

Departamento de Registro Farmacéutico

**PIQRAY®** (alpelisib)  
comprimidos recubiertos 50 mg, 150 mg, 200 mg y 250 mg

## **Folleto de Información al Profesional**

### **Versión 2.4**

#### **AVISO**

La información básica para la prescripción (CDS, Core Data Sheet) de Novartis ilustra la posición actual de la empresa con respecto a las características importantes del medicamento, como puede ser la información básica sobre la seguridad según la E2C del ICH.

La CDS de Novartis contiene todos los datos pertinentes relacionados con las indicaciones, la posología, la farmacología y la información básica sobre la seguridad que Novartis exige que se especifiquen en todos los países donde se registra el producto farmacéutico en cuestión.

Fecha de entrada en vigor: 10 de julio de 2023

N.º de referencia (SLC): 2023-PSB/GLC-1367-s

Versión del documento: Última

Propiedad de Novartis  
Confidencial

No se usará, divulgará, publicará ni dará a conocer  
sin el consentimiento de Novartis

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

PIQRAY (Alpelisib)

Comprimidos recubiertos 50 mg, 150 mg, 200 mg y 250 mg

### 1 Marca comercial

PIQRAY<sup>®</sup> 50 mg, comprimidos recubiertos

PIQRAY<sup>®</sup> 150 mg, comprimidos recubiertos

PIQRAY<sup>®</sup> 200 mg, comprimidos recubiertos

PIQRAY<sup>®</sup> 250 mg, comprimidos recubiertos

### 2 Descripción y composición

#### Forma farmacéutica

##### Comprimidos recubiertos

- 50 mg: Comprimidos recubierto redondo y curvado, con borde biselado, de color rosa claro, sin ranura, grabados con la marca «L7» en una cara y la marca «NVR» en la otra.
- 150 mg: Comprimidos recubierto ovaloide y curvado, con borde biselado, de color rojo pálido, sin ranura, grabados con la marca «UL7» en una cara y la marca «NVR» en la otra.
- 200 mg: Comprimidos recubierto ovaloide y curvado, con borde biselado, de color rojo claro, sin ranura, grabados con la marca «YL7» en una cara y la marca «NVR» en la otra.

#### Sustancia activa

Alpelisib

#### Excipientes

Núcleo del comprimido recubierto: Celulosa microcristalina, manitol, Glicolato sódico de almidón de papa, hipromelosa y estearato de magnesio.

Material de recubrimiento: Hipromelosa, dióxido de titanio, Macrogol 4000, talco, óxido de hierro rojo y óxido de hierro negro.

La información puede diferir en algunos países.

### 3 Indicaciones

Piqray<sup>®</sup> es un inhibidor específico de la fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K) clase I-alfa que en combinación con Fulvestrant está indicado para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas,

y hombres adultos, con cáncer de mama avanzado o metastásico con positividad de receptores hormonales (RH) y negatividad de receptores 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) y mutación PIK3CA después de progresión de la enfermedad a un régimen de tratamiento que incluyó terapia endocrina.

## 4 Posología y administración

El tratamiento con Piqray debe instaurarlo un médico con experiencia en el uso de tratamientos antineoplásicos.

### Posología

#### 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 la muestra de tejido tumoral, si la hay.

En el estudio clínico de fase III no se constató un beneficio terapéutico en pacientes sin mutaciones en PIK3CA (véase el apartado 12 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 (véanse los apartados 11 Farmacología clínica y 8 Interacciones). 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 ingestión de alimentos mientras no hayan transcurrido más de 9 horas desde el momento en que hubiera debido tomarse. Si hubieran transcurrido más de 9 horas, hay que omitir la dosis de ese día y tomar Piqray al día siguiente en el horario habitual. Si la paciente vomita después de tomar la dosis de Piqray, no deberá tomar una dosis adicional ese día, sino que reanudará el esquema posológico usual al día siguiente en el horario habitual.

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

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

#### Modificaciones posológicas

La dosis diaria recomendada de Piqray es de 300 mg. Si aparecen reacciones adversas (RA) severas o intolerables, es posible que haya que interrumpir temporalmente la administración, reducir la dosis o suspender definitivamente el tratamiento con Piqray. Si fuera necesario reducir la dosis, en la Tabla 4-1 se resumen las directrices relativas a las modificaciones posológicas recomendadas ante la presencia de RA. Se recomiendan dos reducciones de la dosis como máximo, tras lo cual el tratamiento con Piqray se deberá suspender de forma definitiva. La reducción de la dosis debe basarse en la peor toxicidad precedente.

**Tabla 4-1 Directrices recomendadas para la reducción de la dosis ante la presencia de reacciones adversas a Piqray<sup>1</sup>**

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

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

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

### Hiperglucemia

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

En pacientes con factores de riesgo de hiperglucemia es necesario vigilar más de cerca la glucosa en ayunas y según esté clínicamente indicado (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).

**Tabla 4-2 Modificación de la dosis y procedimiento en caso de hiperglucemia<sup>1</sup>**

Glucosa en ayunas (GA) <sup>2</sup>	Recomendación
<b>Las modificaciones posológicas y el tratamiento deben basarse únicamente en los valores de GA (plasmáticos o sanguíneos)</b>	
>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>2</sup> .
>160 a 250 mg/dl o >8,9 a 13,9 mmol/l	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar o intensificar el tratamiento con antidiabéticos orales <sup>2</sup> .  Si la GA no disminuye a ≤160 mg/dl u 8,9 mmol/l en el plazo de 21 días con el tratamiento antidiabético oral que corresponda <sup>2,3</sup> , reducir la dosis de Piqray en un nivel de dosis y seguir las recomendaciones específicas según el valor de la GA.

Glucosa en ayunas (GA) <sup>2</sup>	Recomendación
<b>Las modificaciones posológicas y el tratamiento deben basarse únicamente en los valores de GA (plasmáticos o sanguíneos)</b>	
<p>&gt;250 a 500 mg/dl o &gt;13,9 a 27,8 mmol/l</p>	<p>Interrumpir temporalmente la administración de Piqray.</p> <p>Iniciar o intensificar el tratamiento con antidiabéticos orales<sup>2</sup> y considerar otros antidiabéticos adicionales como la insulina<sup>3</sup> durante 1 o 2 días hasta la resolución de la hiperglucemia, según esté clínicamente indicado. Administrar hidratación intravenosa y considerar el tratamiento pertinente (p. ej., corrección del desequilibrio hidroelectrolítico, de la cetoacidosis o de la hiperosmolaridad).</p> <p>Si la GA disminuye a ≤160 mg/dl u 8,9 mmol/l en el plazo de 3 a 5 días con el tratamiento antidiabético que corresponda, reanudar la administración de Piqray en el nivel de dosis inmediato inferior.</p> <p>Si la GA no disminuye a ≤160 mg/dl u 8,9 mmol/l en el plazo de 3 a 5 días con el tratamiento antidiabético que corresponda, se recomienda la interconsulta con un médico experto en el tratamiento de la hiperglucemia.</p> <p>Si la GA no disminuye a ≤160 mg/dl u 8,9 mmol/l en el plazo de 21 días con el tratamiento antidiabético que corresponda<sup>2,3</sup>, se debe suspender definitivamente el tratamiento con Piqray.</p>
<p>&gt;500 mg/dl o &gt;27,8 mmol/l</p>	<p>Interrumpir temporalmente la administración de Piqray.</p> <p>Iniciar o intensificar el tratamiento antidiabético que corresponda<sup>2,3</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 GA disminuye a ≤500 mg/dl o ≤27,8 mmol/l, seguir las recomendaciones específicas para el valor de GA de &lt;500 mg/dl.</p> <p>Si se confirma un valor de GA &gt;500 mg/dl o &gt;27,8 mmol/l, suspender definitivamente el tratamiento con Piqray.</p>

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

<sup>2</sup> Deberá iniciarse la administración de los medicamentos antidiabéticos que correspondan, tales como metformina, inhibidores del SGLT2 o insulinosensibilizantes (como las tiazolidinonas o los inhibidores de la dipeptidilpeptidasa-4) y se deberá revisar tanto su información para la prescripción para consultar las recomendaciones acerca de las dosis y los ajustes de la dosis, como las directrices locales para el tratamiento de la diabetes. En el estudio clínico de fase III se recomendó la administración de metformina con la siguiente orientación: Se debe iniciar la administración de metformina en dosis de 500 mg una vez al día. 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 6 Advertencias y precauciones).

<sup>3</sup> Como se recomendó en el estudio clínico de fase III, se puede usar insulina durante 1 o 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 el alpelisib, dada la corta vida media del alpelisib y la previsible normalización de la concentración de glucosa tras la interrupción de Piqray.

## Erupción

Al iniciar el tratamiento con Piqray cabe la posibilidad de administrar antihistamínicos orales con fines profilácticos. La severidad de la erupción determinará si hay que interrumpir temporalmente la administración, reducir la dosis o suspender de forma definitiva el tratamiento con Piqray, tal como se describe en la Tabla 4-3 (véase el apartado 7 Reacciones adversas).

**Tabla 4-3 Modificación de la dosis y procedimiento en caso de erupción<sup>1</sup>**

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

<sup>1</sup> Clasificación según la versión 5.0 de los CTCAE.

**Tabla 4-4 Modificación de la dosis y procedimiento en caso de diarrea o colitis<sup>1</sup>**

<b>Grado<sup>1</sup></b>	<b>Recomendación</b>
Grado 1	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar el tratamiento médico que corresponda y mantener a la paciente bajo observación según esté clínicamente indicado.
Grado 2	Interrumpir la administración de Piqray hasta que haya una mejoría a grado ≤1, y luego reanudar la administración en el mismo nivel de dosis. Para la diarrea recurrente de grado ≥2, interrumpir la administración de Piqray hasta que haya una mejoría a grado ≤1, y luego reanudar la administración en el nivel de dosis inmediato inferior. Iniciar o intensificar el tratamiento médico que corresponda y mantener a la paciente bajo observación según esté clínicamente indicado <sup>2</sup> .

Grado 3	Interrumpir la administración de Piqray hasta que haya una mejoría a grado $\leq 1$ , y luego reanudar la administración en el nivel de dosis inmediato inferior.  Iniciar o intensificar el tratamiento médico que corresponda y mantener a la paciente bajo observación según esté clínicamente indicado <sup>2,3</sup> .
Grado 4	Suspender permanentemente la administración de Piqray <sup>3</sup> .

<sup>1</sup> Clasificación según la versión 5.0 de los CTCAE.

<sup>2</sup> Para la diarrea de grado 3 o 4, el tratamiento de las pacientes también debe basarse en las normas asistenciales locales, en lo que respecta a la vigilancia del equilibrio hidroelectrolítico, la administración de medicamentos antieméticos y antidiarreicos y/o rehidratación, y la administración de suplementos electrolíticos, según esté clínicamente indicado.

## Otras reacciones adversas

**Tabla 4-5 Modificación de la dosis y procedimiento en caso de otras reacciones adversas (distintas de hiperglucemia, erupción y diarrea o colitis)<sup>1</sup>**

Grado	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 $\leq 1$ , y luego reanudar la administración en el nivel de dosis inmediato inferior <sup>2</sup> .
Grado 4	Suspender permanentemente la administración de Piqray.

<sup>1</sup> Clasificación según la versión 5.0 de los CTCAE.

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

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

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

## Poblaciones especiales

### Disfunción renal

Según el análisis farmacocinético poblacional, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada (véase el apartado 11 Farmacología clínica). Se recomienda precaución en pacientes con disfunción renal severa, dada la falta de experiencia de uso de Piqray en esta población (véase el apartado 11 Farmacología clínica).

### Disfunción 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) (véase el apartado 11 Farmacología clínica).

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

#### **Pacientes pediátricos (menores de 18 años)**

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

#### **Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)**

No es preciso ajustar la posología en pacientes mayores de 65 años (véase el apartado 12 Estudios clínicos).

#### **Modo de administración**

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

## **5 Contraindicaciones**

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

## **6 Advertencias y precauciones**

### **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 (véase el apartado 7 Reacciones adversas). Desde la comercialización del producto se han notificado casos de angioedema en pacientes tratadas con Piqray (véase el apartado 7 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 han notificado reacciones cutáneas severas con Piqray. En el estudio clínico de fase III, se comunicaron casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y eritema multiforme (EM) en 1 (0,4%) y 3 (1,1%) pacientes, respectivamente. Desde la comercialización del producto, se ha notificado alguna reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) (véase el apartado 7 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, 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 4-3 Modificación de la dosis y procedimiento en caso de erupción (véase el apartado 4 Posología y administración).

### **Hiperglucemia**

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

Se notificó hiperglucemia en el 64,8% de las pacientes tratadas con Piqray en el estudio clínico de fase III. Se notificó hiperglucemia de grado 2 (GPA de 160 a 250 mg/dl), 3 (GPA de >250 a 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.

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. Las pacientes con factores de riesgo de hiperglucemia, como obesidad (IMC  $\geq 30$ ), GPA elevada, valores de HbA1c en el límite superior de la normalidad o por encima de este, o una edad  $\geq 75$  tienen un riesgo más alto de presentar hiperglucemia severa. El programa de vigilancia de la glucosa en ayunas se presenta en la Tabla 6-1.

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

**Tabla 6-1 Programa de vigilancia de la glucosa en ayunas**

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

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

En pacientes con hiperglucemia, 163/187 (87,2%) recibieron medicamentos antidiabéticos y 142/187 (75,9%) comunicaron el uso de metformina en monoterapia o combinada con otros antidiabéticos. La dosis máxima de metformina recomendada en el estudio clínico de fase III fue de 2000 mg/d.

En pacientes con hiperglucemia de grado 2 (GPA de 160 a 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 a sus valores iniciales (normales).

La severidad de la hiperglucemia determinará si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o suspender de forma definitiva el tratamiento con Piqray, según se describe en la Tabla 4-2 Modificación de la dosis y procedimiento en caso de hiperglucemia (véase el apartado 4 Posología y 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 inespecíficos tales como hipoxia, tos, disnea o infiltrados intersticiales en los estudios radiológicos, y en las que se hayan excluido causas infecciosas, neoplásicas y de otro tipo mediante métodos diagnósticos adecuados. La administración de Piqray se debe suspender de forma definitiva en todas las pacientes con neumonitis confirmada.

## **Diarrea o colitis**

Durante el tratamiento con Piqray se notificaron casos de diarrea severa con consecuencias clínicas como deshidratación y lesión renal aguda (véase el apartado 7 Reacciones adversas). En el estudio clínico de fase III, se notificó diarrea de grado 2 en un 18,3% de las pacientes y de grado 3 en un 6,7% de las pacientes. No se notificaron casos de diarrea de grado 4. En las pacientes que presentaron diarrea de grado 2 o 3, la mediana del tiempo transcurrido hasta la manifestación del evento fue de 46 días (intervalo: 1-442 días).

Desde la comercialización del producto se han notificado casos de colitis en pacientes tratadas con Piqray (véase el apartado 7 Reacciones adversas).

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

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

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

## **7 Reacciones adversas**

### **Resumen del perfil toxicológico**

#### **Datos de seguridad del estudio SOLAR-1:**

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

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

La dosis de Piqray se redujo debido a eventos adversos (EA), con independencia de su causalidad, en el 57,7% de las pacientes que recibieron Piqray más fulvestrant y en el 4,5% de las tratadas con placebo más fulvestrant. Se notificaron suspensiones definitivas del tratamiento debido a EA en el 25% de las pacientes que recibieron Piqray más fulvestrant y en el 4,5% de las tratadas con placebo y/o fulvestrant. Los EA más frecuentes que obligaron a suspender el tratamiento con Piqray y/o con fulvestrant fueron: hiperglucemia (6,3%), erupción (3,2%), diarrea (2,8%) y fatiga (2,1%).

Durante el tratamiento se notificó la muerte, con independencia de su causalidad, de 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 RA más frecuentes en las pacientes tratadas con Piqray más fulvestrant (notificadas con una frecuencia  $\geq 20\%$  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  $\geq 2\%$  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,  $\gamma$ -glutamyltransferasa elevada, linfopenia, náuseas, estomatitis, alanina-transaminasa elevada e inflamación de mucosa.

#### **Datos de seguridad del estudio BYLieve:**

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

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

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

### **Datos de seguridad del estudio METALLICA:**

Se realizó una evaluación adicional de la seguridad con respecto a la hiperglucemia en el estudio de fase II, multicéntrico, sin enmascaramiento, de un solo grupo y de dos cohortes que evaluó el uso profiláctico de la metformina para la prevención de la hiperglucemia de grado 3 o 4 inducida por el alpelisib en pacientes con cáncer de mama avanzado RH+ y HER2- y presencia de mutaciones en PIK3CA.

En este estudio de fase II, la administración de metformina más un tratamiento endocrino (fulvestrant, letrozol o exemestano) se inició 7 días antes del tratamiento con Piqray en pacientes adultas que habían presentado progresión durante un tratamiento basado en un inhibidor de la aromatasa ( $\leq 2$  tratamientos endocrinos previos y  $\leq 1$  tratamiento de quimioterapia previo contra el cáncer de mama avanzado).

Se incluyó a un total de 68 pacientes repartidas en dos cohortes. Cuarenta y ocho (48) pacientes con un estado glucémico normal (GPA  $< 100$  mg/dl [ $< 5,6$  mmol/l] y HbA1c  $< 5,7\%$ ) fueron asignadas a la cohorte A y 20 pacientes con un estado glucémico alterado (GPA 100-140 mg/dl [5,6-7,8 mmol/l] o HbA1c 5,7-6,4%) fueron asignadas a la cohorte B. La mayoría de las pacientes (63/68, 92,6% [45 en la cohorte A, 18 en la cohorte B]) recibieron fulvestrant como tratamiento endocrino durante el estudio.

La administración de metformina se inició 7 días antes de empezar el tratamiento con Piqray de la siguiente manera: 500 mg de metformina dos veces al día desde el día 1 hasta el día 3; luego, se aumentó a 1000 mg dos veces al día según la tolerabilidad.

Los EA más frecuentes (notificados en  $\geq 30\%$  de las pacientes) en el estudio fueron diarrea (67,6%), náuseas (67,6%), fatiga (45,6%), hiperglucemia (44,1%), erupción (38,2%) y vómitos (33,8%). Los EA de grado 3 o 4 más frecuentes (notificados en  $\geq 5\%$  de las pacientes) fueron erupción (16,2%), diarrea (13,2%) e hiperglucemia (5,9%).

La incidencia de diarrea observada en el estudio podría atribuirse a la intolerancia gastrointestinal inicial causada tanto por la metformina como por Piqray. La mayoría de los eventos de diarrea notificados fueron de grado 1 o 2. Para conocer las recomendaciones de tratamiento de la diarrea, véase el apartado 6 Advertencias y precauciones.

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

Las RA observadas en el estudio clínico de fase III (Tabla 7-1) 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 (de  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); infrecuente (de  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); rara (de  $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ); muy rara ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabla 7-1 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
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	Infrecuente
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</b>					
Fatiga (cansancio) <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

<b>Reacciones adversas</b>	<b>Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Todos los grados</b>	<b>Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Todos los grados</b>	<b>Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Grado 3 o 4</b>	<b>Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Grado 3 o 4</b>	<b>Categoría de frecuencia para Piqray + fulvestrant  Todos los grados</b>
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-transaminasa 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	Infrecuente
<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

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 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
<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	Infrecuente
<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 (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).

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



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
---------------------	--	---	---	--	---

<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 7-2 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-transaminasa 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 de notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Desde la comercialización de Piqray, se han notificado las siguientes reacciones adversas a través de notificaciones espontáneas y casos publicados. Dado que estas reacciones se notifican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia y, por ello, se considera desconocida.

**Tabla 7-3 Reacciones adversas de notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)**

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

## Descripción de RA específicas y recomendaciones de tratamiento, cuando corresponda

### 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  $\leq 1$  (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, de fulvestrant o ambos.

Tomando como base los valores iniciales de GPA y de HbA1c, se consideró que el 56% de las pacientes tenían prediabetes (GPA de >100 a 126 mg/dl [de 5,6 a 6,9 mmol/l] y/o HbA1c de 5,7% a 6,4%) y el 4,2% tenían diabetes (GPA  $\geq 126$  mg/dl [ $\geq 7,0$  mmol/l] y/o HbA1c  $\geq 6,5\%$ ). No hubo ninguna paciente con diabetes mellitus de tipo 1 según los antecedentes médicos. 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  $\geq 2$  (GPA de 160 a 250 mg/dl), la mediana del tiempo transcurrido hasta la primera manifestación de hiperglucemia de grado  $\geq 2$  (GPA de >160 a 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 de >160 a 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 II (Metallica) el objetivo principal fue evaluar la aparición de eventos hiperglucémicos de grado 3 o 4 (definidos según los valores de glucosa en ayunas y los eventos adversos notificados) en los dos primeros ciclos de tratamiento con Piqray en pacientes que recibieron tratamiento profiláctico con metformina.

El estudio cumplió su objetivo principal: el 2,1% (1/48; IC del 95%: 0,5; 11,1;  $p < 0,001$ ) de las pacientes de la cohorte A y el 15,0% (3/20; IC del 95%: 5,6; 37,8;  $p = 0,016$ ) de las pacientes de la cohorte B presentaron hiperglucemia de grado 3 o 4 durante los dos primeros ciclos de tratamiento con Piqray más cualquier tratamiento endocrino (fulvestrant, letrozol o exemestano).

En las pacientes que recibieron Piqray con fulvestrant como tratamiento endocrino, las tasas de incidencia de hiperglucemia de grado 3 o 4 fueron del 2,2% (1/45 pacientes) y del 16,7% (3/18 pacientes) en las cohortes A y B, respectivamente. No se notificaron casos de hiperglucemia de grado 3 o 4 en más pacientes después de los dos primeros ciclos de tratamiento con Piqray. La incidencia global de eventos adversos de hiperglucemia de cualquier grado fue del 33,3% (16/48 pacientes) en la cohorte A y del 70,0% (14/20 pacientes) en la cohorte B.

Se notificó una reducción de la dosis de Piqray debida a EA en el 27,9% de las pacientes, la cual se debió a hiperglucemia en el 5,9% de las pacientes.

No hubo interrupciones del tratamiento con Piqray relacionadas con la hiperglucemia.

### **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 corticoesteroides 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 y/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 4 -3 Modificación de la dosis y procedimiento en caso de erupción (véase el apartado 4 Posología y administración).

### **Toxicidad gastrointestinal (náuseas, diarrea, vómitos)**

En el estudio de fase III, se notificó diarrea, náuseas y vómitos (véase la Tabla 7-1 Reacciones adversas) en el 57,7%, 44,7% y 27,1% de las pacientes, respectivamente, y estos EA causaron la suspensión permanente de Piqray y/o de fulvestrant en 8 (2,8%), 5 (1,8%) y 3 (1,1%) de las pacientes, respectivamente.

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 con anterioridad o simultáneamente bisfosfonatos (p. ej., ácido zoledrónico) o inhibidores del RANKL (p. ej., denosumab). Por lo tanto, en las pacientes que reciben Piqray y bisfosfonatos o inhibidores del RANKL no se puede descartar un riesgo mayor de sufrir ONM.

## **8 Interacciones**

El alpelisib se elimina principalmente por hidrólisis extrahepática mediada por varias enzimas (esterasas, amidasas, colinesterasa) y, en menor grado, por medio de la acción del citocromo CYP3A4 (hidroxilación). La eliminación por secreción hepatobiliar y secreción intestinal a través de la proteína de resistencia farmacológica en el cáncer de mama (*Breast Cancer Resistance Protein* [BCRP]) se considera reducida.

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

#### **Inhibidores de la BCRP**

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

### **Medicamentos que pueden reducir la concentración plasmática del alpelisib**

#### **Inductores del citocromo CYP3A4**

La administración de 600 mg de rifampicina (un potente inductor del citocromo CYP3A4) una vez al día durante 7 días, antes de su coadministración con una única dosis oral de 300 mg de

alpelisib el día 8, redujo la  $C_{\text{máx}}$  del alpelisib en un 38% y el AUC en un 57% en adultos sanos ( $N = 25$ ). La administración de 600 mg de rifampicina una vez al día durante 15 días, coadministrada con 300 mg de alpelisib diarios, empezando el día 8 y hasta el día 15, redujo la  $C_{\text{máx}}$  del estado de equilibrio del alpelisib en un 59% y la AUC en un 74%.

La coadministración con un inductor potente del citocromo CYP3A4 reduce el área bajo la curva (AUC) del alpelisib (véase el apartado 11 Farmacología clínica), lo que puede reducir la eficacia de este medicamento. Debe evitarse la coadministración de alpelisib con inductores potentes del citocromo CYP3A4 (p. ej., apalutamida, carbamazepina, enzalutamida, mitotano, fenitoína, rifampicina o hipérico) y considerar la selección de un medicamento alternativo con un potencial mínimo o nulo de inducción de esta isoenzima (véase el apartado 11 Farmacología clínica).

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

### **Sustratos del citocromo CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2B6**

No es necesario ajustar la dosis cuando se administra Piqray junto con sustratos del citocromo CYP3A4 (p. ej., everólimus, midazolam), CYP2C8 (p. ej., repaglinida), CYP2C9 (p. ej., warfarina), CYP2C19 (p. ej., omeprazol) o CYP2B6 (p. ej., bupropión, efavirenz) (véase el apartado 11 Farmacología clínica).

## **Interacciones del fármaco con alimentos**

En sujetos sanos, la administración conjunta de alpelisib con alimentos aumentó el AUC del alpelisib en un 77% (véanse los apartados 4 Posología y administración y 11 Farmacología clínica). Por consiguiente, Piqray debe tomarse inmediatamente después de una comida, aproximadamente a la misma hora todos los días (véase el apartado 4 Posología y administración).

## **Anticonceptivos hormonales**

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

## **9 Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear**

### **9.1 Embarazo**

#### **Resumen de los riesgos**

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

No se han realizado estudios comparativos adecuados en mujeres embarazadas. Los estudios de desarrollo embriofetal 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 al alpelisib, se observó mayor incidencia de pérdidas

posimplantatorias, disminución del peso fetal y mayor incidencia de anomalías fetales incluso con dosis (véanse los datos en animales) que producían una exposición inferior a la que se alcanza en el ser humano con la dosis máxima recomendada de 300 mg.

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

## Datos

### Datos en animales

En los estudios de desarrollo embriofetal 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 (AUC) 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 mayor incidencia de malformaciones esqueléticas con la dosis de 10 mg/kg/d, que produce una exposición unas 0,9 veces menor que la alcanzada en el ser humano con la máxima dosis recomendada.

En las conejas, se observó pérdida de peso de las progenitoras con reducción de la ingestión de alimentos con dosis  $\geq 25$  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 embriofetales, 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 AUC) 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 (AUC) materna con la NOAEL equivalió a 0,12 (en las ratas) o 0,86 (en las conejas) veces la exposición alcanzada en el ser humano con la máxima dosis recomendada de 300 mg.

## 9.2 Lactancia

### Resumen de los riesgos

Se desconoce si el alpelisib pasa a la leche materna humana o animal después de la administración de Piqray. No hay datos acerca de los efectos del 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 tratamiento con Piqray, se recomienda que las mujeres no amamenten durante el tratamiento ni hasta por lo menos 4 días después de la última dosis de Piqray.

## 9.3 Mujeres y varones con capacidad de procrear

### Prueba de embarazo

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

### Anticoncepción

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

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

### Infertilidad

No hay datos sobre el efecto de Piqray en la fecundidad. Los estudios de toxicidad en animales tras la administración de dosis repetidas indican que Piqray podría reducir la fecundidad en mujeres y hombres con capacidad reproductiva. En los estudios de fertilidad realizados en ratas macho y hembra se observaron efectos similares (véase el apartado 13 Datos sobre toxicidad preclínica).

## 10 Sobredosis

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.

## 11 Farmacología clínica

### Grupo farmacoterapéutico, ATC

Agentes antineoplásicos, otros agentes antineoplásicos L01EM03.

## Mecanismo de acción

El alpelisib es un inhibidor específico de la subunidad catalítica  $\alpha$  de la fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K $\alpha$ ) de la 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 funcional 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*, el alpelisib reveló tener buena tolerabilidad y ser capaz de inhibir la vía PI3K/Akt de forma dependiente de la dosis y del 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 del alpelisib aumenta la expresión (transcripción) de los receptores de estrógenos (RE) en células tumorales mamarias y hace que estas 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 receptores de estrógenos y PIK3CA mutada (MCF-7 y KPL1).

## Farmacodinámica

En los ensayos bioquímicos, el alpelisib inhibió con mayor potencia la PIK3 $\alpha$  natural (no mutada) ( $CI_{50}$  = 4,6 nmol/l) y las formas de PIK3 $\alpha$  portadoras de las dos mutaciones somáticas más frecuentes (H1047R y E545K) ( $CI_{50}$  ~4 nmol/l) que las isoformas PI3K $\delta$  ( $CI_{50}$  = 290 nmol/l) y PI3K $\gamma$  ( $CI_{50}$  = 250 nmol/l), y demostró una actividad significativamente menor contra la PI3K $\beta$  ( $CI_{50}$  = 1156 nmol/l).

La potencia y la selectividad del alpelisib se vio confirmada 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 del alpelisib sobre el intervalo QT corregido con la fórmula de Fridericia (QTcF) en pacientes con cáncer avanzado. Se llevó a cabo un análisis farmacocinético-farmacodinámico con inclusión 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  $C_{m\acute{a}x}$  (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 del 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 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 ( $T_{m\acute{a}x}$ ) 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 en ayunas (~68,7%, con una dosis de 300 mg). En la mayoría de las pacientes que toman alpelisib a diario es de esperar que la concentración plasmática del fármaco alcance el estado de equilibrio al tercer día de iniciado el tratamiento.

### **Efecto de los alimentos**

Los alimentos afectan la absorción del 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  $AUC_{0-\infty}$  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  $AUC_{0-\infty}$  en un 77% y la  $C_{m\acute{a}x}$  en un 145%. La diferencia de  $AUC_{0-\infty}$  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**

La administración de ranitidina (un antagonista de los receptores H2) junto con una dosis oral única de 300 mg de alpelisib redujo ligeramente la biodisponibilidad del alpelisib y disminuyó la exposición global a este. Con la ranitidina y una comida BGBC, el  $AUC_{0-\infty}$  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  $AUC_{0-\infty}$  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 H2 y los antiácidos, no tuvo un efecto significativo sobre la farmacocinética de Piqray.

## Distribución

El alpelisib se une en proporción moderada a las proteínas plasmáticas, siendo la fracción libre del 10,8%, con independencia de la concentración. El 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. El alpelisib no atravesó la barrera hematoencefálica en la rata. Dado que alpelisib es sustrato de los transportadores de salida humanos, no se prevé que atraviese la barrera hematoencefálica en el ser humano. El valor estimado del volumen aparente de distribución del alpelisib en el estado de equilibrio ( $V_{ss}/F$ ) es de 114 l (CV% interindividual del 49%).

## Biotransformación y metabolismo

Los estudios *in vitro* demostraron que la formación del metabolito BZG791 por hidrólisis amídica química y enzimática representa la vía metabólica primordial, seguida por la hidroxilación mediada por el citocromo CYP3A4. La hidrólisis del alpelisib no ocurre solamente en el hígado, sino que es sistémica, mediante descomposición química e hidrólisis enzimática por la acción de enzimas de expresión ubicua y alta eficiencia (esterasas, amidasas, colinesterasa). Los glucurónidos y metabolitos productos de la acción del citocromo CYP3A4 representan aproximadamente el 15% de la dosis, mientras que el metabolito BZG791 representa alrededor del 40% al 45% de la dosis. El resto de la dosis, que se encontró en forma de alpelisib inalterado en la orina y en las heces, se excretó como alpelisib o no se absorbió.

## Eliminación

La depuración del 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 seres humanos, tras la administración oral, el alpelisib y sus metabolitos se encontraron principalmente en las heces (81,0%), como alpelisib o metabolizado como BZG791. La eliminación en la orina es escasa (13,5%), con solo un 2% 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 o 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 (AUC) al alpelisib en el estado de equilibrio fue apenas ligeramente superior a la alcanzada mediante una dosis única, con una acumulación promedio de 1,3 a 1,5 en el esquema de administración diaria.

## Interacción metabólica

### Inductores del citocromo CYP3A4

En un estudio de interacciones farmacológicas, la coadministración del alpelisib con rifampicina, un potente inductor del citocromo CYP3A4, confirmó que se producía una

interacción farmacológica de relevancia clínica entre el alpelisib y los inductores potentes del citocromo CYP3A4 que reducía el AUC en un 57% con una dosis única de 300 mg y en un 74% con una dosis repetida de 300 mg (véase el apartado 8 Interacciones).

### **Sustratos del citocromo CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2B6**

En un estudio de interacciones farmacológicas, la administración conjunta de dosis repetidas de 300 mg de alpelisib con una dosis única de sustratos sensibles al citocromo CYP3A4 (midazolam), CYP2C8 (repaglinida), CYP2C9 (warfarina), CYP2C19 (omeprazol) y CYP2B6 (bupropión), coadministrados, reveló que no existen interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas.

En un estudio de interacción farmacológica en pacientes con tumores sólidos avanzados, la coadministración de alpelisib con everólimus, un sustrato sensible al citocromo CYP3A4 y a la gp-P, confirmó la ausencia de interacciones farmacocinéticas de importancia clínica (aumento del AUC en un 11,2%) entre el alpelisib y los sustratos dobles del CYP3A4 y la gp-P. 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 AUC  $\leq$ 15%).

### **Interacción relacionada con transportadores**

*In vitro*, el 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 al alpelisib (y viceversa) tras la coadministración de ambos fármacos.

### **Poblaciones especiales**

#### **Efecto de la edad, el peso y el sexo biológico**

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 al alpelisib que pudiesen requerir un ajuste de la dosis de Piqray.

### **Pacientes pediátricos (menores de 18 años)**

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

### **Pacientes geriátricos (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 (véase el apartado 4 Posología y administración).

### **Raza o etnia**

El análisis farmacocinético poblacional y el análisis farmacocinético de un estudio de monoterapia en pacientes japonesas con cáncer demostraron ausencia de efectos clínicamente importantes del grupo étnico sobre la exposición sistémica a Piqray.

Los parámetros farmacocinéticos no compartimentales después de dosis únicas y múltiples de Piqray en pacientes japonesas fueron muy parecidos a los publicados en la población de raza blanca.

### **Disfunción 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 normofunción renal (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 afecta la exposición al alpelisib (véase el apartado 4 Posología y administración).

### **Disfunción 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 al alpelisib (véase el apartado 4 Posología y administración). La exposición media al alpelisib aumentó en 1,26 veces en pacientes con disfunción hepática severa (cociente entre medias geométricas [CMG]: 1,00 para C<sub>máx</sub>; 1,26 para AUC<sub>(0-últ)</sub> / AUC<sub>(0-∞)</sub>).

Un análisis farmacocinético poblacional que incluyó 230 pacientes con normofunción hepática, 45 pacientes con disfunción hepática leve y ningún paciente con disfunción hepática moderada reveló que la disfunción hepática leve y moderada no tuvo efecto sobre la exposición al alpelisib, datos que dan respaldo adicional a los resultados del estudio específico de disfunción hepática (véase el apartado 4 Posología y administración).

## 12 Estudios clínicos

### SOLAR-1

Piqray se evaluó en un estudio pivotal de fase III, aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo 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 aromatasas (combinado o no con un tratamiento contra las cinasas CDK4/6).

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

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

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

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

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

Durante la fase de tratamiento aleatorizado, se administró Piqray (300 mg) o un placebo similar a Piqray por vía oral una vez al día sin interrupción. Fulvestrant 500 mg se administró por vía intramuscular el día 1 y el día 15 del ciclo 1, y posteriormente el día 1 de cada ciclo de 28 días durante la fase de tratamiento (administración  $\pm$  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 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) en la cohorte con mutación en PIK3CA.

### Cohorte con mutación en PIK3CA

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

### Análisis principal

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

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

Los resultados de SSP se resumen en la Tabla 12-1, la Figura 12-1 y la Figura 12-2.

**Tabla 12-1 Estudio C2301- Análisis principal de la eficacia – Resumen de los resultados basados en los criterios RECIST (PCA, cohorte con mutación en PIK3CA)**

	Piqray + fulvestrant (n = 169)	Placebo + fulvestrant (n = 172)	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 parte del Comité de evaluación independiente desconocedor del tratamiento asignado*</i>				
Cohorte con mutación en PIK3CA (N = 173)	11,1 (7,3; 16,8)	3,7 (2,1; 5,6)	0,48 (0,32; 0,71)	NP

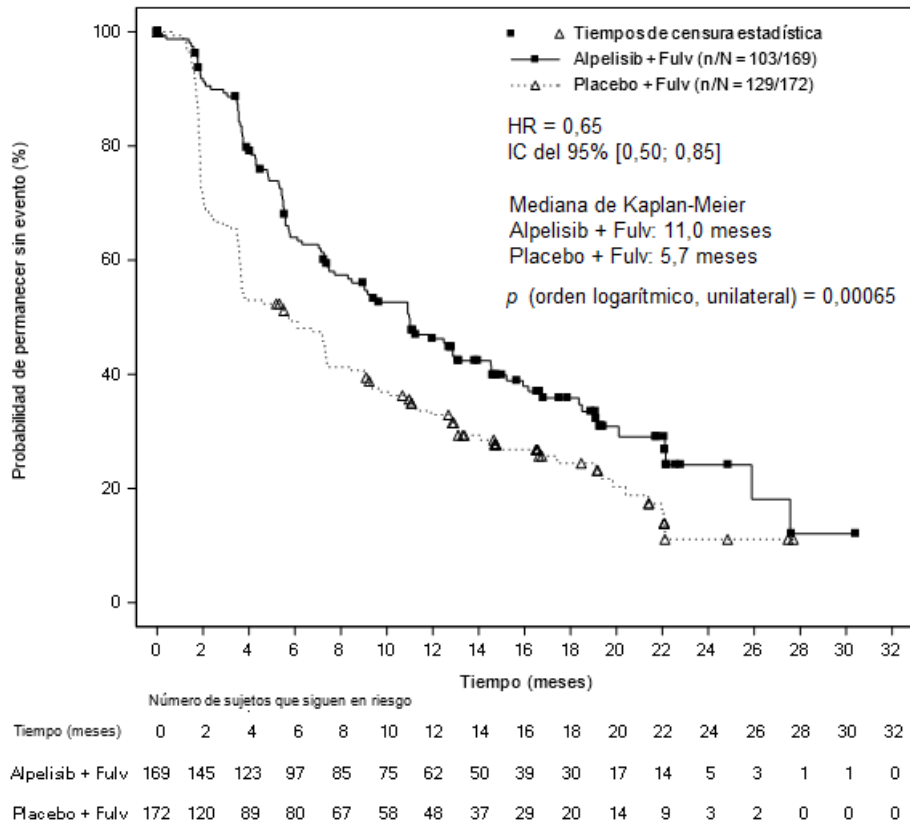
Fecha límite para la inclusión de datos: 12 de junio de 2018

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

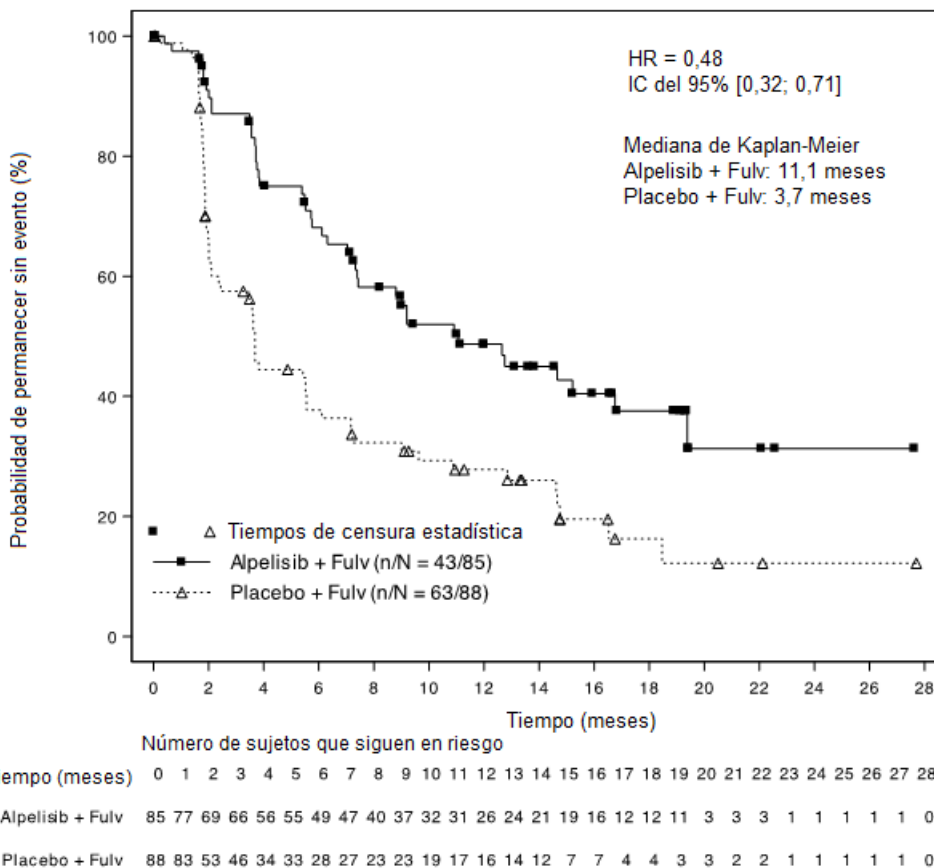
<sup>a</sup> El valor de  $p$  se obtuvo con la prueba del orden logarítmico estratificada unilateral.

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

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



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



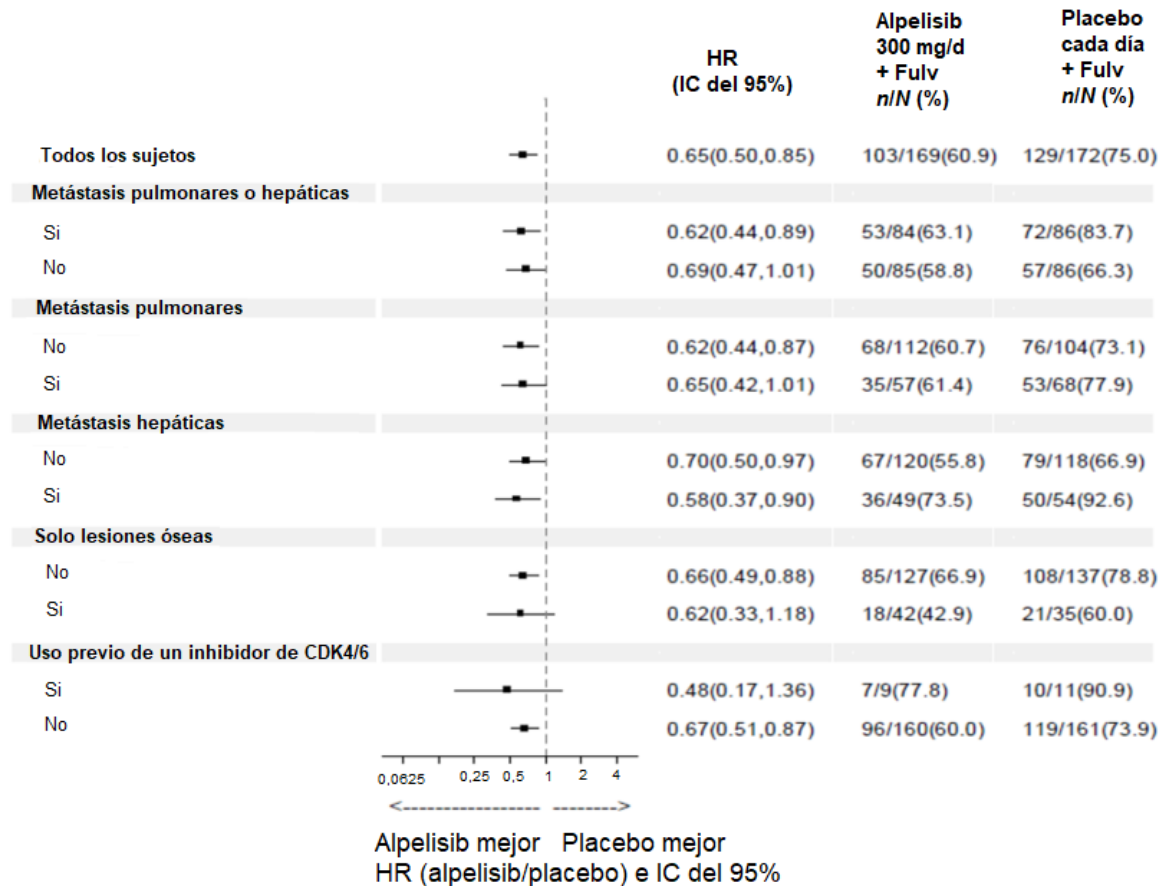
Los análisis de la SSP por subgrupos, realizados según los factores de aleatorización estratificada, pusieron de manifiesto un efecto terapéutico homogéneo y generalmente uniforme, a juzgar por la evaluación del investigador, en todos los subgrupos principales por características demográficas y factores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

Pese al escaso número de pacientes, en el análisis del subgrupo con tratamiento anti-CDK4/6 previo, el HR (IC del 95%) para la SSP fue de 0,48 (0,17; 1,36). En el subgrupo de pacientes con metástasis pulmonares o hepáticas, el HR (IC del 95%) fue de 0,62 (0,44; 0,89). Para más información, véanse las Figuras 12-3 y 12-4.

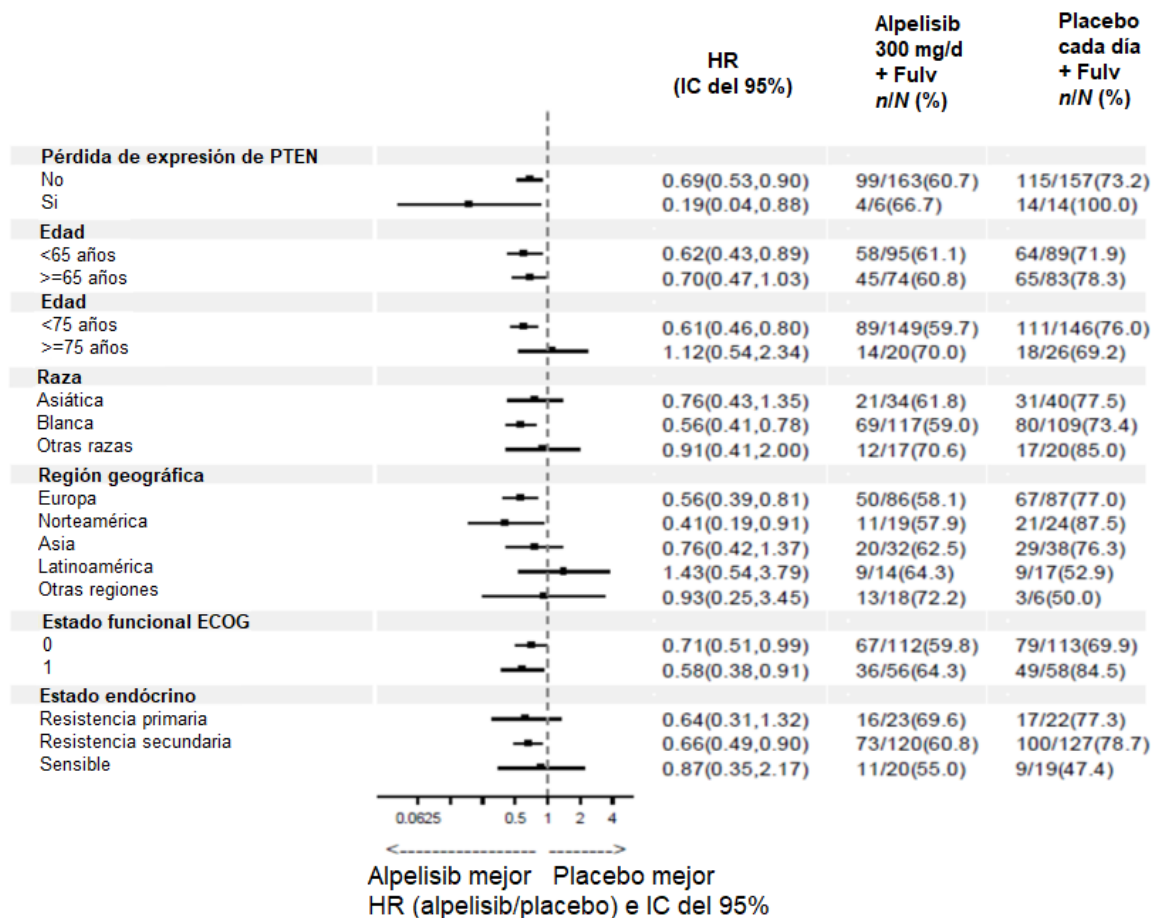


**Figura 12-3** Estudio C2301 - SSP según la evaluación del investigador en los principales subgrupos por características demográficas y factores pronósticos (PCA, cohorte con mutación en PIK3CA). Fecha límite para la inclusión de datos: 12 de junio de 2018.

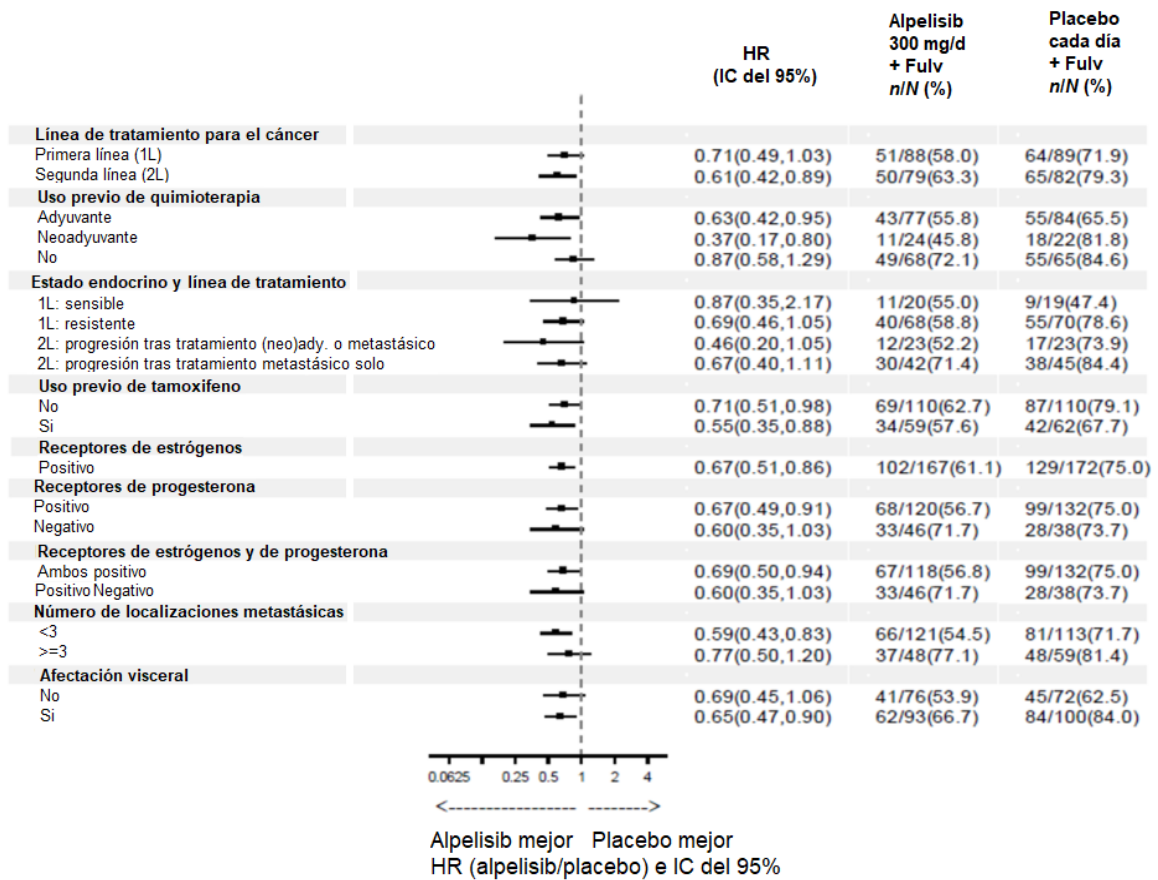
(cuadro A)



(cuadro B)

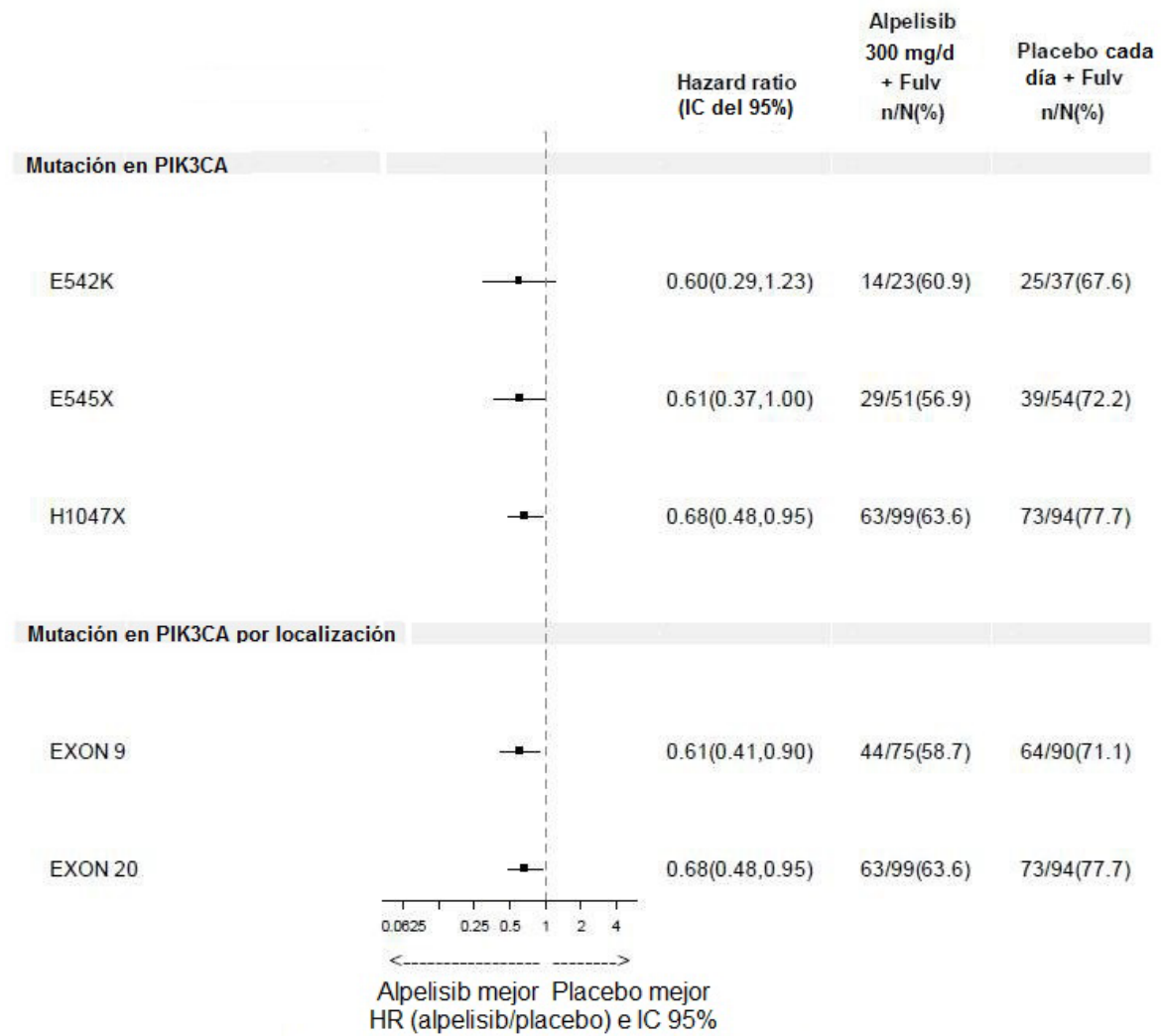


(cuadro C)



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

(cuadro D)



La biterapia con Piqray y fulvestrant se asoció a una marcada mejoría en la TRG y la TBC en comparación con el placebo más fulvestrant. Para más información, véase la Tabla 12-2.

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

Análisis	Piqray + fulvestrant (%, IC del 95%)	Placebo + fulvestrant (%, IC del 95%)	Valor de p <sup>c</sup>
<b>Población completa de análisis</b>	<i>N</i> = 169	<i>N</i> = 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>	<b><i>N</i> = 126</b>	<b><i>N</i> = 136</b>	
<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 (tasa de respuesta global): proporción de pacientes con respuesta completa o respuesta parcial confirmadas.

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

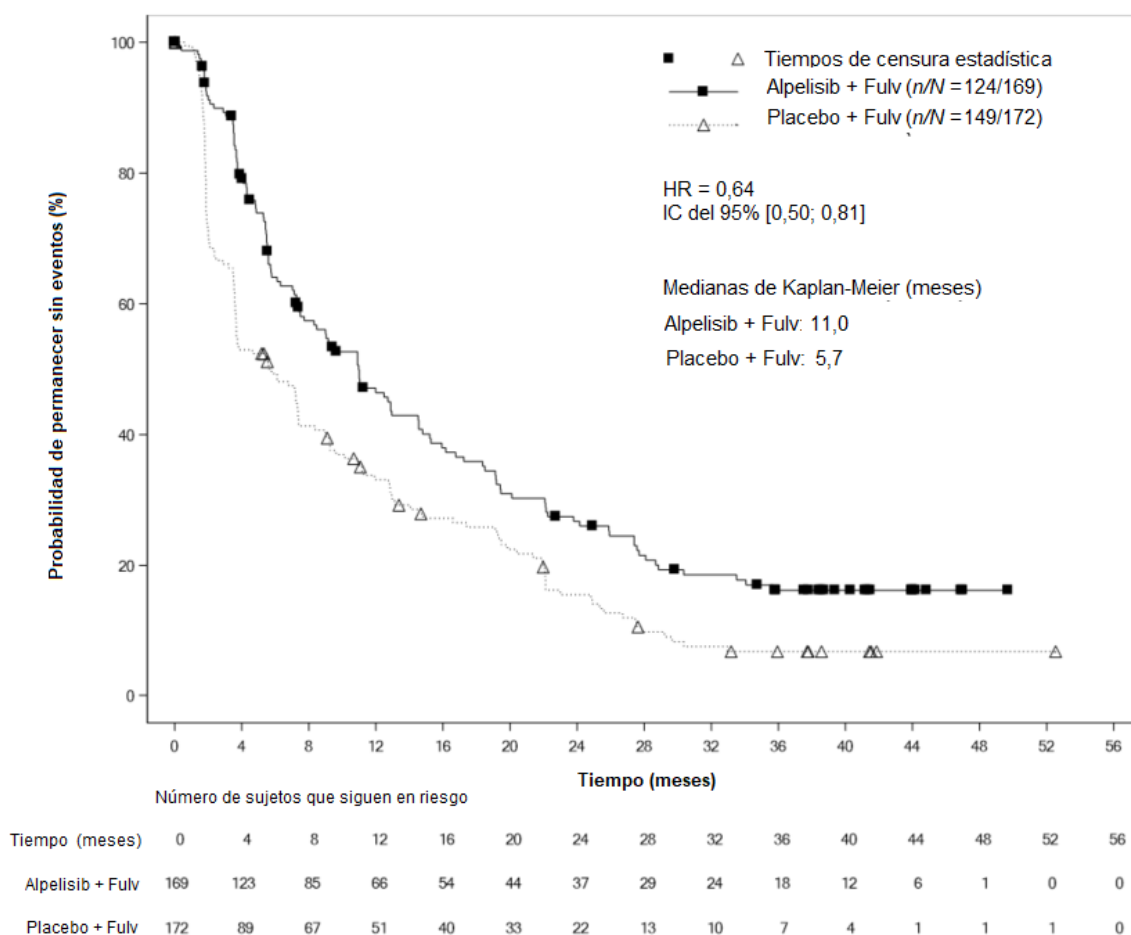
<sup>c</sup> El valor de p se obtuvo con la prueba Cochran-Mantel-Haenszel.

Los resultados en cuanto a estado general de salud o calidad de vida obtenidos en el grupo de Piqray más fulvestrant fueron similares a los del grupo del placebo más fulvestrant. El tiempo transcurrido hasta el deterioro (TD) del estado general de salud medido con el cuestionario QLQ-C30 sobre calidad de vida de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC) se definió como el tiempo transcurrido entre el inicio y la primera manifestación de empeoramiento  $\geq 10$  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 [IC del 95%: 0,72; 1,48]).

### **Análisis final de la SG**

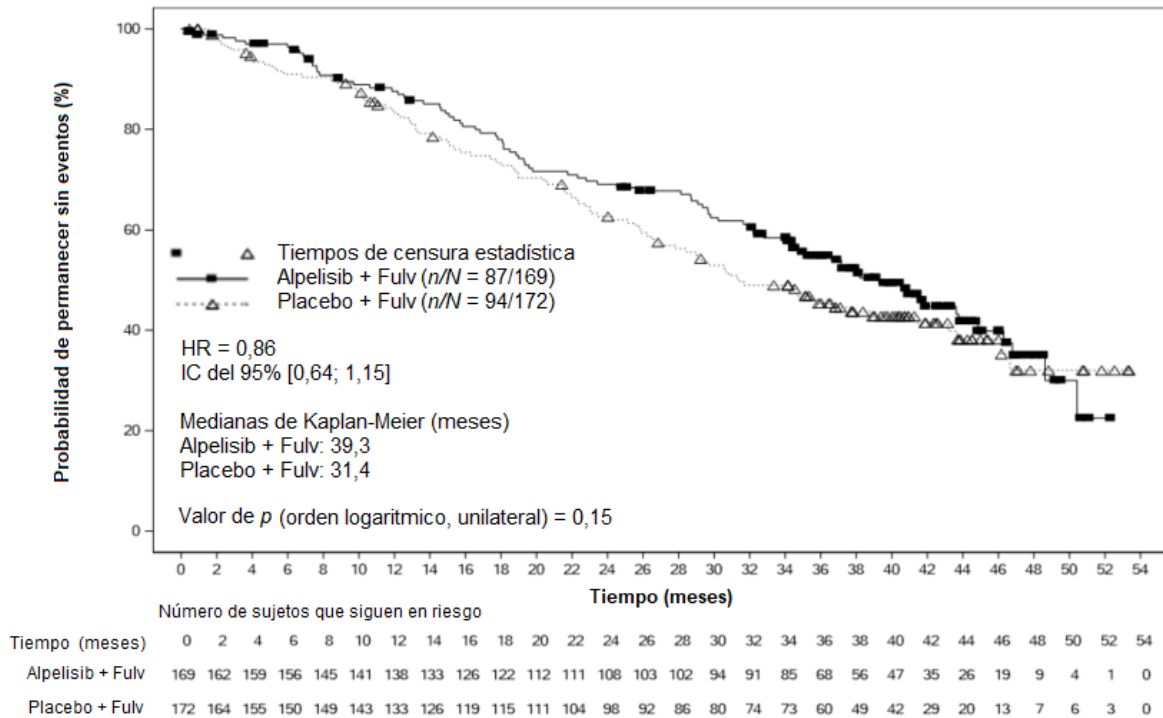
El análisis final de la SG se llevó a cabo con fecha límite para la inclusión de datos de 23 de abril de 2020, y la SSP se volvió a calcular utilizando esta fecha límite. La mediana del tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la fecha límite para la inclusión de datos fue de aproximadamente 42 meses, por lo que el beneficio en cuanto a la SSP se mantuvo y coincidió con los resultados del análisis final de la SSP. Se observó una reducción estimada del 36% del riesgo de progresión de la enfermedad o muerte a favor del tratamiento con Piqray más fulvestrant (HR = 0,64 [IC del 95%: 0,50; 0,81]). Para más información, véase la Figura 12-5.

**Figura 12-5** Estudio C2301 - Gráfico de Kaplan-Meier de la SSP según la evaluación del investigador (PCA, cohorte con mutación en PIK3CA): actualización descriptiva con fecha límite para la inclusión de datos de 23 de abril de 2020



En el análisis final de la SG no se cumplió el objetivo secundario clave del estudio. En la fecha límite para la inclusión de datos de 23 de abril de 2020 se habían notificado 87 (51,5%) muertes en el grupo de Piqray más fulvestrant y 94 (54,7%) en el grupo del placebo más fulvestrant. El HR fue de 0,86 (IC del 95%: 0,64; 1,15;  $p = 0,15$ , unilateral) y no se superó el límite de eficacia de O'Brien-Fleming, correspondiente a un valor de  $p \leq 0,0161$ . La mediana de la SG presentó una prolongación clínicamente importante de 7,9 meses, desde 31,4 meses (IC del 95%: 26,8; 41,3) en el grupo del placebo más fulvestrant hasta 39,3 meses (IC del 95%: 34,1; 44,9) en el grupo de Piqray más fulvestrant. Para más información, véase la Figura 12-6.

**Figura 12-6** Análisis secundario clave del estudio C2301 - Gráfico de Kaplan-Meier de la SG (PCA, cohorte con mutación en PIK3CA) con fecha límite para la inclusión de datos de 23 de abril de 2020



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

### Cohorte sin mutación en PIK3CA

No se cumplieron los criterios preespecificados 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]) (véase el apartado 4 Posología y administración).

### BYLieve

Se realizó un estudio de fase II, multicéntrico, sin enmascaramiento, no comparativo y de tres cohortes de Piqray más tratamiento endocrino (fulvestrant o letrozol) en pacientes a partir de 18 años (mujeres pre- y posmenopáusicas, y varones) con cáncer de mama avanzado RH+ y

HER2– (locorregional recidivante o metastásico) y presencia de mutaciones en PIK3CA en el tejido tumoral, no tributario de tratamiento curativo, que presentó progresión en tratamientos previos o después de ellos.

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

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

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

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

Se dispone de los resultados de la cohorte A. En esta cohorte, 63 pacientes de 121 (52,1%, IC del 95%: 42,8; 61,2) seguían con vida y no presentaban progresión de la enfermedad a los 6 meses. El estudio cumplió su objetivo principal en la cohorte A (el límite inferior del IC del 95% fue >30%).

Uno de los criterios de valoración secundarios fue la SSP.

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

## 13 Datos sobre toxicidad preclínica

El 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 del alpelisib observados, como el riesgo de aumento de la presión arterial y la afectación de la homeostasis de la glucosa con la consiguiente hiperglucemia, se debían a su actividad farmacológica como inhibidor específico de la p110 $\alpha$  (subunidad catalítica  $\alpha$ ) en la vía de transducción de PI3K.



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 del alpelisib sobre la función neuronal o pulmonar. En los estudios de exploración realizados en ratas se observaron indicios de alteraciones inflamatorias en la piel. No se observó corrosión cutánea con alpelisib.

**Seguridad farmacológica cardiovascular:** En una prueba *in vitro* para hERG (que evalúa *in vitro* la función del canal iónico hERG cardíaco humano en células HEK293 que expresan heterológicamente hERG), se determinó una  $CI_{50}$  de 9,4  $\mu$ M (4,2  $\mu$ g/ml). No se observaron efectos electrofisiológicos en perros en varios estudios *in vivo*, con dosis únicas de hasta 180 mg/kg. Un estudio *in vivo* con el uso de telemetría en perros mostró elevación de la presión arterial a partir de una exposición inferior a la exposición en el ser humano con la dosis máxima recomendada de 300 mg/d.

### **Carcinogenia y mutagenia**

No se han realizado estudios de carcinogenia.

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

### **Toxicidad para la función reproductora y fecundidad**

Véase el apartado 9 Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear.

En estudios de toxicidad con dosis repetidas de hasta 13 semanas de duración, se observaron efectos adversos en los órganos genitales de hembras y machos, como atrofia vaginal y variaciones del ciclo estral en ratas (con dosis  $\geq 6$  mg/kg/d, que proporcionan niveles de exposición plasmática inferiores a la exposición alcanzada en el ser humano con la máxima dosis recomendada de 300 mg/d, según el AUC), o atrofia prostática en perros (con la dosis de 15 mg/kg/d, que proporciona niveles de exposición plasmática unas 2,8 veces superiores a la exposición alcanzada en el ser humano con la máxima dosis recomendada de 300 mg/d, según el AUC) (véase el apartado 9 Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear). Por lo general, los efectos observados fueron reversibles con la interrupción del tratamiento.

En dos estudios de fertilidad, en los que se trataron ratas macho durante 12-14 semanas (apareadas con hembras no tratadas) y a las hembras durante aproximadamente 5 semanas (apareadas con machos no tratados), se observaron efectos similares sobre la fertilidad. En las hembras la dosis de 20 mg/kg/d (aproximadamente 2,0 veces la exposición estimada [basada en el AUC] en seres humanos con la dosis recomendada de 300 mg), aumentó el número de pérdidas pre- y posimplantación lo que produjo una reducción del número de los sitios de implantación y embriones vivos. En las hembras, la NOAEL (dosis máxima sin efecto adverso

observado) para la fertilidad se determinó en 10 mg/kg/d (con niveles de exposición [basados en el AUC] iguales o por debajo de los de la dosis recomendada en seres humanos [300 mg]). En los machos, con dosis de  $\geq 10$  mg/kg/d se observó una reducción en el peso de las glándulas accesorias (vesículas seminales y próstata) correlacionada microscópicamente con atrofia y/o secreción reducida en la próstata y las vesículas seminales respectivamente. Los parámetros de la fecundidad en machos no se vieron afectados con dosis de hasta 20 mg/kg/d.

Los criterios de valoración toxicocinéticos no se incluyeron en ninguno de los dos estudios de fecundidad debido a que estos parámetros ya están suficientemente establecidos para el alpelisib en ratas.

### **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 del alpelisib.

### **Estudios en crías de animales**

No hay estudios en crías de animales.

## **14 Información farmacéutica**

### **Incompatibilidades**

No procede.

### **Precauciones especiales de conservación**

Almacenar a no más de 30°C. Conservar el medicamento en su envase original para protegerlo de la humedad.

La información puede diferir en algunos países.

Piqray debe mantenerse fuera del alcance y de la vista de los niños.

Para mayor información favor dirigirse al área de Información Médica de Novartis: información. [medica@novartis.com](mailto:medica@novartis.com)

Este folleto fue aprobado en: Nov-2023

Tracking Number: 2023-PSB/GLC-1367-s