

PIQRAY[®]
(alpelisibe)

Novartis Biociências S.A.

comprimidos revestidos

50mg, 150mg e 200mg

Bula Profissional

PIQRAY®
alpelisibe

APRESENTAÇÕES

Piqray® 150 mg – embalagens contendo 28 ou 56 comprimidos revestidos de 150 mg.

Piqray® 200 mg + 50 mg – embalagens contendo 14 comprimidos revestidos de 200 mg e 14 comprimidos revestidos de 50 mg ou 28 comprimidos revestidos de 200 mg e 28 comprimidos revestidos de 50 mg.

Piqray® 200 mg – embalagens contendo 28 comprimidos revestidos de 200 mg.

VIA ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de Piqray® 50 mg, 150 mg e 200 mg contém, respectivamente, 50 mg, 150 mg e 200 mg de alpelisibe.

Excipientes: celulose microcristalina, manitol, amidoglicolato de sódio, hipromelose, estearato de magnésio, água purificada.

Excipientes do revestimento: hipromelose, macrogol, talco, óxido de ferro preto, óxido de ferro vermelho, dióxido de titânio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Piqray é indicado para o tratamento de mulheres na pós-menopausa e homens com câncer de mama avançado ou metastático com mutação PIK3CA, receptor hormonal (RH) positivo e receptor para o fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2) negativo, em combinação com fulvestranto após progressão da doença que tenha ocorrido durante ou após o uso de terapia inicial de base endócrina.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia clínica e segurança

Estudo C2301 (SOLAR-1)

Piqray foi avaliado em um estudo pivotal de fase III, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo de alpelisibe em combinação com fulvestranto em homens e mulheres na pós-menopausa com câncer de mama localmente avançado ou metastático positivo para HR e negativo para HER2, cuja doença havia progredido ou recidivado durante ou após um tratamento à base de inibidor da aromatase (com ou sem a combinação com inibidor de CDK4/6).

Um total de 572 pacientes foram incluídos em duas coortes, uma coorte com câncer de mama com a mutação PIK3CA e uma coorte com câncer de mama sem a mutação PIK3CA. O status da mutação PIK3CA foi determinado por ensaios do estudo clínico. Os pacientes foram randomizados para receber 300 mg de Piqray mais fulvestranto ou placebo mais fulvestranto na proporção de 1:1. A randomização foi estratificada com base na presença de metástases pulmonares e/ou hepáticas e tratamento anterior com inibidor(es) de CDK4/6.

Na coorte com a mutação PIK3CA, 169 pacientes foram randomizados para receber Piqray em combinação com fulvestranto e 172 pacientes foram randomizados para receber placebo em combinação com fulvestranto. Nesta coorte, 170 (49,9%) pacientes tinham metástases hepáticas/pulmonares e 20 (5,9%) pacientes haviam recebido tratamento anterior com inibidor de CDK4/6.

Na coorte sem mutação PIK3CA, 115 pacientes foram randomizados para receber Piqray em combinação com fulvestranto e 116 pacientes foram randomizados para receber placebo em combinação com fulvestranto. Nesta coorte, 112 (48,5%) pacientes tinham metástases hepáticas/pulmonares e 15 (6,5%) pacientes haviam recebido tratamento anterior com inibidor de CDK4/6.

Na coorte com mutação PIK3CA, 97,7% dos pacientes haviam recebido terapia hormonal anterior. 47,8% dos pacientes haviam progredido doença já no cenário metastático, enquanto que 51,9% progrediram após tratamento de adjuvância. De modo geral, considerou-se que 85,6% dos pacientes tinham doença resistente a

tratamento endócrino, resistência endócrina primária foi observada em 13,2% e resistência endócrina secundária em 72,4% dos pacientes.

Em ambas as coortes (com ou sem mutação PIK3CA), as características demográficas e avaliação inicial da doença, status de desempenho ECOG – *Eastern Cooperative Oncology Group* (eletrocorticografia), carga tumoral e terapia antineoplásica anterior foram bem equilibrados entre os braços do estudo.

Durante a fase de tratamento randomizado, uma dose de 300 mg de Piqray ou do placebo correspondente foi administrada oralmente, uma vez ao dia, em regime contínuo. Uma dose de 500 mg de fulvestranto foi administrada por via intramuscular nos dias 1 e 15 do ciclo 1 e depois no dia 1 de um ciclo de 28 dias durante a fase de tratamento (administração \pm 3 dias).

Não foi permitida a troca de pacientes do braço do placebo para Piqray durante o estudo ou após a progressão da doença.

O desfecho primário do estudo foi a sobrevida livre de progressão (SLP) usando os Critérios de avaliação de resposta em tumores sólidos (RECIST v1.1), com base na avaliação do investigador em pacientes com câncer de mama avançado ou metastático com a mutação PIK3CA. O desfecho secundário principal foi a sobrevida global (SG) para pacientes com a mutação PIK3CA.

Outros desfechos secundários incluíram SLP para pacientes sem a mutação PIK3CA, SG para pacientes sem a mutação PIK3CA, bem como a taxa de resposta objetiva (TRO) e taxa de benefício clínico (TBC) na coorte de PIK3CA.

Coorte com a mutação PIK3CA

Os pacientes incluídos com uma mutação PIK3CA tinham idade mediana de 63 anos (intervalo: 25 a 92 anos). Desses pacientes, 44,9% tinham 65 anos ou mais e \leq 85 anos. Os pacientes eram de etnia branca (66,3%), asiática (21,7%) e negra ou afro-americana (1,2%).

A duração mediana do acompanhamento na coorte com a mutação PIK3CA foi de 20 meses.

Os resultados de eficácia na coorte com a mutação PIK3CA demonstraram uma melhora estatisticamente significativa na SLP em pacientes que receberam Piqray mais fulvestranto em comparação com pacientes que receberam placebo mais fulvestranto (razão de risco [RR] de 0,65 com intervalo de confiança (IC) de 95%: 0,50, 0,85, teste de classificação logarítmica (log-rank) estratificado unicaudal $p = 0,00065$), com estimativa de redução do risco de progressão da doença ou óbito de 35%. Os resultados de eficácia do estudo estão resumidos na Tabela 1 e na Figura 1.

Os resultados primários de SLP para a coorte com a mutação PIK3CA foram corroborados pelos resultados consistentes de uma avaliação do comitê de revisão independente em caráter cego (CRIC) nesta coorte, a qual incluiu um subconjunto selecionado aleatoriamente de 50% dos pacientes randomizados (RR: 0,48 com IC de 95%: 0,32, 0,71) (vide detalhes apresentados na Tabela 1 e Figura 2).

As análises dos subgrupos de SLP pelos fatores de estratificação da randomização demonstraram um efeito do tratamento homogêneo e consistente de modo geral, segundo a avaliação do investigador, independente de tratamento anterior com CDK4/6 e presença ou ausência de metástases pulmonares/hepáticas, embora o número de pacientes com tratamento anterior com CDK4/6 tenha sido limitado.

- Embora o número de pacientes seja limitado para a análise do subgrupo de tratamento anterior com inibidor de CDK4/6, a razão de risco (IC de 95%) foi 0,48 (0,17, 1,36).
- No subgrupo de pacientes com presença de metástases pulmonares/hepáticas, a RR(IC de 95%) foi de 0,62 (0,44, 0,89).

No momento da análise final de SLP, os dados de sobrevida global ainda não estavam maduros, com 92 de 178 óbitos para a análise final relatados, correspondendo a uma fração das informações de 51,7%. O limite de interrupção predefinido de O'Brien Fleming não foi ultrapassado na primeira análise preliminar da SG.

O tratamento com a combinação de Piqray mais fulvestranto foi associado com melhoras bem definidas na TRO e TBC em relação à combinação de placebo com fulvestranto. A TRO foi de 26,6% (IC de 95%: 20,1, 34,0) no braço de Piqray mais fulvestranto e 12,8% (IC de 95%: 8,2, 18,7) no braço do placebo mais

fulvestranto ($p = 0,0006$). A TBC foi de 61,5% (IC de 95%: 53,8, 68,9) no braço de Piqray mais fulvestranto e 45,3% (IC de 95%: 37,8, 53,1) no braço do placebo mais fulvestranto ($p = 0,002$) (vide detalhes apresentados na Tabela 2).

Em pacientes com doença mensurável na avaliação inicial, a TRO foi de 35,7% (IC de 95%: 27,4, 44,7) no braço de Piqray mais fulvestranto e 16,2% (IC de 95%: 10,4, 23,5) no braço do placebo mais fulvestranto ($p = 0,0002$). A TBC foi de 57,1% (IC de 95%: 48,0, 65,9) no braço de Piqray mais fulvestranto e 44,1% (IC de 95%: 35,6, 52,9) no braço do placebo mais fulvestranto ($p = 0,02$).

As análises de subgrupo de SLP também demonstraram um efeito de tratamento homogêneo e consistente de modo geral em todos os principais subgrupos demográficos e com outros prognósticos.

Os resultados de estado geral de saúde/qualidade de vida (QoL - *quality of life*) foram similares entre o braço de Piqray mais fulvestranto e o braço do placebo mais fulvestranto. O tempo até a deterioração (TTD) no estado geral de saúde, segundo o questionário EORTC QLQ-C30, foi definido como o tempo entre a avaliação inicial e a primeira ocorrência de agravamento ≥ 10 pontos do estado geral de saúde (pontuação na escala de saúde geral EORTC QLQ-C30) em relação à avaliação inicial, sem melhora posterior acima desse limite durante o período de tratamento ou óbito por qualquer causa. A combinação de Piqray com o fulvestranto não demonstrou diferença relevante no TTD na pontuação na escala de saúde geral EORTC QLQ C30 em comparação com o placebo mais fulvestranto (RR=1,03 [0,72, 1,48]).

Coorte sem a mutação PIK3CA

Os critérios da prova de conceito para concluir que há um benefício no tratamento com Piqray e fulvestranto com relação à SLP em indivíduos na coorte sem a mutação PIK3CA não foram atendidos (RR = 0,85; IC de 95%: 0,58, 1,25) (vide seção 8. Posologia e Modo de Usar).

Tabela 1. Estudo C2301 - Resumo dos resultados de eficácia com base nos critérios RECIST (coorte com a mutação PIK3CA)

	Piqray fulvestranto (n = 169)	Placebo fulvestranto (n = 172)	Razão de risco (RR)	Valor de p^a
Sobrevida livre de progressão (SLP^a) mediana (meses, IC de 95%)				
Avaliação radiológica pelo investigador				
Coorte com PIK3CA mutante (N = 341)	11,0 7,5 (14,5)	5,7 3,7 (7,4)	0,65 (0,50-0,85)	0,00065
Comitê de revisão independente em caráter cego*				
Coorte com PIK3CA mutante (N = 173)	11,1 7,3-16,8	3,7 2,1-5,6	0,48 (0,32-0,71)	N/A
IC = intervalo de confiança; N = número de pacientes; N/A = não se aplica				
^a o valor de p é obtido a partir do teste de classificação logarítmica estratificado unicaudal.				
* Com base na abordagem baseada em auditoria de 50%				

Tabela 2. Estudo C2301 – Resultados de eficácia (TRO, TBC) com base na avaliação do investigador (coorte com a mutação PIK3CA)

	Piqray + fulvestranto (% IC de 95%)	Placebo + fulvestranto (% IC de 95%)	Valor de p^c
Conjunto completo de análise	N = 169	N = 172	
Taxa de resposta objetiva ^a	26,6 (20,1, 34,0)	12,8 (8,2, 18,7)	0,0006
Taxa de benefício clínico ^b	61,5 (53,8-68,9)	45,3 (37,8-53,1)	0,002
Pacientes com doença mensurável	N = 126	N = 136	
Taxa de resposta objetiva ^a	35,7 (27,4, 44,7)	16,2 (10,4, 23,5)	0,0002
Taxa de benefício clínico ^b	57,1 (48,0-65,9)	44,1 (35,6-52,9)	0,02

^a TRO = proporção de indivíduos com resposta completa confirmada ou resposta parcial
^b TBC = proporção de indivíduos com resposta completa confirmada ou resposta parcial ou, ainda, doença estável ou resposta não completa/ausência de progressão da doença em ≥ 24 semanas
^c Os valores de p são baseados no teste de Cochran-Mantel Haenszel

Figura 1. Gráfico de Kaplan-Meier de sobrevida livre de progressão na coorte com a mutação PIK3CA segundo a avaliação do investigador local

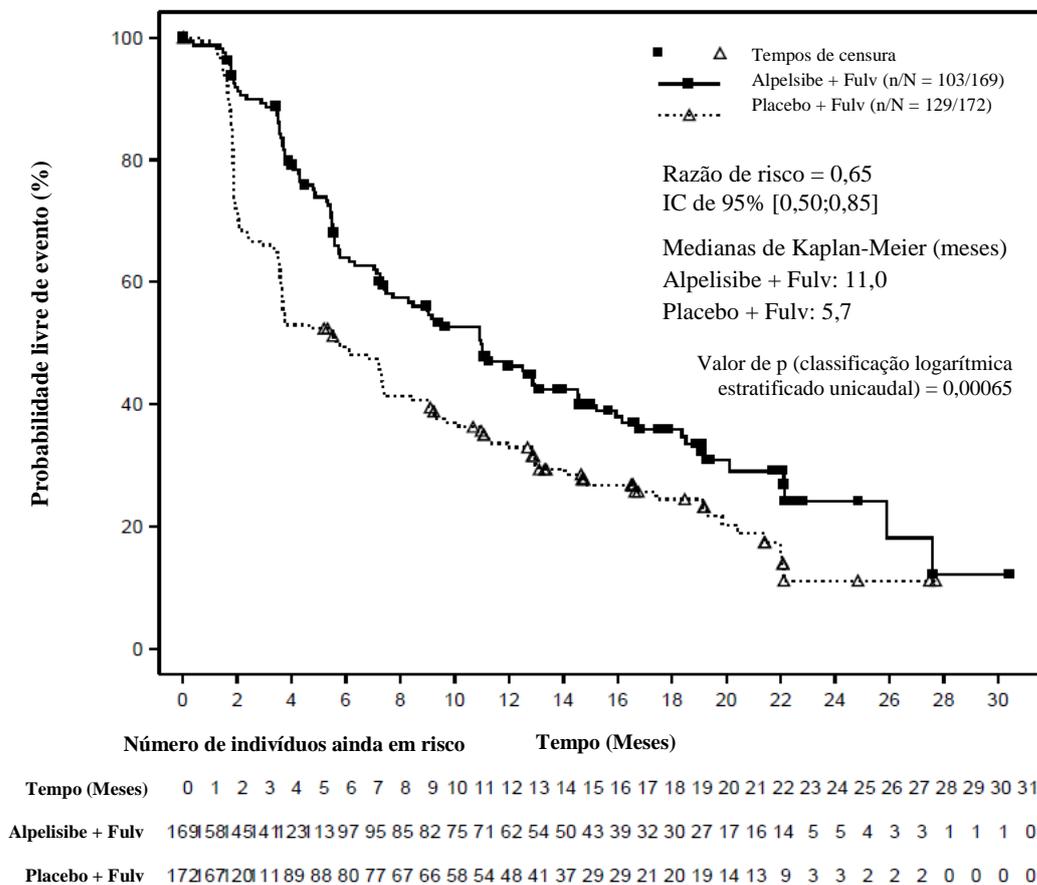
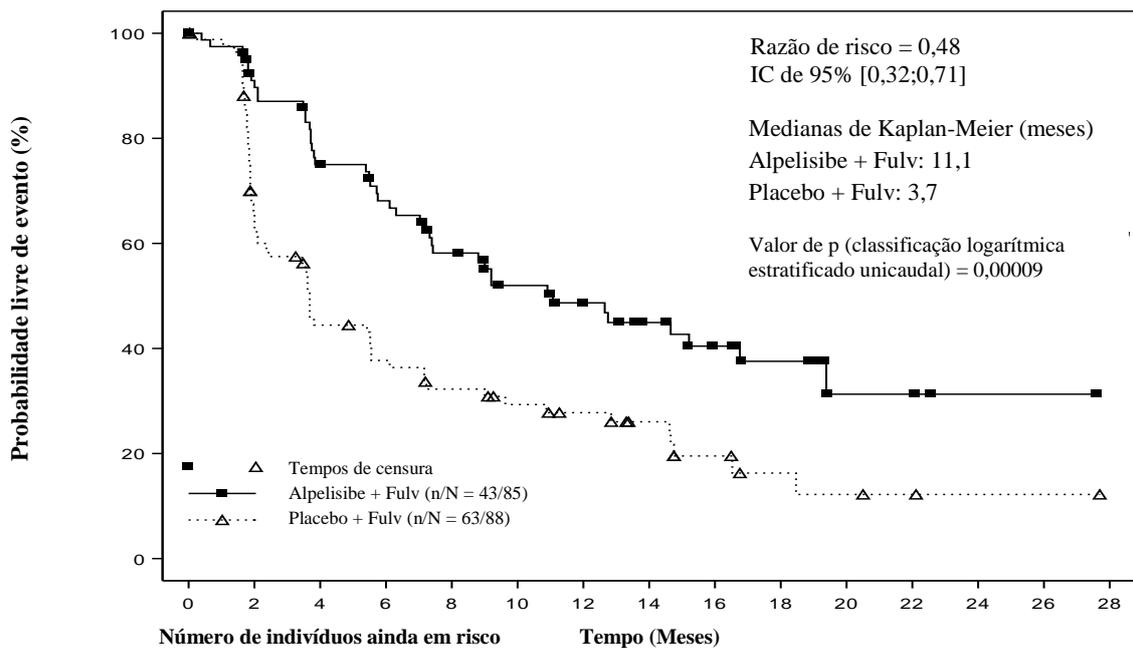


Figura 2. Gráfico de Kaplan-Meier de sobrevida livre de progressão na coorte com a mutação PIK3CA segundo a avaliação do CRIC



Tempo (Meses)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
Alpelisibe + Fulv	85	77	69	66	56	55	49	47	40	37	32	31	26	24	21	19	16	12	12	11	3	3	3	1	1	1	1	1	0
Placebo + Fulv	88	83	53	46	34	33	28	27	23	23	19	17	16	14	12	7	7	4	4	3	3	2	2	1	1	1	1	1	0

Referências bibliográficas

Summary of Clinical Efficacy - BYL719 - 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy. Novartis. 2018.
Andre F, Ciruelos Gil EM, Rubovsky G, et al. Alpelisib (ALP) + fulvestrant (FUL) for advanced breast cancer (ABC): results of the Phase III SOLAR-1 trial. Presented at European Society of Medical Oncology (ESMO) 2018 Congress; October 19-23, 2018. Abstract: LBA3_PR.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, outros agentes antineoplásicos. Código ATC: L01XX47.

Mecanismo de ação

O alpelisibe é um inibidor α específico de classe I da fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K α). As quinases lipídicas PI3K de classe I são componentes chave da via de sinalização PI3K/AKT/mTOR (alvo de mamíferos da rapamicina). Mutações que promovem ganho de função no gene que codifica a subunidade alfa catalítica da PI3K (PIK3CA) levam à ativação da PI3K α manifestada pelo aumento da atividade da quinase lipídica, da ativação independente de fator de crescimento da sinalização da AKT, da transformação celular e da geração de tumores em diversos tipos de modelos pré-clínicos.

In vitro, o tratamento com o alpelisibe inibiu de forma potente a fosforilação do alvo AKT no downstream da PI3K, bem como de seus vários efetores downstream em células de câncer de mama e demonstrou seletividade em relação à linhagens celulares que abrigam uma mutação de PIK3CA.

In vivo, o alpelisibe mostrou tolerabilidade, bem como inibição dependente de dose e tempo da via da PI3K/AKT e inibição do crescimento tumoral dependente da dose em modelos de xenoinxertos tumorais relevantes, inclusive modelos de câncer de mama.

Demonstrou-se que a inibição da PI3K pelo tratamento com alpelisibe induz um aumento na transcrição do receptor estrogênico (RE) em células de câncer de mama e, portanto, sensibiliza tais células à inibição do RE pelo tratamento com fulvestranto. A combinação de alpelisibe e fulvestranto demonstrou maior atividade antitumoral que qualquer um dos tratamentos isolado em modelos de xenoinxerto derivados de linhagens celulares de câncer de mama RE positivas e com mutação PIK3CA (MCF-7 e KPL1).

Efeitos farmacodinâmicos

Em ensaios bioquímicos, o alpelisibe inibiu o tipo selvagem de PI3Kalfa ($CI_{50}=4,6$ nmol/L) e suas duas mutações somáticas mais comuns (H1047R, E545K) (CI_{50} aprox. 4 nmol/L) de maneira mais potente do que as isoformas PI3Kdelta ($CI_{50}=290$ nmol/L) e PI3Kgamma ($CI_{50}=250$ nmol/L) e demonstrou atividade significativamente reduzida contra PI3Kbeta ($CI_{50}=1156$ nmol/L).

A potência e seletividade do alpelisibe foram confirmadas à nível celular em linhagens celulares tumorais mecânicas e relevantes.

Eletrofisiologia cardíaca

Foram coletados ECGs (eletrocardiogramas) seriados, em triplicata, após uma dose única e no estado estacionário para avaliar o efeito do alpelisibe sobre o intervalo QTcF em pacientes com câncer avançado. A análise farmacocinética-farmacodinâmica incluiu um total de 134 pacientes tratados com doses de alpelisibe variando entre 30 mg e 450 mg.

As análises demonstraram a ausência de um prolongamento de QTcF clinicamente significativo na dose recomendada de 300 mg com ou sem fulvestranto. A média estimada da alteração do intervalo QTcF em relação à avaliação inicial foi < 10 ms (7,2 ms; IC de 90%: 5,62, 8,83) na $C_{máx}$ geométrica média observada no estado estacionário (2900 ng/mL) após a administração de agente único na dose recomendada de 300 mg.

Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do alpelisibe foi investigada em pacientes sob um regime de administração oral de doses variando de 30 a 450 mg diariamente. Indivíduos saudáveis receberam doses orais únicas variando de 300 a 400 mg. A farmacocinética foi comparável em pacientes oncológicos e indivíduos saudáveis.

Absorção

Após a administração oral do alpelisibe, o tempo mediano para atingir o pico de concentração plasmática ($T_{máx}$) variou entre 2,0 a 4,0 horas, independentemente da dose, tempo ou regime. Com base em modelos de absorção, a biodisponibilidade foi estimada como muito alta ($> 99\%$) em condições após refeições, mas mais baixa em condições de jejum (aprox. 68,7% com uma dose de 300 mg). Pode-se esperar que níveis plasmáticos de alpelisibe no estado estacionário, após a administração diária, sejam atingidos no terceiro dia após o início do tratamento na maioria dos pacientes.

Efeito da ingestão alimentar

A absorção de alpelisibe é afetada pela alimentação. Em voluntários saudáveis, após uma dose única oral de 300 mg de alpelisibe, comparado à condição em jejum, uma refeição com alto teor de gordura e caloria (985 calorias com 58,1 g de gordura) aumentou a ASC_{inf} em 73% e a $C_{máx}$ em 84%, e uma refeição com baixo teor de gordura e caloria (334 calorias com 8,7 g de gordura) aumentou a ASC_{inf} em 77% e a $C_{máx}$ em 145%. Não foi identificada diferença significativa na ASC_{inf} entre os dois tipos de refeição, com uma proporção geométrica média de 0,978 (IC: 0,876, 1,09), demonstrando que nem o teor de gordura e nem a ingestão calórica de modo geral têm um impacto considerável na absorção. O aumento na solubilidade gastrointestinal pela bile, secretada em resposta à ingestão de alimentos, é a causa potencial do efeito da ingestão de alimentos. Portanto, Piqray deve ser tomado imediatamente após refeições, aproximadamente no mesmo horário todos os dias.

Agentes redutores de pH

O Piqray pode ser coadministrado com medicamentos que sejam agente redutores da acidez, se o Piqray for tomado imediatamente após alimentação. A coadministração do antagonista do receptor de H₂ ranitidina em combinação com uma dose oral única de 300 mg de alpelisibe reduziu ligeiramente a biodisponibilidade do alpelisibe e diminuiu a exposição ao alpelisibe de forma geral. Na presença de uma refeição de baixo teor de gordura e caloria, a ASC_{inf} foi diminuída em média em 21% e a $C_{máx}$ em 36% com a ranitidina. Na ausência de alimentos, o efeito foi mais proeminente com uma redução de 30% na ASC_{inf} e uma diminuição de 51% na $C_{máx}$ com a ranitidina em comparação com a condição em jejum sem a coadministração de ranitidina. A análise da farmacocinética populacional não revelou efeito significativo da coadministração de agentes redutores da acidez, inclusive inibidores da bomba de prótons, antagonistas do receptor de H₂ e antiácidos, na farmacocinética de Piqray.

Distribuição

O alpelisibe se liga moderadamente a proteínas com uma fração livre de 10,8% independentemente da concentração. O alpelisibe foi distribuído igualmente entre os glóbulos vermelhos do sangue e o plasma, com

uma razão média sangue-plasma *in vivo* de 1,03. Não houve evidência de distribuição nos glóbulos vermelhos causada por metabólitos. O alpelisibe não penetrou na barreira hematoencefálica em ratos. Como o Piqray é um substrato de transportadores de efluxo humano, não se espera que haja penetração da barreira hematoencefálica em humanos. O volume de distribuição do alpelisibe no estado estacionário (V_{ss}/F) é estimado em 114 litros (CV% entre indivíduos 46%).

Biotransformação

Estudos *in vitro* demonstraram que a formação por hidrólise do metabólito BZG791 por hidrólise química e enzimática de amida foi uma via metabólica importante, seguida de uma contribuição menos significativa da CYP3A4. A hidrólise do alpelisibe ocorreu sistematicamente tanto por decomposição química como por hidrólise enzimática através de enzimas de alta capacidade ubiquamente expressas (esterases, amidases, colina esterase), não limitadas ao fígado. Os metabólitos mediados pela CYP3A4 e as glicuronidas somaram aproximadamente 15% da dose; o BZG791 representou cerca de 40% a 45% da dose. O restante da fração absorvida da dose foi excretada como alpelisibe.

Eliminação

O alpelisibe exibe taxa de eliminação baixa, com 9,21/h (CV% 21%), com base na análise de farmacocinética populacional em condições após refeição. A meia-vida derivada da população, independente de dose e tempo, foi de 8 a 9 horas no estado estacionário com uma dose de 300 mg uma vez ao dia.

Em um estudo de equilíbrio de massa em humanos, após a administração oral, o alpelisibe e seus metabólitos foram excretados nas fezes (81,0%), principalmente através de exportação hepatobiliar e/ou secreção intestinal do alpelisibe, ou metabolizado em BZG791. A excreção na urina é pouco significativa (13,5%), com alpelisibe inalterado (2%). Após uma dose oral única de alpelisibe marcado com [14C], 94,5% da dose radioativa total administrada foi recuperada dentro de 8 dias.

Linearidade/não-linearidade

Verificou-se que a farmacocinética é linear com relação à dose e tempo em condições após refeição entre 30 mg e 450 mg. Após múltiplas doses, a exposição ao alpelisibe (ASC) em estado estacionário é apenas ligeiramente maior do que a exposição com uma dose única, com um acúmulo médio de 1,3 a 1,5 em um regime de dose diária.

Interação metabólica

Com base nos resultados de estudos metabólicos *in vitro* de indução e inibição, o alpelisibe pode induzir à depuração metabólica de medicamentos coadministrados metabolizados por CYP2B6, CYP2C9 e CYP3A e pode inibir a eliminação metabólica de medicamentos coadministrados metabolizados pelo CYP3A4 (inibição dependente do tempo) se concentrações suficientemente altas forem atingidas *in vivo*.

Em um estudo de interação medicamentosa, a coadministração de alpelisibe com everolimo, um substrato sensível de CYP3A4, confirmou a ausência de interações farmacocinéticas clinicamente significativas (aumento na ASC em 11,2%) entre o alpelisibe e substratos do CYP3A4. Não foi observada alteração na exposição ao everolimo com doses de alpelisibe variando de 250 mg a 300 mg, o que também foi confirmado por modelagem PBPK com everolimo e midazolam (aumento \leq 15% na ASC). Devido à indução concorrente e à inibição dependente do tempo pelo alpelisibe, simulações PBPK com substratos de CYP3A4, que também possuem inibição adicional dependente do tempo e potencial de indução da CYP3A4, que afeta o seu próprio metabolismo, preveem alterações na exposição (diminuição ou aumento) inferiores a 2 vezes, dependendo do substrato.

Substratos do CYP2C9

Avaliações *in vitro* indicaram que a atividade farmacológica pode ser reduzida pelos efeitos de indução da CYP2C9 pelo alpelisibe.

Interação baseada em transportador

O alpelisibe demonstrou apenas inibição fraca *in vitro* de transportadores de efluxo expressos ubiquamente (P-gp, BCRP, MRP2, BSEP), transportadores carreadores de solutos na entrada do fígado (OATP1B1, OATP1B3, OCT1) e transportadores carreadores de solutos no rim (OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MATE2K). Como as concentrações sistêmicas de alpelisibe não ligadas no estado estacionário (ou concentrações na entrada do fígado), tanto na dose terapêutica e quanto na dose máxima tolerada, são

significativamente menores do que as constantes de inibição não ligada ou CI_{50} determinadas experimentalmente, a inibição não se traduzirá em relevância clínica. Pode-se excluir um efeito clinicamente relevante sobre os substratos de P-gp.

Fulvestranto

Dados de um estudo clínico em pacientes com câncer de mama não indicaram nenhum efeito do fulvestranto sobre a exposição ao alpelisibe (e vice-versa) após a coadministração desses medicamentos.

Populações especiais

Efeitos da idade, peso e gênero

A análise farmacocinética populacional mostrou que não existem efeitos clinicamente relevantes da idade, do peso corporal ou do gênero sobre a exposição sistêmica do alpelisibe que possam requerer o ajuste de dose de Piqray.

Pacientes pediátricos (abaixo de 18 anos)

A farmacocinética de Piqray em pacientes pediátricos não foi determinada.

Pacientes idosos (65 anos ou mais)

Dos 284 pacientes que receberam Piqray no estudo de fase III (no braço de Piqray mais fulvestranto), 117 pacientes tinham ≥ 65 anos de idade e 34 pacientes tinham ≥ 75 anos de idade. Em pacientes tratados com Piqray em combinação com fulvestranto, houve uma maior incidência de hiperglicemia de Grau 3 e 4 em pacientes com ≥ 65 anos de idade (44%) em comparação com pacientes com < 65 anos de idade (32%). Não foi observada nenhuma diferença de modo geral na segurança e eficácia de Piqray entre esses pacientes e pacientes mais jovens (vide seção 8. Posologia e modo de usar).

Raça/Etnia

Análises farmacocinéticas populacionais e análises farmacocinéticas de um estudo de agente único em pacientes oncológicos japoneses mostraram que não há efeitos clinicamente relevantes da etnia sobre a exposição sistêmica de Piqray.

Os parâmetros farmacocinéticos não compartimentais após doses diárias únicas e múltiplas de Piqray em pacientes japoneses foram bastante semelhantes aos parâmetros relatados na população caucasiana.

Insuficiência renal

Não é necessário nenhum ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada (CL_{Cr} 30 a < 90 mL/min). Pacientes com insuficiência renal severa ($CL_{Cr} < 30$ mL/min) não foram estudados e deve-se ter cautela. Com base em uma análise farmacocinética populacional que incluiu 117 pacientes com função renal normal ($eGFR$ [taxa estimada de filtração glomerular] ≥ 90 mL/min/1,73 m²) / ($CL_{Cr} \geq 90$ mL/min), 108 pacientes com insuficiência renal leve ($eGFR$ 60 a < 90 mL/min/1,73 m²) / (CL_{Cr} 60 a < 90 mL/min) e 45 pacientes com insuficiência renal moderada ($eGFR$ 30 a < 60 mL/min/1,73 m²), a insuficiência renal leve e moderada não teve efeito sobre a exposição ao alpelisibe (vide seção 8. Posologia e modo de usar).

Insuficiência hepática

Não é necessário nenhum ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática leve, moderada ou severa (Child-Pugh A, B e C).

Com base em um estudo farmacocinético em pacientes com insuficiência hepática, a insuficiência hepática moderada e severa teve efeito negligenciável sobre a exposição ao alpelisibe (vide seção 8. Posologia e modo de usar). A exposição média ao alpelisibe aumentou em 1,26 vezes em pacientes com insuficiência hepática severa (IMG[razão média geométrica]: 1,00 para $C_{máx}$; 1,26 para $ASC_{última}/ASC_{inf}$).

Com base em uma análise farmacocinética populacional que incluiu 230 pacientes com função hepática normal, 45 pacientes com insuficiência hepática leve e nenhum paciente com insuficiência hepática moderada, o que corrobora com os achados do estudo específico de insuficiência hepática, a insuficiência hepática leve e moderada não teve efeito sobre a exposição ao alpelisibe (vide seção 8. Posologia e modo de usar).

Dados de segurança pré-clínica

O alpelisibe foi avaliado em estudos de farmacologia de segurança, toxicidade de dose única e doses repetidas, genotoxicidade e fototoxicidade.

Farmacologia de segurança e toxicidade de doses repetidas

A maioria dos efeitos observados do alpelisibe estavam relacionados à atividade farmacológica do alpelisibe como um inibidor específico de p110alfa da via da PI3K, como a influência sobre a homeostase da glicose, resultando em hiperglicemia e risco de aumento da pressão arterial.

A medula óssea e o tecido linfóide, o pâncreas e alguns órgãos reprodutivos em ambos os sexos foram os principais órgãos alvo de efeitos adversos que, em geral, foram reversíveis com a interrupção do tratamento. O alpelisibe não demonstrou nenhum efeito sobre as funções neuronal e pulmonar. Não foi observada evidência de irritação ou corrosão cutânea com alpelisibe.

Farmacologia de segurança cardiovascular

Em um teste *in vitro* de hERG (no qual avalia-se a funcionalidade do canal de hERG (gene humano relacionado ao ether-a-go-go) cardíaco humano expresso de forma heteróloga em células HEK293 *in vitro*), uma CI50 de 9,4 microM (4,2 micrograma/mL) foi encontrada. Não foi observado efeito eletrofisiológico relevante em cães em diversos estudos, com doses únicas de até 180 mg/kg *in vivo*. Um estudo de telemetria *in vivo* em cães revelou pressão arterial elevada, começando com uma exposição menor que a exposição em humanos, na dose máxima recomendada de 300 mg/dia.

Carcinogenicidade e mutagenicidade

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade.

O alpelisibe não foi mutagênico em um teste de mutação reversa de *Salmonella* em cinco cepas, nem aneugênico ou clastogênico em testes *in vitro* de micronúcleos de células humanas e de aberração cromossômica. Além disso, um teste de micronúcleo *in vivo* em reticulócitos de sangue periférico, obtidos na semana 4 de um estudo de 13 semanas de toxicidade de doses repetidas em ratos, com doses de até 20 mg/kg/dia, com níveis de exposição plasmática de cerca de 1,7 vezes a exposição em humanos com a dose máxima recomendada de 300 mg/dia com base na ASC, foi negativo.

Toxicidade reprodutiva

Estudos de desenvolvimento embrionário em ratos e coelhos demonstraram que a administração oral do alpelisibe durante a organogênese induziu à embriotoxicidade, fetotoxicidade e teratogenicidade. Em ratos e coelhos, após a exposição pré-natal ao alpelisibe, foram observadas incidências elevadas de perda pós-implantação e redução do peso fetal, bem como incidências aumentadas de anormalidades fetais, começando em exposições de doses abaixo da exposição em humanos com a dose máxima recomendada de 300 mg.

Em estudos de desenvolvimento embrionário em ratos e coelhos, animais fêmeas grávidas receberam doses orais de alpelisibe de até 30 mg/kg/dia durante o período de organogênese.

Em ratos, a administração oral do alpelisibe foi associada à perda ou estagnação do peso corporal materno, baixa ingestão alimentar e morte embrionária com 30 mg/kg/dia, cerca de 3,2 vezes (com base na ASC) a exposição em humanos na dose máxima recomendada de 300 mg. Baixo ganho de peso corporal materno, incidências aumentadas de ventrículo cerebral aumentado em fetos, peso fetal reduzido, diminuição da ossificação e malformações esqueléticas foram observados com 10 mg/kg/dia, o que é igual a aproximadamente 0,9 vezes abaixo da exposição em humanos com a dose máxima recomendada.

Em coelhos, com doses ≥ 25 mg/kg/dia, observou-se perda de peso corporal materno com redução da ingestão alimentar. Com 15 mg/kg/dia, observou-se uma pequena variação no peso corporal. Com ≥ 15 mg/kg/dia, houve aumento das mortes e malformações embrionárias, em sua maioria relacionadas à cauda e à cabeça, e foram associadas ao aumento dos níveis de glicose sérica nas gestantes. Com 25 mg/kg/dia, observou-se redução do peso fetal médio. A dose de 15 mg/kg/dia em coelhos é equivalente a aproximadamente cerca de 5,5 vezes (com base na ASC) a exposição atingida na dose máxima recomendada em humanos.

Em ratos e coelhos, não foram observados efeitos fetais na dose de 3 mg/kg/dia e esta foi considerada como o nível sem efeitos adversos observáveis (NOAEL) para anormalidades fetais. As exposições maternas sistêmicas (ASC) no NOAEL foram 0,12 (ratos) ou 0,86 (coelhos) vezes a exposição em humanos na dose máxima recomendada de 300 mg.

Infertilidade

Não foi realizado um estudo de fertilidade em ratos. No entanto, em estudos de toxicidade de doses repetidas de até 13 semanas de duração, foram observados efeitos adversos nos órgãos reprodutivos de machos e fêmeas, como atrofia vaginal e variações no ciclo menstrual em ratas (em doses de 6 mg/kg/dia ou acima, uma dose que fornece níveis de exposição plasmática abaixo da exposição em humanos na dose máxima recomendada de 300 mg/dia com base na ASC), ou atrofia de próstata em cães (com 15 mg/kg/dia, em níveis de exposição plasmática 2,8 vezes a exposição em humanos na dose máxima recomendada de 300 mg/dia com base na ASC) (vide seção 5. Advertências e Precauções).

Fototoxicidade

Um teste de fototoxicidade *in vitro* na linhagem celular de fibroblastos de camundongos Balb/c 3T3 não identificou um potencial de fototoxicidade relevante para o alpelisibe.

Estudos em animais jovens

Estudos em animais jovens não estão disponíveis.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hipersensibilidade (incluindo reação anafilática)

Reações de hipersensibilidade severa (incluindo reação anafilática e choque anafilático), manifestadas por sintomas que incluem, mas não limitados a dispneia, rubor, erupção cutânea, febre ou taquicardia, foram relatados em pacientes tratados com Piqray em estudos clínicos. A incidência de reações de hipersensibilidade de Grau 3 e 4 foi 0,7% (vide seção 9. Reações Adversas).

Os pacientes devem ser aconselhados sobre os sinais e sintomas de reações de hipersensibilidade severa. Piqray deve ser descontinuado permanentemente e não deve ser reiniciado em pacientes com reações de hipersensibilidade severa. Tratamento apropriado deve ser imediatamente iniciado.

Reações cutâneas severas

Foram notificadas reações cutâneas graves com Piqray. Em estudo clínico de Fase III, a síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e o eritema multiforme (EM) foram relatados em 1 (0,4%) e 3 (1,1%) pacientes, respectivamente. A reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) foi relatada no cenário pós-comercialização (vide seção 9. Reações Adversas).

O tratamento com Piqray não deve ser iniciado em pacientes com um histórico de reações cutâneas severas.

Os pacientes devem ser aconselhados quanto aos sinais e sintomas das reações cutâneas severas (por exemplo, sinais iniciais de febre, sintomas semelhantes à gripe, lesões nas mucosas ou erupção cutânea progressiva). Se sinais ou sintomas de reações cutâneas severas estiverem presentes, o Piqray deve ser interrompido até que a etiologia da reação tenha sido determinada. Recomenda-se consultar um dermatologista. Se reações cutâneas severas forem confirmadas, Piqray deve ser descontinuado permanentemente. O Piqray não deve ser reiniciado em pacientes que tenham apresentado reações cutâneas severas anteriores. Se reações cutâneas severas não forem confirmadas, pode ser necessário interromper, reduzir a dose ou descontinuar o tratamento com Piqray, conforme descrito na Tabela 5 (vide seção 8. Posologia e modo de usar).

Hiperglicemia

A hiperglicemia foi reportada em 64,8% dos pacientes tratados com Piqray no estudo clínico de fase III. Hiperglicemia de grau 2 (GJ 160-250 mg/dl), 3 (GJ > 250-500 mg/dl) ou 4 (GJ > 500 mg/dl) foi relatada em 15,8%, 33,1% e 3,9% dos pacientes, respectivamente, no estudo clínico de fase III. Os pacientes devem ser aconselhados quanto aos sinais e sintomas de hiperglicemia (por exemplo, sede excessiva, micção mais frequente do que o normal ou maior quantidade de urina do que o normal, apetite aumentado com perda de peso).

No estudo clínico de fase III, com base nos valores basais de GJ e HbA1c, 56% dos pacientes foram considerados pré-diabéticos (GJ > 100-126 mg/dL [5,6 a 6,9 mmol/L] e/ou HbA1c 5,7-6,4%) e 4,2% dos pacientes foram considerados diabéticos (GJ ≥ 126 mg/dl [≥ 7,0 mmol/L] e/ou HbA1c ≥ 6,5%). Não haviam pacientes com diabetes mellitus tipo 1 com base no histórico médico relatado no estudo clínico de fase III. Dentre os pacientes que estavam pré-diabéticos na avaliação inicial, 74,2% apresentaram hiperglicemia (qualquer grau) quando tratados com Piqray. Dentre os pacientes com hiperglicemia de grau ≥ 2 (GJ ≥ 160

mg/dL), o tempo mediano até a primeira ocorrência foi de 15 dias (intervalo: 5 dias a 517 dias) (com base em achados laboratoriais). A duração mediana da hiperglicemia de grau 2 ou maior (com base em achados laboratoriais) foi de 10 dias (IC de 95%: 8 a 13 dias).

No estudo clínico de fase III, em pacientes com hiperglicemia, 163/187 (87,2%) foram tratados com medicamentos antidiabéticos e 142/187 (75,9%) relataram uso de metformina em monoterapia ou em combinação com outros medicamentos antidiabéticos. A dose máxima de metformina recomendada no estudo clínico de fase III foi de 2.000 mg/dia.

Em pacientes com hiperglicemia de, no mínimo, Grau 2, o tempo mediano para a melhora em pelo menos um grau do primeiro evento foi de 8 dias (IC de 95%: 8 a 10 dias). Em todos os pacientes com GJ elevada que continuaram o tratamento com fulvestranto após a descontinuação de Piqray, os níveis de GJ retornaram aos valores basais (normais).

No estudo clínico de fase III, pacientes com histórico de diabetes mellitus intensificaram o uso de medicamentos antidiabéticos durante o tratamento com Piqray, portanto, esses pacientes requerem monitoramento e, possivelmente, intensificação do tratamento antidiabético. Pacientes com baixo controle glicêmico podem apresentar maior risco de desenvolver hiperglicemia severa e complicações associadas.

Com base na gravidade da hiperglicemia, pode ser necessário interromper, reduzir ou descontinuar a dose de Piqray, conforme descrito na Tabela 4 (vide seção 8. Posologia e modo de usar).

Pneumonite

Pneumonite, incluindo casos graves de pneumonite/doença pulmonar intersticial aguda, foram relatados em pacientes tratados com Piqray em estudos clínicos. Deve-se aconselhar os pacientes a comunicar imediatamente o surgimento ou agravamento de quaisquer sintomas respiratórios. Em pacientes que apresentarem surgimento ou agravamento de sintomas respiratórios, ou que tiverem suspeita de pneumonite, o tratamento com Piqray deve ser imediatamente interrompido e o paciente deve ser avaliado quanto à pneumonite. Deve-se considerar um diagnóstico de pneumonite não infecciosa em pacientes que apresentarem sinais e sintomas respiratórios não específicos, tais como hipoxia, tosse, dispneia ou infiltrados intersticiais em exame radiológico e nos quais causas infecciosas, neoplásicas e outras tenham sido descartadas por métodos investigativos apropriados. O Piqray deve ser descontinuado permanentemente em todos os pacientes com pneumonite confirmada.

Diarreia

Diarreia grave, incluindo desidratação e lesão renal aguda, ocorreu em pacientes tratados com Piqray. A maioria dos pacientes (58%) apresentou diarreia durante o tratamento com Piqray. Diarreia de Grau 3 ocorreu em 7% (n=19) dos pacientes. Entre os pacientes com diarreia de Grau 2 ou 3 (n=71), o tempo mediano até o início foi de 46 dias (intervalo de variação: 1 a 442 dias).

Foram necessárias reduções da dose de Piqray em 6% dos pacientes e 2,8% dos pacientes descontinuaram permanentemente Piqray em função da diarreia. Dos 164 pacientes que apresentaram diarreia, o uso de medicamentos antidiarreicos (por exemplo, loperamida) foi necessário para manejar os sintomas em 63% (104/164) desses pacientes.

Com base na gravidade da diarreia, pode ser necessária a interrupção, redução ou descontinuação da dose de Piqray, conforme descrito na Tabela 6 (vide seção 8. Posologia e modo de usar).

Os pacientes devem ser aconselhados a iniciar o tratamento antidiarreico, aumentar os fluidos orais, e informar o seu médico se ocorrer diarreia enquanto estiver tomando Piqray.

Fertilidade, gravidez e lactação

Gravidez

Com base em dados animais e no seu mecanismo de ação, o Piqray pode causar danos fetais quando administrado a gestantes (vide seção 3. Características farmacológicas).

O estado gestacional de mulheres com potencial reprodutivo deve ser verificado antes de iniciar o tratamento com Piqray.

Não existem estudos adequados e bem controlados em gestantes. O Piqray não deve ser usado durante a gravidez, a menos que os benefícios para a mulher superem os riscos para o feto. Se o Piqray for usado durante a gravidez, a paciente deve ser aconselhada quanto ao risco potencial para o feto.

Lactação

Não se sabe se o alpelisibe é excretado no leite humano ou animal após a administração de Piqray. Não existem dados sobre os efeitos do alpelisibe em recém-nascidos/lactentes ou sobre os efeitos do alpelisibe na produção de leite.

Devido ao potencial para causar reações adversas graves em recém-nascidos/lactentes, recomenda-se que as mulheres não amamentem durante o tratamento e por 1 semana após a última dose de Piqray.

Fertilidade

Não há dados sobre os efeitos do alpelisibe sobre a fertilidade. Com base em estudos de toxicidade de doses repetidas em animais, o Piqray pode prejudicar a fertilidade em homens e mulheres com potencial reprodutivo com doses aproximadamente 2,8 vezes a exposição em humanos com a dose máxima recomendada de 300 mg/dia (com base na ASC) (vide seção 3. Características farmacológicas).

Mulheres com potencial reprodutivo devem ser aconselhadas de que estudos em animais e o mecanismo de ação demonstraram que o alpelisibe pode ser prejudicial ao feto em desenvolvimento. Mulheres sexualmente ativas com potencial reprodutivo devem usar contracepção eficaz (métodos que resultem em taxas de gravidez menores que 1%) enquanto estiverem tomando o Piqray e por 1 semana após encerrar o tratamento com Piqray. Não se sabe atualmente se o alpelisibe pode reduzir a eficácia de contraceptivos hormonais de ação sistêmica.

Homens com parceiras grávidas, possivelmente grávidas ou que podem engravidar devem usar preservativos nas relações sexuais enquanto estiverem tomando o Piqray e por 1 semana após interromperem o tratamento com Piqray.

Este medicamento pertence à categoria D de risco à gravidez e **não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O Piqray tem efeito pouco significativo sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas. Os pacientes devem ser aconselhados para serem cautelosos ao dirigir ou operar máquinas no caso de apresentarem fadiga durante o tratamento com Piqray (vide seção 9. Reações Adversas).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interação com outros medicamentos e outras formas de interação

A eliminação do alpelisibe é impulsionada principalmente por hidrólise não hepática (45%) mediada por múltiplas enzimas (esterases, amidases, colinesterase) e excreção por exportação hepatobiliar e secreção intestinal (40%). Demonstrou-se que a contribuição do CYP3A4 para o metabolismo e a eliminação geral do alpelisibe é baixa em humanos ($\leq 15\%$) e, portanto, o Piqray pode ser administrado sem quaisquer ajustes de dose com medicamentos inibidores ou indutores do CYP3A4.

Medicamentos que podem aumentar as concentrações plasmáticas de alpelisibe

Inibidores da BCRP

O alpelisibe é um substrato sensível da BCRP (proteína de resistência ao câncer de mama) *in vitro*, expresso predominantemente no fígado, no intestino e na barreira hematoencefálica. A BCRP está envolvida na exportação hepatobiliar e na secreção intestinal do alpelisibe, portanto, a inibição da BCRP no fígado e no intestino durante a eliminação pode levar a um aumento na exposição sistêmica de Piqray. A coadministração de Piqray com um inibidor da BCRP (por exemplo, eltrombopague, lapatinibe, pantoprazol) pode aumentar a concentração de alpelisibe (vide seção 3. Características farmacológicas), o que pode aumentar o risco de toxicidades.

Deve-se evitar o uso de inibidores da BCRP em pacientes tratados com Piqray. Se não for possível usar medicamentos alternativos, quando Piqray for utilizado em combinação com inibidores da BCRP, deve-se monitorar cuidadosamente as reações adversas aumentadas.

Medicamentos que podem ter a concentração plasmática alterada pelo alpelisibe

Substratos da CYP3A4

Não são necessários ajustes de dose quando o Piqray é coadministrado com substratos da CYP3A4 (por exemplo, everolimo, midazolam).

Recomenda-se cautela quando o Piqray é usado em combinação com substratos da CYP3A4 que também possuem uma inibição adicional dependente do tempo e indução potencial da CYP3A4 que afetam o seu próprio metabolismo (por exemplo, rifampicina, ribociclibe, encorafenibe). As exposições sistêmicas a tais autoinibidores e autoindutores de CYP3A4 podem ser diminuídas e aumentadas, respectivamente, quando o Piqray é coadministrado de acordo com simulações de PBPK (farmacocinética de base fisiológica).

A coadministração de Piqray com um forte indutor da CYP3A4 pode diminuir a concentração de alpelisibe (vide seção 3. Características farmacológicas), o que pode diminuir a atividade de alpelisibe. Deve-se evitar a coadministração de Piqray com fortes indutores de CYP3A4.

Substratos da CYP2C9

Avaliações *in vitro* indicaram que a atividade farmacológica pode ser reduzida pelos efeitos de indução da CYP2C9 pelo alpelisibe. A coadministração de Piqray com substratos da CYP2C9 (por exemplo, varfarina) pode reduzir a concentração plasmática destes medicamentos (vide seção 3. Características farmacológicas). Deve-se monitorar cuidadosamente quando Piqray for utilizado em combinação com substratos da CYP2C9, quando a concentração plasmática de substratos da CYP2C9 pode reduzir a atividade desses medicamentos.

Substratos sensíveis da CYP2B6 com índice terapêutico estreito

Substratos sensíveis da CYP2B6 (por exemplo, bupropiona) ou substratos da CYP2B6 com uma janela terapêutica estreita devem ser usados com cautela em combinação com o Piqray, uma vez que o Piqray pode reduzir a atividade clínica de tais medicamentos. Uma avaliação mecanística estática com substratos sensíveis da CYP2B6, como bupropiona, mostrou que se pode esperar uma redução de até 3 vezes na exposição quando coadministrados com alpelisibe. Com base em avaliação *in vitro*, nenhum estudo clínico foi realizado.

Interações do medicamento com alimentos

O Piqray deve ser tomado imediatamente após as refeições, aproximadamente no mesmo horário todos os dias. Em indivíduos saudáveis, a coadministração do alpelisibe com alimentos resultou em aumento da ASC do alpelisibe em 77% (vide seções 3. Características farmacológicas e 8. Posologia e modo de usar).

Contraceptivos hormonais

Não se sabe atualmente se o alpelisibe pode reduzir a eficácia de contraceptivos hormonais de ação sistêmica.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o medicamento em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Armazenar em sua embalagem original para proteger da umidade.

O prazo de validade a partir da data de fabricação é de 24 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características do medicamento

Piqray® 50 mg – comprimidos revestidos rosa claro, sem sulco, redondo e curvo com bordas chanfradas, com o dizer “L7” gravado em uma face e “NVR” na face oposta.

Piqray® 150 mg – comprimidos revestidos vermelho pálido, sem sulco, ovaloide e curvo com bordas chanfradas, com o dizer “UL7” gravado em uma face e “NVR” na face oposta.

Piqray® 200 mg – comprimidos revestidos vermelho claro, sem sulco, ovaloide e curvo com bordas chanfradas, com o dizer “YL7” gravado em uma face e “NVR” na face oposta.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento com Piqray deve ser iniciado por um médico com experiência no uso de terapias antineoplásicas.

Pacientes com câncer de mama avançado ou metastático RH+ (receptor hormonal), HER2- devem ser

selecionados para tratamento com Piqray com base na presença da mutação de PIK3CA em amostras de tumor ou plasma, usando um teste validado. Se a mutação não for detectada em uma amostra de plasma, deve-se testar o tecido tumoral, se disponível.

Não foi demonstrado benefício do tratamento em pacientes sem a mutação PIK3CA no estudo clínico de fase III (vide seção 1. Resultados de Eficácia).

Posologia

A dose recomendada de Piqray é de 300 mg (2 comprimidos revestidos na concentração de 150 mg), administrada por via oral, uma vez ao dia, como uso contínuo. O Piqray deve ser administrado imediatamente após refeições, aproximadamente no mesmo horário todos os dias (vide seção 3. Características farmacológicas). A dose diária máxima recomendada de Piqray é de 300 mg.

Se uma dose de Piqray for esquecida, ela pode ser administrada imediatamente após a refeição e dentro de 9 horas após o horário em que é normalmente administrada. Após mais de 9 horas, a dose deve ser ignorada naquele dia. No dia seguinte, o Piqray deve ser administrado no horário habitual. Se o paciente vomitar após tomar a dose de Piqray, uma dose adicional não deve ser administrada no mesmo dia e o regime de dose deve ser retomado no dia seguinte no horário habitual.

Quando coadministrado com Piqray, a dose recomendada de fulvestranto é de 500 mg por via intramuscular nos dias 1, 15 e 29, e uma vez por mês a partir de então. Consulte a bula do fulvestranto para informações de prescrição completas.

O tratamento deve continuar enquanto benefício clínico for observado ou até a ocorrência de toxicidade inaceitável. Modificações de dose podem ser necessárias para melhorar a tolerabilidade.

Modificações de dose

A dose diária recomendada de Piqray é de 300 mg. O manejo de reações adversas ao medicamento (RAMs) severas ou intoleráveis pode requerer interrupção temporária da dose, redução da dose e/ou descontinuação do tratamento com Piqray. Se for necessário a redução de dose, as orientações para a redução de dose para RAMs estão listadas na Tabela 3. Recomenda-se fazer no máximo 2 reduções de dose, após as quais o paciente deve descontinuar o tratamento com Piqray. A redução da dose deve se basear na pior toxicidade precedente.

Tabela 3 Orientações para redução da dose recomendada para RAMs por Piqray¹

Nível de dose de Piqray	Dose e regime	Número e concentração dos comprimidos
Dose inicial	300 mg/dia continuamente	2 comprimidos de 150 mg
Primeira redução de dose	250 mg/dia continuamente	1 comprimido de 200 mg e 1 comprimido de 50 mg
Segunda redução de dose	200 mg/dia continuamente	1 comprimido de 200 mg

¹ Somente uma redução de dose é permitida em caso de pancreatite.

As Tabelas 4-6 resumem as recomendações para interrupção, redução ou descontinuação de Piqray no manejo de RAMs específicas. O critério clínico do médico responsável pelo tratamento, incluindo valores laboratoriais de confirmação, se julgar necessário, devem orientar o plano para o manejo de cada paciente, com base em uma avaliação individual do risco/benefício do tratamento com Piqray.

Hiperglicemia

Tabela 4 Modificação de dose e manejo da hiperglicemia¹

Glicemia em jejum (GJ) / Valores de glicose sérica²	Recomendação
GJ > LSN	Deve-se sempre considerar consultar um médico experiente no tratamento de hiperglicemia e é recomendado para pacientes com GJ > 250 mg/dl. Os pacientes devem ser orientados quanto às mudanças no estilo de vida que podem reduzir a hiperglicemia.
Grau 1 GJ > LSN - 160 mg/dl ou > LSN - 8,9 mmol/l	Não é necessário ajuste da dose de Piqray. Iniciar ou intensificar tratamento antidiabético oral ³ .
Grau 2 GJ > 160 a 250 mg/dl ou > 8,9 a 13,9 mmol/l	Não é necessário ajuste da dose de Piqray. Iniciar ou intensificar ainda mais tratamento antidiabético oral ³ . Se a GJ não diminuir para ≤ 160 mg/dl ou 8,9 mmol/l em até 21 dias com tratamento antidiabético oral apropriado ² , reduzir a dose de Piqray em 1 nível de dose e seguir as recomendações específicas para o valor de GJ.
Grau 3 GJ > 250 a 500 mg/dl ou > 13,9 a 27,8 mmol/l	Interromper Piqray. Iniciar ou intensificar tratamento antidiabético oral ³ e considerar medicamentos antidiabéticos adicionais (como insulina ³) por 1 a 2 dias até que a hiperglicemia se resolva. Administrar hidratação intravenosa e considerar tratamento adequado (por exemplo, intervenções para distúrbios de eletrólitos / cetoacidose / hiperosmolar). Se a GJ diminuir para ≤ 160 mg/dl ou 8,9 mmol/l dentro de 3 a 5 dias com tratamento antidiabético apropriado, retomar o Piqray no nível de dose mais baixo. Se a GJ não diminuir para ≤ 160 mg/dl ou 8,9 mmol/l dentro de 3 a 5 dias com o tratamento antidiabético apropriado, recomenda-se consultar um médico especialista no tratamento de hiperglicemia. Se a GJ não diminuir para ≤ 160 mg/dl ou 8,9 mmol/l dentro de 21 dias após tratamento antidiabético adequado ³ , descontinuar permanentemente o tratamento com Piqray.
Grau 4 > 500 mg/dl ou ≥ 27,8 mmol/l	Interromper Piqray. Iniciar ou intensificar tratamento antidiabético adequado ³ (administrar hidratação intravenosa e considerar tratamento adequado [por exemplo, intervenções para distúrbios de eletrólitos / cetoacidose / hiperosmolar]), verificar novamente dentro de 24 horas e conforme clinicamente indicado. Se a GJ diminuir para ≤ 500 mg/dl ou ≤ 27,8 mmol/l, então seguir as recomendações específicas para valores de GJ de Grau 3. Se for confirmado um nível de GJ > 500 mg/dl ou 27,8 mmol/l, descontinuar permanentemente o tratamento com Piqray.
<p>Determinar a GJ e/ou a HbA1c (teste de hemoglobina glicada A1c) antes de iniciar o tratamento com Piqray. Os níveis glicêmicos devem ser corrigidos em pacientes com valores glicêmicos anormais (na faixa de pacientes pré-diabéticos ou diabéticos) antes de iniciar Piqray, e devem ser cuidadosamente monitorados para permitir a detecção e o tratamento precoce de hiperglicemia.</p> <p>Após iniciar o tratamento com Piqray, monitorar a glicose sérica e/ou a GJ pelo menos uma vez por semana nas primeiras 2 semanas e, em seguida, a cada 4 semanas e conforme clinicamente indicado. A HbA1c deve ser monitorada a cada 3 meses conforme clinicamente indicado.</p> <p>Se o paciente apresentar hiperglicemia após iniciar o tratamento com Piqray, monitorar a glicose sérica e/ou a GJ conforme clinicamente indicado e, pelo menos, duas vezes por semana, até que a glicose sérica e/ou GJ diminua para ≤ 160 mg/dl. Durante o tratamento com medicamentos antidiabéticos, continuar monitorando a glicose sérica e/ou a GJ pelo menos uma vez por semana por 8 semanas e, em seguida, a cada 2 semanas e conforme clinicamente indicado.</p>	

¹	Níveis de glicose sérica / GJ refletem o grau de hiperglicemia de acordo com a Versão 4.03 do CTCEA (= Critérios de terminologia comum para eventos adversos).
²	Medicamentos antidiabéticos aplicáveis, tais como metformina e promotores da sensibilidade à insulina (por exemplo, tiazolidinedionas ou inibidores da dipeptidil peptidase-4), devem ser iniciados e suas respectivas bulas devem ser consultadas quanto a dosagem e recomendações de titulação da dose, incluindo diretrizes locais para o tratamento de diabetes. A metformina foi recomendada no estudo clínico de fase III de acordo com as recomendações a seguir: A metformina deve ser iniciada com uma dose de 500 mg uma vez ao dia. Com base na tolerabilidade, a dose de metformina pode ser aumentada para 500 mg duas vezes ao dia, seguido de 500 mg com o café-da-manhã e 1000 mg com o jantar, que pode ainda ser aumentada para 1000 mg duas vezes ao dia, se necessário (vide seção 5. Advertências e Precauções).
³	Conforme recomendado no estudo clínico de fase III, pode-se usar insulina por 1 a 2 dias até a hiperglicemia ser resolvida. No entanto, isso pode não ser necessário na maioria dos casos de hiperglicemia induzida pelo alpelisibe em função da sua meia-vida curta e da expectativa de normalização dos níveis glicêmicos após a interrupção de Piqray.

Erupção cutânea

A administração de anti-histamínicos orais pode ser considerada como medida profilática no momento do início do tratamento com Piqray. Com base na gravidade da erupção cutânea, pode ser necessário interromper, reduzir ou descontinuar a dose de Piqray, conforme descrito na Tabela 5 (vide seção 9. Reações Adversas).

Tabela 5 Modificação de dose e manejo da erupção cutânea

Grau¹	Recomendação²
Todos os graus	Deve-se sempre considerar consultar um dermatologista.
Grau 1 (< 10% da área de superfície corporal [ASC] com toxicidade cutânea ativa)	Não é necessário ajuste da dose de Piqray. Iniciar tratamento com corticosteroide tópico. Considerar adicionar um tratamento com anti-histamínico oral para o manejo dos sintomas.
Grau 2 (10 a 30% da ASC com toxicidade cutânea ativa)	Não é necessário ajuste da dose de Piqray. Iniciar ou intensificar o tratamento com corticosteroide tópico e anti-histamínico oral. Considerar um tratamento com corticosteroide sistêmico de baixa dose.
Grau 3 (por exemplo, erupção cutânea severa que não respondeu ao manejo clínico) (> 30% da ASC com toxicidade cutânea ativa)	Interromper Piqray até que a erupção cutânea seja de Grau ≤ 1. Iniciar ou intensificar o tratamento com corticosteroide tópico/sistêmico e anti-histamínico oral. Quando melhorar para Grau ≤ 1, retomar Piqray no mesmo nível de dose no momento da primeira ocorrência de erupção cutânea e no próximo nível de dose mais baixo se houver uma segunda ocorrência.
Grau 4 (por exemplo, condições cutâneas com bolhas ou esfoliantes severas) (Qualquer % de ASC associada com infecção grave extensa, com indicação de antibiótico intravenoso; com consequências potencialmente fatais)	Descontinuar Piqray permanentemente.
¹	Classificação de acordo com a versão 5.0 dos CTCEA
²	Anti-histamínicos administrados antes do início da erupção cutânea podem diminuir a incidência e gravidade da erupção cutânea com base nos estudos clínicos de fase III.

Diarreia

Tabela 6 Modificação de dose e manejo da diarreia

Grau ¹	Recomendação
Grau 1	Não é necessário ajuste da dose de Piqray. Iniciar a terapia médica adequada e monitorar conforme clinicamente indicado.
Grau 2	Iniciar ou intensificar a terapia médica adequada e monitorar conforme clinicamente indicado. Interromper a dose de Piqray até que haja melhora para Grau < 1, em seguida reiniciar Piqray no mesmo nível de dose.
Grau 3 e 4	Iniciar ou intensificar a terapia médica adequada e monitorar conforme clinicamente indicado. Interromper a dose de Piqray até que haja melhora para Grau ≤ 1, em seguida reiniciar Piqray no próximo nível de dose mais baixo.
¹ Classificação de acordo com a versão 5.0 do CTCEA	

Outras toxicidades

Tabela 7 Modificação de dose e manejo de outras toxicidades (exceto hiperglicemia, erupção cutânea e diarreia)¹

Grau	Recomendação
Grau 1 ou 2	Não é necessário ajuste da dose de Piqray. Iniciar a terapia médica adequada e monitorar conforme clinicamente indicado ^{2,3} .
Grau 3	Interromper a dose de Piqray até que haja melhora para Grau ≤ 1, em seguida reiniciar Piqray no próximo nível de dose mais baixo. ²
Grau 4	Descontinuar Piqray permanentemente. ³
¹ Classificação de acordo com a versão 5.0 dos CTCEA ² Em caso de pancreatite de graus 2 e 3, interromper a dose de Piqray até que haja recuperação para Grau < 2 e reiniciar no próximo nível de dose mais baixo. Apenas uma redução de dose é permitida. Se a toxicidade recorrer, descontinuar permanentemente o tratamento com Piqray. ³ Em caso de diarreia de Grau 2, elevação da bilirrubina total, interromper a dose de Piqray até que haja recuperação para Grau ≤ 1 e reiniciar no mesmo nível de dose se resolvida em ≤ 14 dias ou reiniciar no próximo nível de dose mais baixo se resolvida em > 14 dias.	

Em caso de necessidade de modificação de dose devido a toxicidade e para obter outras informações de segurança relevantes relacionadas ao fulvestranto, consultar a bula de fulvestranto.

Populações especiais

Insuficiência renal

Com base na análise farmacocinética populacional, nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada (CLcr 30 a < 90 mL/min) (vide seção 3. Características farmacológicas). Deve-se ter cautela em pacientes com insuficiência renal severa (CLcr < 30 mL/min), uma vez que não há experiência com Piqray nesta população.

Insuficiência hepática

Com base nos dados de um estudo de insuficiência hepática com participantes não oncológicos com comprometimento da função hepática, não é necessário nenhum ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática leve, moderada ou severa (Child-Pugh A, B ou C, respectivamente) (vide seção 3. Características farmacológicas).

Consultar as informações de prescrição completas do fulvestranto para modificações de dose relacionadas a insuficiência hepática.

População pediátrica

A segurança e a eficácia de Piqray em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

Idosos

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com 65 anos ou mais (vide seção 3. Características farmacológicas).

Modo de administração

Os comprimidos de Piqray devem ser ingeridos inteiros. Os comprimidos não devem ser mastigados, esmagados ou cortados antes de serem ingeridos. Comprimidos quebrados, com fissuras ou que não estejam intactos não devem ser ingeridos.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A avaliação geral da segurança de Piqray é baseada nos dados do estudo clínico de fase III com 572 pacientes (571 mulheres na pós-menopausa e 1 homem), que foram randomizados na proporção de 1:1 para receber Piqray com fulvestranto ou placebo com fulvestranto. Destes, 284 pacientes receberam o Piqray na dose inicial recomendada de 300 mg em combinação com fulvestranto, conforme o regime de dose proposto.

A duração mediana da exposição ao Piqray mais fulvestranto foi de 8,2 meses, com 59,2% dos pacientes expostos por > 6 meses.

Reduções de dose de Piqray decorrentes de eventos adversos (EAs), independentemente da causalidade, ocorreram em 57,7% dos pacientes que receberam Piqray com fulvestranto e em 4,5% dos pacientes que receberam placebo com fulvestranto. Descontinuações permanentes de Piqray e/ou fulvestranto em função de EAs foram relatadas em 25% dos pacientes em comparação com 4,5% com placebo e/ou fulvestranto. Os EAs mais comuns que levaram à descontinuação do tratamento com Piqray e/ou fulvestranto foram hiperglicemia (6,3%), erupção cutânea (3,2%), diarreia (2,8%) e fadiga (2,1%).

Óbitos durante o tratamento, independentemente da causalidade, foram relatados em 7 pacientes (2,5%) tratados com Piqray mais fulvestranto vs. 12 pacientes (4,2%) tratados com placebo mais fulvestranto. Em pacientes tratados com Piqray com fulvestranto, a progressão da doença (5 pacientes, 1,8%) foi a causa mais frequente de óbito. As causas de óbito nos outros dois pacientes foram parada cardiorrespiratória e segunda malignidade primária, sendo que nenhum deles foi considerado relacionado ao tratamento com Piqray.

As RAMs (reações adversas ao medicamento) mais comuns nos pacientes tratados com Piqray mais fulvestranto (com frequência de relato > 20% e para os quais a frequência com Piqray mais fulvestranto excedeu a frequência com placebo mais fulvestranto) foram hiperglicemia, diarreia, erupção cutânea, náusea, fadiga e astenia, diminuição do apetite, estomatite, vômito e perda de peso.

As RAMs de grau 3/4 mais comuns (com frequência de notificação $\geq 2\%$ no braço de Piqray mais fulvestranto e para os quais a frequência com Piqray mais fulvestranto excedeu a frequência com placebo mais fulvestranto) foram hiperglicemia, erupção cutânea e erupção maculopapular, fadiga, diarreia, aumento da lipase, hipertensão, hipocalcemia, anemia, perda de peso, elevação da gamaglutamil transferase, linfopenia, náusea, estomatite, elevação da alanina aminotransferase e inflamação das mucosas.

Resumo tabulado das RAMs dos estudos clínicos

As RAMs do estudo clínico de fase III (Tabela 8) estão listadas por classe de órgãos do sistema MedDRA. Em cada classe de órgãos do sistema, as RAMs são classificadas de acordo com a frequência, com as reações mais frequentes em primeiro lugar. Em cada grupo de frequência, as RAMs são apresentadas em ordem decrescente de gravidade. Além disso, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa ao medicamento baseia-se na seguinte convenção (CIOMS III): muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raro ($< 1/10.000$).

Tabela 8 RAMs observadas no estudo clínico de fase III

Reação adversa ao medicamento	Qualquer grau (%)		Grau 3/4 (%)
Infecções e infestações			
Infecção do trato urinário ¹	Muito comum	29 (10,2)	2 (0,7)
Distúrbios do sangue e do sistema linfático			
Anemia	Muito comum	29 (10,2)	11 (3,9)
Linfopenia	Comum	14 (4,9)	7 (2,5)
Trombocitopenia	Comum	6 (2,1)	2 (0,7)
Distúrbios do sistema imunológico			
Hipersensibilidade ²	Comum	10 (3,5)	2 (0,7)
Distúrbios metabólicos e nutricionais			
Hiperglicemia	Muito comum	184 (64,8)	105 (37,0)
Diminuição do apetite	Muito comum	101 (35,6)	2 (0,7)
Hipocalemia	Comum	28 (9,9)	12 (4,2)
Hipocalcemia	Comum	12 (4,2)	3 (1,1)
Desidratação	Comum	10 (3,5)	1 (0,4)
Cetoacidose ³	Incomum	2 (0,7)	2 (0,7)
Distúrbios psiquiátricos			
Insônia	Comum	21 (7,4)	0
Distúrbios do sistema nervoso			
Dor de cabeça (cefaleia)	Muito comum	51 (18,0)	2 (0,7)
Disgeusia ⁴	Muito comum	51 (18,0)	1 (0,4)
Distúrbios oftalmológicos			
Visão embaçada	Comum	14 (4,9)	1 (0,4)
Olhos ressecados	Comum	10 (3,5)	0
Distúrbios vasculares			
Hipertensão	Comum	24 (8,5)	13 (4,6)
Linfedema	Comum	15 (5,3)	0
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais			
Pneumonite ⁵	Comum	5 (1,8)	1 (0,4)
Distúrbios gastrointestinais			
Diarreia	Muito comum	164 (57,7)	19 (6,7)
Náusea	Muito comum	127 (44,7)	7 (2,5)
Estomatite ⁶	Muito comum	85 (29,9)	7 (2,5)
Vômito	Muito comum	77 (27,1)	2 (0,7)
Dor abdominal	Muito comum	47 (16,5)	4 (1,4)
Dispepsia	Muito comum	32 (11,3)	0
Dor de dente	Comum	12 (4,2)	1 (0,4)
Gengivite	Comum	10 (3,5)	1 (0,4)
Queilite	Comum	8 (2,8)	0
Dor gengival	Comum	8 (2,8)	0
Pancreatite	Incomum	1 (0,4)	1 (0,4)
Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo			
Erupção cutânea ⁷	Muito comum	147 (51,8)	56 (19,7)
Alopécia	Muito comum	56 (19,7)	0
Prurido	Muito comum	52 (18,3)	2 (0,7)
Pele seca ⁸	Muito comum	51 (18,0)	1 (0,4)
Eritema ⁹	Comum	17 (6,0)	2 (0,7)
Dermatite ¹⁰	Comum	10 (3,5)	2 (0,7)
Síndrome da eritrodisestesia palmoplantar	Comum	5 (1,8)	0
Eritema multiforme	Comum	3 (1,1)	2 (0,7)
Síndrome de Stevens-Johnson	Incomum	1 (0,4)	1 (0,4)
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo			
Espasmos musculares	Comum	19 (6,7)	0
Mialgia	Comum	19 (6,7)	1 (0,4)
Osteonecrose mandibular	Comum	12 (4,2)	4 (1,4)

Distúrbios renais e urinários			
Lesão renal aguda	Comum	15 (5,3)	5 (1,8)
Distúrbios gerais e problemas no local de administração			
Fadiga ¹¹	Muito comum	120 (42,3)	15 (5,3)
Inflamação das mucosas (mucosite)	Muito comum	54 (19,0)	6 (2,1)
Edema periférico	Muito comum	43 (15,1)	0
Pirexia	Muito comum	41 (14,4)	2 (0,7)
Ressecamento da mucosa ¹²	Muito comum	33 (11,6)	1 (0,4)
Edema ¹³	Comum	17 (6,0)	0
Investigações			
Diminuição de peso	Muito comum	76 (26,8)	11 (3,9)
Aumento da creatinina sérica	Muito comum	29 (10,2)	5 (1,8)
Aumento da gama-glutamyltransferase	Comum	27 (9,5)	11 (3,9)
Aumento da alanina aminotransferase	Comum	23 (8,1)	7 (2,5)
Aumento da lipase	Comum	18 (6,3)	14 (4,9)
Aumento da hemoglobina glicosilada	Comum	9 (3,2)	0
¹	Infecção do trato urinário: inclui também um único caso de urosepse		
²	Hipersensibilidade: também inclui dermatite alérgica		
³	Cetoacidose: também inclui cetoacidose diabética		
⁴	Disgeusia: também inclui ageusia, hipogeusia		
⁵	Pneumonite: também inclui doença pulmonar intersticial		
⁶	Estomatite: também inclui úlcera aftosa e ulcerações bucais		
⁷	Erupção cutânea: também inclui erupção maculopapular, erupção macular, erupção generalizada, erupção papular, erupção pruriginosa		
⁸	Pele seca: também inclui fissuras cutâneas, xerose, xeroderma		
⁹	Eritema: inclui também eritema generalizado		
¹⁰	Dermatite: também inclui dermatite acneiforme		
¹¹	Fadiga: também inclui astenia		
¹²	Ressecamento das mucosas: inclui também xerostomia e ressecamento vulvovaginal		
¹³	Edema: também inclui inchaço facial, edema facial, edema nas pálpebras		

Descrição das reações adversas ao medicamento selecionadas e recomendações de tratamento, quando aplicável

Hiperglicemia

No estudo clínico de fase III, hiperglicemia (GJ > 160 mg/dl) foi relatada em 184 (64,8%) pacientes. Um evento de hiperglicemia resolvido para grau ≤1 (GJ < 160 mg/dl) em 166 (88,8%) dos 187 pacientes. Interrupções e ajustes de dose decorrentes de eventos hiperglicêmicos foram relatados em 26,8% e 28,9% dos pacientes, respectivamente no braço de Piqray mais fulvestranto. Eventos hiperglicêmicos levando à descontinuação de Piqray e/ou do fulvestranto foram relatados em 19 (6,7%) pacientes.

Erupção cutânea

No estado clínico de fase III, eventos de erupção cutânea (incluindo erupção maculopapular, erupção macular, erupção generalizada, erupção papular, erupção pruriginosa, dermatite e dermatite acneiforme) foram relatados em 153 (53,9%) pacientes. A erupção cutânea pode ser acompanhada de prurido e ressecamento da pele em alguns casos. A erupção cutânea foi predominantemente leve ou moderada (grau 1 ou 2) e respondeu ao tratamento. Eventos de erupção cutânea de grau máximo 2 e 3 foram relatados em 13,7% e 20,1% dos pacientes, respectivamente. Não houve casos de erupção cutânea de grau 4 relatados. Dentre os pacientes com erupção cutânea de grau 2 ou 3, o tempo mediano até o primeiro surgimento de erupção cutânea de grau 2 ou 3 foi de 12 dias (intervalo: 2 a 220 dias). Interrupções e ajustes de dose decorrentes de erupções cutâneas foram relatados em 21,8% e 9,2% dos pacientes, respectivamente, no braço de Piqray mais fulvestranto.

O tratamento com corticosteroides tópicos deve ser iniciado aos primeiros sinais de erupção cutânea e deve-se considerar o uso de corticosteroides orais em casos de erupções cutâneas moderadas a severas. Além disso, recomenda-se o uso de anti-histamínicos para o manejo dos sintomas da erupção cutânea. No estudo de fase III, dentre os pacientes que desenvolveram uma erupção cutânea, 73,9% (113/153) relataram uso de pelo menos um corticosteroide tópico e 67,3% (106/153) usaram pelo menos um anti-histamínico oral. Corticosteroides sistêmicos foram administrados para eventos de erupção cutânea em 23% (66/284) dos

pacientes. Dos pacientes que receberam corticosteroides sistêmicos, 55% (36/66) receberam corticosteroides orais para erupção cutânea. Pelo menos um evento de erupção cutânea se resolveu na maioria dos pacientes (92%, 141/153). A descontinuação do tratamento com Piqray e/ou fulvestranto em decorrência de eventos de erupção cutânea ocorreu em 12 pacientes (4,2%).

Um subgrupo de 86 pacientes recebeu tratamento contra a erupção cutânea, incluindo anti-histamínicos, antes do surgimento da erupção cutânea. Nesses pacientes, a erupção cutânea foi relatada com menos frequência que na população geral para todos os graus de erupção cutânea (26,7% vs. 53,9%), erupção cutânea de grau 3 (11,6% vs. 20,1%) e erupção cutânea que levou à descontinuação permanente de Piqray (3,5% vs. 4,2%). Portanto, a administração de anti-histamínicos pode ser considerada como medida profilática, no momento do início do tratamento com Piqray. Com base na gravidade da erupção cutânea, pode ser necessário interromper, reduzir ou descontinuar a dose de Piqray, conforme descrito na Tabela 5 (vide seção 8. Posologia e modo de usar).

Toxicidade gastrointestinal (náusea, diarreia, vômito)

No estudo de fase III, diarreia, náusea e vômito foram relatados em 57,7%, 44,7% e 27,1% dos pacientes, respectivamente, (ver a Tabela 8), e levaram à descontinuação de Piqray e/ou do fulvestranto em 8 (2,8%), 5 (1,8%) e 3 (1,1%) dos pacientes, respectivamente.

Eventos de diarreia de grau máximo 2 e 3 foram relatados em 18,3% e 6,7% dos pacientes, respectivamente. Não foram relatados casos de diarreia de grau 4 no estudo clínico de fase III. Dentre os pacientes com diarreia de grau ≥ 2 , o tempo mediano até o surgimento de diarreia de grau ≥ 2 foi de 46 dias (intervalo: 1 a 442 dias).

Diarreia severa e consequências clínicas, como desidratação e lesão renal aguda, foram relatadas durante o tratamento com Piqray e se resolveram com intervenção apropriada (ver a Tabela 8). Os pacientes devem ser tratados de acordo com o padrão de tratamento clínico local, incluindo monitoramento de eletrólitos, administração de antieméticos e medicamentos antidiarreicos e/ou reposição de líquidos e suplementos de eletrólitos, conforme clinicamente indicado. No estudo clínico de fase III, antieméticos (por exemplo, ondansetrona) e medicamentos antidiarreicos (por exemplo, loperamida) foram usados em 27/149 (18,1%) e 104/164 (63,4%) pacientes para o manejo dos sintomas.

Osteonecrose da mandíbula (ONM)

No estudo clínico de fase III, foi relatada ONM em 4,2% dos pacientes (12/284) no braço de Piqray mais fulvestranto em comparação com 1,4% dos pacientes (4/287) no braço do placebo mais fulvestranto. Todos os pacientes que apresentaram ONM também haviam sido expostos a bisfosfonatos previamente ou ou concomitantes (por exemplo, ácido zoledrônico). Portanto, em pacientes que receberam Piqray e bisfosfonatos, um risco aumentado de desenvolvimento de ONM não pode ser excluído.

Anormalidades laboratoriais

Em pacientes tratados com alpelisibe mais fulvestranto no estudo clínico de fase III, as proporções de pacientes que apresentaram anormalidades laboratoriais séricas (para as quais a frequência com Piqray mais fulvestranto excedeu à frequência com placebo mais fulvestranto em $> 5\%$) foram as seguintes: 78,5% para glicemia aumentada, 66,9% para creatinina aumentada, 52,1% para gamaglutamil transferase aumentada, 51,8% para redução dos linfócitos, 43,7% para alanina aminotransferase aumentada, 41,5% para redução da hemoglobina, 41,9% para lipase aumentada, 26,8% para redução do cálcio corrigido, 25,7% para redução da glicose, 21,1% para aumento do tempo de tromboplastina parcial ativada, 13,7% para redução do potássio, 13,7% para redução da contagem de plaquetas, 13,7% para redução da albumina e 10,9% para redução do magnésio.

Reações adversas a medicamentos de relatos espontâneos e casos da literatura (frequência desconhecida)

As seguintes reações adversas a medicamentos foram derivadas da experiência pós-comercialização com Piqray por meio de relatos de casos espontâneos e de literatura. Como essas reações são relatadas voluntariamente em uma população de tamanho incerto, não é possível estimar com segurança sua frequência, que é, portanto, categorizada como desconhecida.

Tabela 9 Reações adversas a medicamentos de relatos espontâneos e literatura (frequência desconhecida)

Distúrbios do tecidos cutâneo e subcutâneo
Reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS)

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos – VigiMed, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Há experiência limitada com superdosagem com Piqray em estudos clínicos. Nos estudos clínicos, o Piqray foi administrado em doses de até 450 mg uma vez ao dia.

Em casos de relatos de superdosagem acidental com Piqray nos estudos clínicos, os eventos adversos associados à superdosagem foram consistentes com o perfil de segurança conhecido de Piqray e incluíram hiperglicemia, náusea, astenia e erupção cutânea.

Medidas sintomáticas gerais e de suporte devem ser iniciadas em todos os casos de superdosagem, conforme o caso. Não há antídoto conhecido para o Piqray.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS - 1.0068. 1165

Farm. Resp.: Flávia Regina Pegorer - CRF-SP 18.150.

Importado por:

Novartis Biociências S.A.
Av. Prof. Vicente Rao, 90 - São Paulo - SP
CNPJ: 56.994.502/0001-30
Indústria Brasileira

Fabricado por:

Novartis Pharma Stein AG, Stein - Suíça

Embalado por:

Lek Pharmaceuticals d.d., Ljubljana – Eslovênia

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



SmPC 11.12.2018
CDS 13.01.20
2019-PSB/GLC-1086-s
VPS3

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
27/03/2020	0924575208	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	27/03/2019	0272758/19-7	11306 - MEDICAMENTO NOVO - Registro de Medicamento Novo	09/09/2019	- NA	VP1	- 150 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 56
							- NA	VPS1	- 200 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 28 - 200 MG + 50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 56
03/04/2020	1009226209	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	27/03/2019	0272758/19-7	11306 - MEDICAMENTO NOVO - Registro de Medicamento Novo	09/09/2019	- Apresentações	VP2	- 150 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 28 - 150 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 56 - 200 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 28
							- Apresentações	VPS2	- 200 MG + 50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 28 - 200 MG + 50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 56
09/04/2020	NA	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	09/04/2020	NA	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	09/04/2020	- O que devo saber antes de usar este medicamento - Quais os males que este medicamento pode me causar	VP3	- 150 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 28 - 150 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 56
							- Resultados de Eficácia - Características Farmacológicas - Advertências e Precauções - Interações medicamentosas - Posologia e modo de usar - Reações Adversas	VPS3	- 200 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 28 - 200 MG + 50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 28 - 200 MG + 50 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 56

Piqray (alpelisibe) - Comprimidos revestidos 150 mg ou 200 mg ou 200 + 50 mg