causó toxicidad materna (disminución del peso corporal, bajo consumo de alimento) y fetos no viables (pérdidas posimplantatorias) con dosis de 30 mg/kg/d (unas 3 veces la exposición alcanzada en el ser humano con la dosis recomendada de 300 mg/d, según el AUC). Con dosis de 10 mg/kg/d (unas 0,8 veces la exposición alcanzada en el ser humano con la dosis recomendada de 300 mg/d, según el AUC), las manifestaciones de toxicidad comprendían disminución del peso fetal y una mayor incidencia de malformaciones óseas (incurvación escapular y engrosamiento o incurvación de los huesos largos) y variaciones fetales (ventrículos encefálicos dilatados, disminución de la osificación de los huesos).

En un estudio piloto del desarrollo embriofetal en conejas, una dosis de 30 mg/kg/d dio lugar a fetos no viables (pérdidas posimplantatorias). Dosis ≥15 mg/kg/d dieron lugar a un aumento de las muertes embriofetales, disminución del peso fetal y malformaciones, en su mayoría de la cola y la cabeza. Con la administración de 15 mg/kg/d a conejas, la exposición materna era unas 5 veces la alcanzada con la dosis humana recomendada de 300 mg/d según el AUC.

8.2 Lactancia

PIQRAY se usa en combinación con fulvestrant. Consulte en la información para la prescripción completa del fulvestrant lo relativo a la lactancia.

No hay datos de la presencia de alpelisib en la leche materna humana ni de sus efectos sobre la lactogénesis o sobre el lactante amamantado. Dado el riesgo de reacciones adversas graves en el bebé alimentado al pecho, indique a las madres lactantes que dejen de amamantar durante el tratamiento con PIQRAY y la semana posterior a la última dosis.

8.3 Mujeres y varones con capacidad de procrear

PIQRAY se usa en combinación con fulvestrant. Consulte en la información para la prescripción completa del fulvestrant lo relativo a la anticoncepción y la esterilidad.

Prueba del embarazo

Se debe comprobar que las mujeres con capacidad de procrear no están embarazadas antes de iniciar el tratamiento con PIQRAY.

Anticoncepción

Mujeres

PIQRAY puede causar daños al feto cuando se administra durante el embarazo *(véase el apartado Uso en poblaciones específicas [8.1])*. Indique a las mujeres con capacidad de procrear que deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con PIQRAY y la semana posterior a la última dosis.

Varones

Indique a los pacientes varones con parejas femeninas con capacidad de procrear que deben utilizar preservativo y otro método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con PIQRAY y la semana posterior a la última dosis.

Esterilidad

Según lo observado en estudios en animales, PIQRAY puede afectar a la fecundidad de los varones y las mujeres con capacidad de procrear *(véase el apartado Toxicología preclínica [13.1])*.

8.4 Uso pediátrico

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

8.5 Uso geriátrico

De las 284 pacientes que recibieron PIQRAY en el ensayo SOLAR-1, 117 tenían 65 años o más y 34 tenían 75 años o más. En las pacientes tratadas con PIQRAY más fulvestrant, la incidencia de hiperglucemia de grado 3-4 era mayor entre las pacientes de 65 años en adelante (44%) que entre las menores de 65 años (32%). No se observaron diferencias en la eficacia de PIQRAY entre las pacientes de 65 años en adelante y las de menor edad. El número de pacientes de 75 años en adelante no era suficiente para determinar si había diferencias en la seguridad o la eficacia. Sin embargo, en el ensayo SOLAR-1 se observó un aumento de las reacciones adversas de hiperglucemia (74% frente al 66%) y de hiperglucemia de grado 3 o 4

(56% frente al 36%) en las pacientes de 75 años en adelante, comparadas con las menores de 75 años, respectivamente *(véase el apartado Advertencias y precauciones [5.3])*.

8.6 Disfunción renal

No se conoce el efecto de la disfunción renal severa (CLcr <30 ml/min) sobre la farmacocinética del alpelisib *(véase el apartado Farmacología clínica [12.3])*.

No se recomienda ningún ajuste posológico en pacientes con disfunción renal leve o moderada (CLcr entre 30 y <90 ml/min).

10 SOBREDOSIS

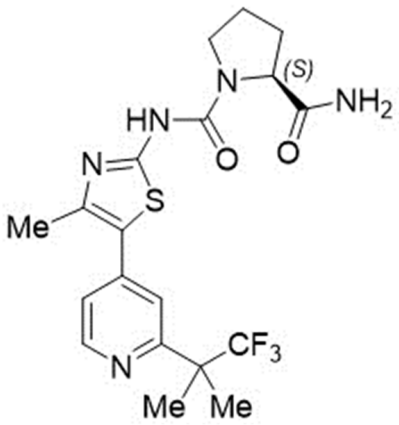
Se han registrado pocos casos de sobredosis de PIQRAY en ensayos clínicos. En estos se administraron dosis de PIQRAY de hasta 450 mg una vez al día.

En los casos de sobredosis accidental de PIQRAY notificados en los ensayos clínicos, las reacciones adversas asociadas con la sobredosis concordaban con el perfil toxicológico conocido de PIQRAY y consistían en hiperglucemia, náuseas, astenia y erupción.

Siempre que se produzca una sobredosis han de instaurarse las medidas generales necesarias de tratamiento sintomático y de apoyo. No existe ningún antídoto conocido para PIQRAY.

11 DESCRIPCIÓN

PIQRAY (alpelisib) es un inhibidor de cinasas. El nombre químico del alpelisib es (2S)-N^1-[4-metil-5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)-4-piridinil]-2-tiazolil]-1,2-pirrolidinadicarboxamida. El alpelisib es un polvo blanco o casi blanco. Su fórmula molecular es $C_{19}H_{22}F_3N_5O_2S$ y su masa molecular relativa es de 441,47 g/mol. A continuación se muestra la estructura química:



Los comprimidos recubiertos de PIQRAY se suministran para administración oral en tres presentaciones que contienen 50 mg, 150 mg y 200 mg de alpelisib. Los comprimidos también contienen hipromelosa, estearato de magnesio, manitol, celulosa microcristalina y carboximetilalmidón de sodio. El recubrimiento contiene hipromelosa, óxido de hierro negro, óxido de hierro rojo, macrogol/polietilenglicol (PEG) 4000, talco y dióxido de titanio.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

El alpelisib es un inhibidor de la fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K) con actividad inhibidora dirigida fundamentalmente contra la isoforma PI3Kα. Las mutaciones de ganancia de función en el gen que codifica la subunidad catalítica α de la PI3K (*PIK3CA*) producen la activación de la PI3Kα y la transducción de señales de AKT, la transformación celular y la generación de tumores en modelos *in vitro* e *in vivo*.

En líneas celulares de cáncer de mama, el alpelisib inhibió la fosforilación de los efectores de la PI3K, como la AKT, y mostró actividad en las líneas celulares portadoras de una mutación en *PIK3CA*. *In vivo,* el alpelisib inhibió la vía de transducción de señales PI3K/AKT y redujo el crecimiento tumoral en modelos de xenoinjerto, entre ellos, modelos de cáncer de mama.

Se ha demostrado que la inhibición de la PI3K por parte del alpelisib aumenta la expresión (transcripción) de los receptores de estrógenos (RE) en células tumorales mamarias. La combinación de alpelisib con fulvestrant mostró una actividad

antineoplásica mayor que el tratamiento con uno u otro de estos fármacos por separado en modelos de xenoinjerto derivados de líneas celulares de cáncer de mama con receptores de estrógenos y mutaciones en *PIK3CA*.

12.2 Farmacodinámica

Electrofisiología cardíaca

Se obtuvieron electrocardiogramas (ECG) seriados tras dosis únicas y en el estado de equilibrio para evaluar el efecto del alpelisib sobre el intervalo QT corregido con la fórmula de Fridericia (QTcF) en pacientes con cáncer avanzado. Un análisis de los datos clínicos del ECG muestra la ausencia de un gran efecto (es decir, >20 ms) sobre la prolongación del intervalo QTcF con la dosis recomendada de 300 mg, con o sin fulvestrant.

12.3 Farmacocinética

Se ha estudiado la farmacocinética del alpelisib en sujetos sanos y en pacientes adultos con tumores sólidos. La concentración plasmática máxima ($C_{máx}$) y el AUC de alpelisib en el estado de equilibrio aumentaron proporcionalmente en el intervalo de dosis comprendido entre 30 mg y 450 mg (entre 0,1 y 1,5 veces la dosis recomendada aprobada) habiendo tomado alimentos. El cociente de acumulación medio del alpelisib es de entre 1,3 y 1,5 y las concentraciones plasmáticas de estado de equilibrio se alcanzan en un máximo de 3 días con la administración diaria. En las pacientes adultas que recibieron PIQRAY 300 mg una vez al día en el ensayo SOLAR-1, los valores medios (coeficiente de variación [CV%]) de estado de equilibrio del alpelisib, calculados por métodos poblacionales, eran de 2480 (23%) ng/ml para la $C_{máx}$ y de 33 224 (21%) ng*h/ml para el $AUC_{0\ 24h}$.

Absorción

La mediana del tiempo transcurrido hasta alcanzar la concentración plasmática máxima ($T_{máx}$) estaba comprendida entre 2,0 y 4,0 horas.

Efecto de los alimentos

Una comida rica en calorías y grasas (985 calorías y 58,1 g de grasas) aumentó en un 73% el AUC del alpelisib y en un 84% su $C_{máx}$, y una comida baja en calorías y grasas (334 calorías y 8,7 g de grasas) aumentó en un 77% el AUC del alpelisib y en un 145% su $C_{máx}$ tras una dosis única de PIQRAY. No se observaron diferencias clínicamente significativas del AUC del alpelisib entre las comidas bajas en calorías y grasas y las ricas en calorías y grasas.

Distribución

El valor previsto de la media (CV%) del volumen aparente de distribución del alpelisib en el estado de equilibrio es de 114 l (46%). El grado de unión del alpelisib a proteínas es del 89% y no depende de la concentración.

Eliminación

La vida media teórica del alpelisib está comprendida entre 8 y 9 horas. La depuración media (CV%) teórica del alpelisib es de 9,2 l/h (21%) habiendo tomado alimentos.

Metabolismo

El alpelisib es metabolizado fundamentalmente por hidrólisis química y enzimática para formar su metabolito BZG791 a lo que sigue la hidroxilación mediada por la CYP3A4.

Excreción

Tras una dosis oral única de 400 mg de alpelisib radiomarcado en ayunas, se recuperó el 81% de la dosis administrada en las heces (el 36% inalterado y el 32% como BZG791) y el 14% en la orina (el 2% inalterado y el 7,1% como BZG791). Los metabolitos producto de la acción de la CYP3A4 (12%) y los glucurónidos representaban aproximadamente el 15% de la dosis.

Poblaciones específicas

Los modelos no predijeron diferencias clínicamente significativas de la farmacocinética del alpelisib en función de la edad (entre 21 y 87 años), el sexo, la raza o el origen étnico (japonés o blanco), el peso corporal (entre 37 y 181 kg), el grado de disfunción renal (leve o moderada: CLcr entre 30 y <90 ml/min según la fórmula de Cockcroft-Gault) o el grado de disfunción hepática (entre leve y severa: clases A, B y C de Child-Pugh). No se conoce el efecto de la disfunción renal severa (CLcr <30 ml/min) sobre la farmacocinética del alpelisib.

Estudios de interacción farmacológica

Estudios clínicos

Reductores de la acidez gástrica: PIQRAY puede administrarse junto con reductores de la acidez, ya que debe tomarse con alimentos. Los alimentos mostraron un efecto más marcado que el del pH gástrico sobre la solubilidad del alpelisib.

La administración de ranitidina (un antagonista de los receptores H_2) junto con una dosis oral única de 300 mg de alpelisib redujo la absorción de este y la exposición global a él. En presencia de una comida baja en calorías y grasas, la coadministración de ranitidina redujo un 21% el AUC y un 36% la $C_{máx}$ en promedio. En ayunas, la coadministración de ranitidina redujo un 30% el AUC y un 51% la $C_{máx}$ en promedio.

Sustratos de CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2B6: La administración concomitante de dosis repetidas de alpelisib 300 mg con una dosis única de sustratos sensibles de CYP3A4 (midazolam), CYP2C8 (repaglinida), CYP2C9 (warfarina), CYP2C19 (omeprazol) y CYP2B6 (bupropión), administrados como combinación, no mostró interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas. No se observaron diferencias clínicamente significativas de la farmacocinética del everólimus (un sustrato de la CYP3A4 y la glucoproteína P) cuando se coadministró con alpelisib.

Efecto de los inductores de la CYP3A4 sobre el alpelisib: La coadministración de dosis repetidas de rifampicina (un inductor potente de la CYP3A4) con una dosis única de 300 mg de alpelisib redujo la $C_{máx}$ del alpelisib en un 38% y el AUC en un 57%, respectivamente. La coadministración de rifampicina con dosis repetidas de 300 mg de alpelisib redujo la $C_{máx}$ del alpelisib en un 59% y el AUC en un 74%, respectivamente.

Enfoques basados en modelos

Se espera que la coadministración de dosis repetidas de ketoconazol (un inhibidor potente de la CYP3A4) con una dosis única de 300 mg de alpelisib aumente el AUC del alpelisib en un 37% o menos.

Se espera que la coadministración de dosis repetidas de efavirenz (un inductor moderado de CYP3A4) con una dosis única de 300 mg de alpelisib disminuya el AUC de alpelisib en un 30% o menos.

Estudios *in vitro*

Efecto del transportador sobre el alpelisib: El alpelisib es un sustrato de la BCRP.

Efecto del alpelisib sobre transportadores: El alpelisib es un inhibidor de la glucoproteína P. En concentraciones de interés clínico, el alpelisib tiene poca capacidad de inhibición de BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 y MATE2K.

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogenia, mutagenia y menoscabo de la fertilidad

No se han llevado a cabo estudios de carcinogenia con el alpelisib.

El alpelisib no tuvo efectos mutágenos en un ensayo de retromutación bacteriana *in vitro* (prueba de Ames) y no fue ni aneuploidógeno ni clastógeno en los ensayos de aberraciones cromosómicas y de los micronúcleos en células humanas. El alpelisib no mostró genotoxicidad en una prueba *in vivo* de formación de micronúcleos en ratas.

En un estudio de fecundidad y desarrollo embrionario inicial en ratas, se administró alpelisib a hembras en dosis de 3, 10 y 20 mg/kg/día por vía oral. Los animales recibieron la dosis durante las 4 semanas previas al apareamiento, durante el período de apareamiento y hasta el día 6 de gestación. A una dosis de 20 mg/kg/día (aproximadamente 1,7 veces la exposición en seres humanos a la dosis recomendada de 300 mg basada en el AUC), el alpelisib aumentó las pérdidas pre- y posimplantatorias, lo que dio lugar a un número menor de lugares de implantación y embriones vivos. En un estudio de toxicidad con dosis repetidas en ratas, los efectos adversos en los órganos reproductores de las hembras incluyeron atrofia vaginal y variaciones del ciclo estral en ratas con dosis ≥6 mg/kg/día (aproximadamente 0,6 veces la exposición en humanos a la dosis recomendada de 300 mg/día basada en el AUC).

En un estudio de fertilidad en machos, el alpelisib administrado por vía oral en dosis de 3, 10 y 20 mg/kg/día durante un máximo de 99 días (10 semanas antes del apareamiento, durante el período de apareamiento y continuando durante el posapareamiento) a ratas macho, dio lugar a una reducción del peso de las vesículas seminales y la próstata, que se correlacionó con atrofia y/o reducción de la secreción en la próstata y las vesículas seminales con dosis ≥10 mg/kg/día (aproximadamente 0,8 veces la exposición en humanos a la dosis recomendada de 300 mg basada en el AUC). No se observaron efectos adversos sobre los parámetros de fertilidad de los machos con dosis de hasta 20 mg/kg/día.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

El ensayo SOLAR-1 (NCT02437318) era un ensayo aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo, de PIQRAY más fulvestrant frente a placebo más fulvestrant, llevado a cabo en 572 pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico RH+ y HER2− en las que el cáncer había progresado o recidivado durante o después del tratamiento con un inhibidor de la aromatasa (combinado o no con un inhibidor de las cinasas CDK4/6). Se excluyó a las pacientes con cáncer de

mama inflamatorio, diabetes mellitus de tipo 1 o de tipo 2 no controlada, o neumonitis. 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 conjunto, el 60% de las pacientes inscritas presentaban tumores con una o más mutaciones en *PIK3CA* en el tejido, el 50% tenían metástasis hepáticas o pulmonares y el 6% habían sido tratadas anteriormente con un inhibidor de las cinasas CDK4/6.

Basándose en el tejido tumoral, se inscribió a 341 pacientes en la cohorte con mutaciones en *PIK3CA* y a 231 pacientes en la cohorte sin mutaciones en *PIK3CA*. De las 341 pacientes de la cohorte con mutaciones en *PIK3CA*, 336 (99%) tenían una o más mutaciones en *PIK3CA* confirmadas en muestras de tejido tumoral mediante la prueba de laboratorio *therascreen*® PIK3CA RGQ PCR Kit aprobada por la FDA. En el caso de 19 de las 336 pacientes con mutaciones en *PIK3CA* confirmadas en muestras de tejido tumoral, no se dispuso de muestras de plasma para someterlas a la prueba *therascreen*® PIK3CA RGQ PCR Kit aprobada por la FDA. Al analizar las muestras de plasma de las 317 pacientes restantes con mutaciones en *PIK3CA* confirmadas en muestras de tejido tumoral, se identificaron mutaciones en *PIK3CA* en 177 (56%) de ellas, mientras que en 140 (44%) no se detectó ninguna mutación.

Las pacientes recibieron PIQRAY (300 mg) o placebo por vía oral una vez al día y sin interrupción, más fulvestrant (500 mg) administrado por vía intramuscular los días 1 y 15 del ciclo 1, y seguidamente el día 1 de cada ciclo de 28 días. Las pacientes recibieron tratamiento hasta que se observó la progresión radiológica del cáncer o aparecieron manifestaciones de toxicidad inaceptables. Se llevaron a cabo evaluaciones tumorales cada 8 semanas durante los primeros 18 meses y, posteriormente, cada 12 semanas.

La mediana de edad de las pacientes era de 63 años (intervalo: 25-92). La gran mayoría eran mujeres (99,8%), y también eran mayoritarias las pacientes blancas (66%), seguidas de las asiáticas (22%), las de otras razas o raza desconocida (10%), las negras o afroestadounidenses (1,4%) y las indias estadounidenses o nativas de Alaska (0,9%). La puntuación inicial del estado funcional según la escala ECOG era 0 (68%) o 1 (32%).

Las características demográficas de las pacientes con tumores que presentaban mutaciones en *PIK3CA* eran en general representativas de toda la población del estudio. La mediana de la duración de la exposición a PIQRAY más fulvestrant fue de 8,2 meses, y en el 59% de las pacientes la exposición duró más de 6 meses.

En la mayoría de las pacientes (98%), el último tratamiento recibido había sido hormonoterápico (para tratar el cáncer metastásico en el 48% y como adyuvante en el 52%). El 13% de las pacientes habían presentado resistencia primaria a la hormonoterapia (definida como la recidiva del cáncer antes de transcurridos los primeros 24 meses de hormonoterapia adyuvante o su progresión antes de transcurridos los primeros 6 meses de hormonoterapia para el cáncer avanzado) y el 72% habían presentado resistencia secundaria a la hormonoterapia (definida como la recidiva del cáncer tras más de 24 meses de hormonoterapia adyuvante, la recidiva antes de transcurridos 12 meses desde el final de la hormonoterapia adyuvante o su progresión tras más de 6 meses de hormonoterapia para el cáncer avanzado).

El principal criterio de valoración de la eficacia fue la supervivencia sin progresión (SSP), evaluada por el investigador en la cohorte con mutaciones en *PIK3CA* según la versión 1.1 de los Criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST). Otros criterios de valoración de la eficacia fueron la tasa de respuesta global (TRG) y la supervivencia global (SG) en la cohorte con mutaciones en *PIK3CA*.

En la tabla 8 y la figura 1 se presentan los resultados de la SSP y la TRG evaluadas por el investigador correspondientes a la cohorte de pacientes con mutaciones en *PIK3CA* en muestras de tejido tumoral. Los resultados de la SSP evaluada por el investigador en la cohorte con mutaciones en *PIK3CA* estaban respaldados por los resultados concordantes de una evaluación llevada a cabo por un comité de evaluación independiente desconocedor del tratamiento asignado (BIRC). Se observaron resultados similares en las pacientes que presentaban mutaciones en *PIK3CA* en muestras de tejido o de plasma. En el análisis final preespecificado de la SG, no hubo diferencias significativas en la SG entre el grupo de PIQRAY más fulvestrant y el grupo de placebo más fulvestrant (cociente de riesgos instantáneos [HR] = 0,86, IC del 95%: 0,64; 1,15).

No se observó beneficio en las pacientes cuyas muestras de tejido tumoral no contenían mutaciones en *PIK3CA* (SSP: HR = 0,85, IC del 95%: 0,58; 1,25; SG: HR = 0,92, IC del 95%: 0,65; 1,29).

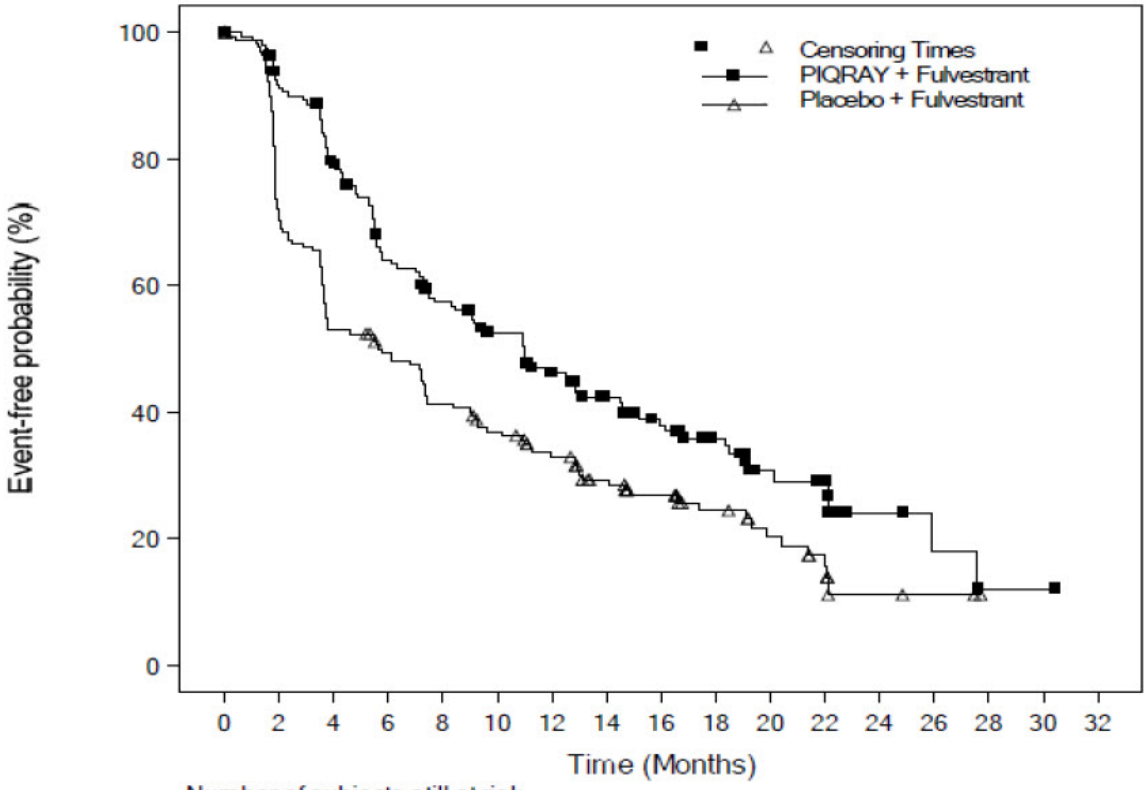
Tabla 8: Resultados de eficacia en el estudio SOLAR-1 (evaluación por el investigador de las pacientes con tumores con mutaciones en *PIK3CA*)

	PIQRAY más fulvestrant	**Placebo más fulvestrant**
Supervivencia sin progresión	**N = 169**	**N = 172**
Número de eventos de la SSP – *n* (%)	103 (61)	129 (75)
Mediana de la SSP en meses (IC del 95%)	11,0 (7,5; 14,5)	5,7 (3,7; 7,4)

Cociente de riesgos instantáneos (HR) (IC del 95%)	0,65 (0,50; 0,85)	
p^1	0,0013	
Tasa de respuesta global	**N = 126**	**N = 136**
TRG[2] (IC del 95%)	35,7 (27,4; 44,7)	16,2 (10,4; 23,5)

Abreviación: IC, intervalo de confianza.
[1]Valor de *p* obtenido con la prueba del orden logarítmico bilateral estratificada por el uso previo de inhibidores de CDK4/6 y la presencia de metástasis pulmonares/hepáticas. El valor de *p* se comparó con el umbral preespecificado, según el método de Haybittle-Peto (*p* bilateral ≤0,0398).
[2]TRG = porcentaje de pacientes con respuesta completa o respuesta parcial confirmadas que tenían un tumor mensurable al inicio.

Figura 1: Supervivencia sin progresión en el estudio SOLAR-1 (evaluación por el investigador de las pacientes con tumores con mutaciones en *PIK3CA*)



Number of subjects still at risk

Time (Months)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32
PIQRAY + Fulvestrant	169	145	123	97	85	75	62	50	39	30	17	14	5	3	1	1	0
Placebo + Fulvestrant	172	120	89	80	67	58	48	37	29	20	14	9	3	2	0	0	0

15 CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30°C y proteger de la humedad.

16 INFORMACIÓN PARA EL ASESORAMIENTO DEL PACIENTE

Recomiende a la paciente que lea la información del producto para el paciente.

Hipersensibilidad severa

Informe a las pacientes de los signos y síntomas de la hipersensibilidad. Indíqueles que, si aparecen signos o síntomas de hipersensibilidad, deben ponerse en contacto de inmediato con el profesional sanitario que las atiende *(véase el apartado Advertencias y precauciones [5.1])*.

Reacciones adversas cutáneas severas

Informe a las pacientes acerca de los signos y síntomas de las reacciones adversas cutáneas severas (RACS). Indíqueles que, si presentan signos o síntomas de RACS, deben ponerse en contacto de inmediato con el profesional sanitario que las atiende *(véase el apartado Advertencias y precauciones [5.2])*.

Hiperglucemia

Informe a las pacientes de que PIQRAY puede causar hiperglucemia y de que es necesario vigilar periódicamente la glucemia en ayunas durante el tratamiento. Indíqueles que, si presentan signos o síntomas de hiperglucemia, deben ponerse en contacto de inmediato con el profesional sanitario que las atiende *(véase el apartado Advertencias y precauciones [5.3])*.

Neumonitis

Informe a las pacientes de que PIQRAY puede causar neumonitis y que, si notan problemas respiratorios, deben ponerse en contacto de inmediato con el profesional sanitario que las atiende *(véase el apartado Advertencias y precauciones [5.4])*.

Diarrea o colitis

Informe a las pacientes de que PIQRAY puede causar diarrea, que puede ser severa, y que si esta aparece durante el tratamiento, deben empezar a tomar un antidiarreico, aumentar la ingesta de líquidos y comunicárselo al profesional sanitario que las atiende *(véase el apartado Advertencias y precauciones [5.5])*.

Informe a las pacientes de que PIQRAY puede causar colitis y que deben notificar de inmediato al profesional sanitario que las atiende todo síntoma de colitis que aparezca durante el tratamiento, como dolor abdominal o presencia de moco o sangre en las heces *(véase el apartado Advertencias y precauciones [5.5]).*

Uveítis

Indíqueles que, si presentan signos o síntomas de uveítis, deben ponerse en contacto de inmediato con el profesional sanitario que las atiende *(véase el apartado Reacciones adversas [6.2])*.

Toxicidad embriofetal

- Informe a las embarazadas y a las mujeres con capacidad de procrear acerca de los riesgos potenciales para el feto. Indique a las pacientes que, si se quedan embarazadas o sospechan que lo están, deben comunicárselo al profesional sanitario que las atiende *(véanse los apartados Advertencias y precauciones [5.6] y Uso en poblaciones específicas [8.1])*.
- Indique a las mujeres con capacidad de procrear que deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con PIQRAY y la semana posterior a la última dosis *(véase el apartado Uso en poblaciones específicas [8.3])*.
- Indique a los pacientes varones con parejas femeninas con capacidad de procrear que deben utilizar preservativo y otro método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con PIQRAY y la semana posterior a la última dosis *(véase el apartado Uso en poblaciones específicas [8.3])*.
- Consulte en la información para la prescripción completa del fulvestrant lo relativo al embarazo y la anticoncepción.

Lactancia

Indique a las mujeres que deben dejar de amamantar durante el tratamiento con PIQRAY y la semana posterior a la última dosis *(véase el apartado Uso en poblaciones específicas [8.2])*. Consulte en la información para la prescripción completa del fulvestrant lo relativo a la lactancia.

Esterilidad

Informe a los varones y a las mujeres con capacidad de procrear de que PIQRAY puede menoscabar la fertilidad *(véase el apartado Uso en poblaciones específicas [8.3])*. Consulte en la información para la prescripción completa del fulvestrant lo relativo a la esterilidad.

Interacciones farmacológicas

Indique a las pacientes en tratamiento con PIQRAY que deben evitar el uso de inductores potentes de la CYP3A4. Aconseje a las pacientes que eviten el uso de inhibidores de la BCRP mientras tomen PIQRAY. Si no se puede recurrir a otros fármacos, vigile estrechamente el posible aumento de las reacciones adversas. No es necesario ajustar la dosis cuando se coadministra PIQRAY con sustratos de las isoformas CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2B6 *(véase el apartado Interacciones farmacológicas [7.1, 7.2])*.

Administración

- Indique a las pacientes que deben tomar PIQRAY aproximadamente a la misma hora todos los días e ingerir los comprimidos enteros (no deben masticarlos, triturarlos ni partirlos antes de ingerirlos) *(véase el apartado Posología y administración [2.2])*.
- Indique a las pacientes que deben tomar PIQRAY con alimentos *(véase el apartado Farmacología clínica [12.3])*.
- Informe a las pacientes de que, en caso de que olviden una dosis de PIQRAY, pueden tomarla con alimentos siempre y cuando no hayan pasado más de 9 horas desde el momento en que acostumbran a tomarla. Si hubieran transcurrido más de 9 horas, se omitirá la dosis de ese día y al día siguiente se tomará la dosis de PIQRAY a la hora habitual. Informe a las pacientes de que no deben tomar 2 dosis para compensar la que olvidaron.
- Informe a las pacientes de que, si vomitan tras tomar la dosis de PIQRAY, no deben tomar una dosis adicional ese día, sino reanudar el esquema posológico habitual al día siguiente, a la hora acostumbrada *(véase el apartado Posología y administración [2.2])*.

17 TITULAR

Novartis Pharma AG, Suiza

NPI que corresponde a la versión USPI de FDA para el Core Labelling Package 2023-PSB/GLC-1367-s Amendment, v2.4 - METALLICA study, PM-ADR uveitis de fecha 10 de julio de 2023.

Enero 2024