

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 51,9% progrediram após tratamento adjuvante. 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*), 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 uma mutação PIK3CA. O desfecho secundário principal foi a sobrevida global (SG) para pacientes com uma mutação PIK3CA.

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

Análise primária

O estudo atingiu seu objetivo primário na análise final da SLP (data de corte dos dados 12-Jun-2018) demonstrando uma melhora estatisticamente significativa na SLP por avaliação do investigador na coorte com PIK3CA mutante para 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% a favor do tratamento com Piqray mais fulvestranto. A mediana de SLP foi prolongada por 5,3 meses, de 5,7 meses (IC 95%: 3,7, 7,4) no braço com placebo mais fulvestranto a 11 meses (IC 95%: 7,5, 14,5) no braço Piqray mais fulvestranto.

Os resultados primários de SLP 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).

Os resultados de SLP são resumidos na Tabela 1, Figuras 1 e 2.

Tabela 1. Estudo C2301 - Análise de eficácia primária - Resumo dos resultados 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 a 14,5)	5,7 (3,7 a 7,4)	0,65 (0,50 a 0,85)	0,00065
Comitê de revisão independente em caráter cego*				
Coorte com PIK3CA mutante (N = 173)	11,1 7,3 a 16,8	3,7 2,1 a 5,6	0,48 (0,32 a 0,71)	N/A
Data de corte dos dados: 12JUN2018				
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.				
* Abordagem de auditoria baseada em amostra de 50% dos pacientes randomizados.				

Figura 1. Estudo C2301 - Análise de eficácia primária - Gráfico de Kaplan-Meier de SLP segundo a avaliação do investigador (coorte com PIK3CA mutante). Data de corte dos dados: 12-Jun-2018.

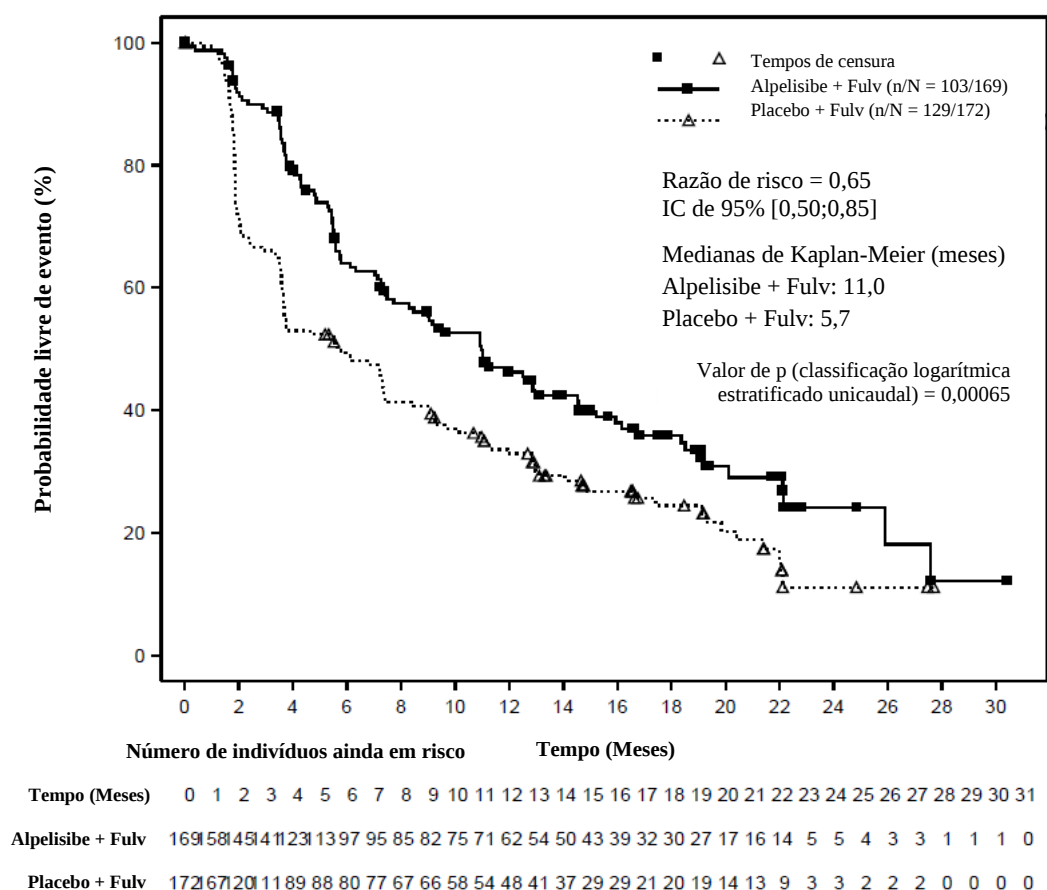
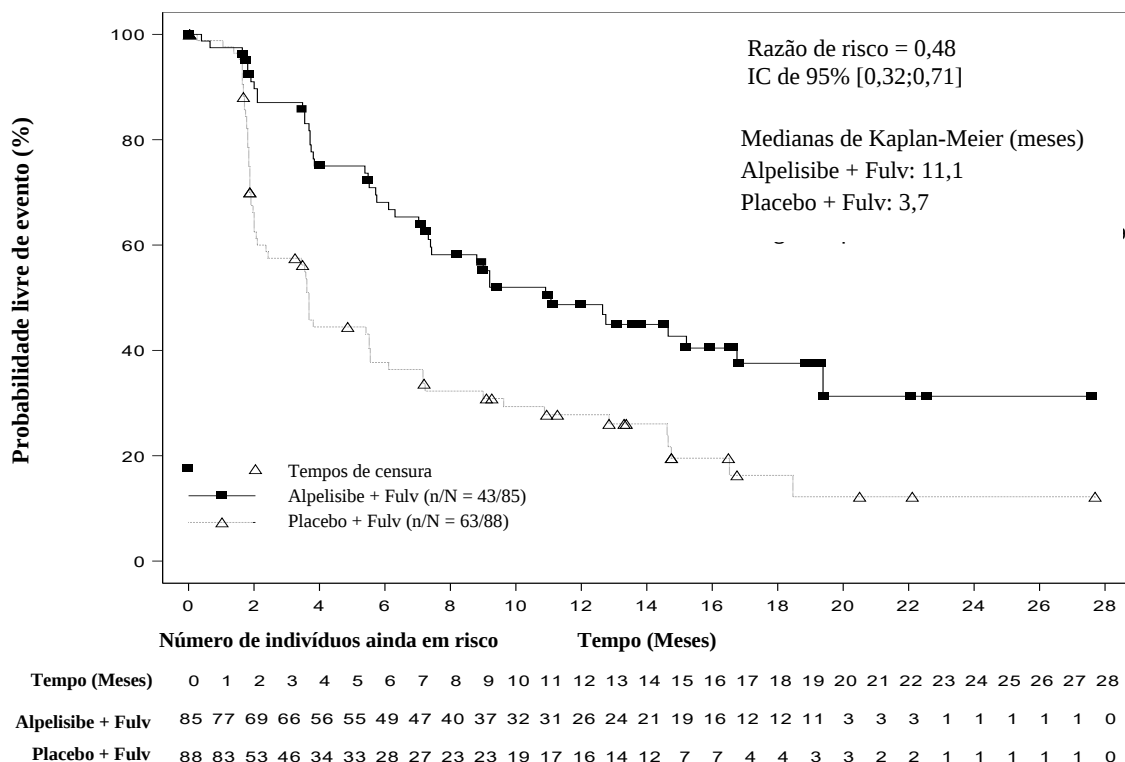


Figura 2. Estudo C2301 - Gráfico de Kaplan-Meier de SLP segundo a avaliação do CRIC (coorte de PIK3CA mutante). Data de corte dos dados: 12-Jun-2018.



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 nos principais subgrupos demográficos e prognósticos, independente de tratamento anterior com inibidor de CDK4/6 e presença ou ausência de metástases pulmonares/hepáticas.

Embora o número de pacientes seja limitado para a análise do subgrupo de tratamento anterior com inibidor de CDK4/6, a RR (IC de 95%) para SLP 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).

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. Vide detalhes apresentados na Tabela 2.

Tabela 2. Estudo C2301 – Taxa de resposta objetiva e taxa de benefício clínico com base na avaliação do investigador (coorte de PIK3CA mutante). Data de corte dos dados: 12-Jun-2018.

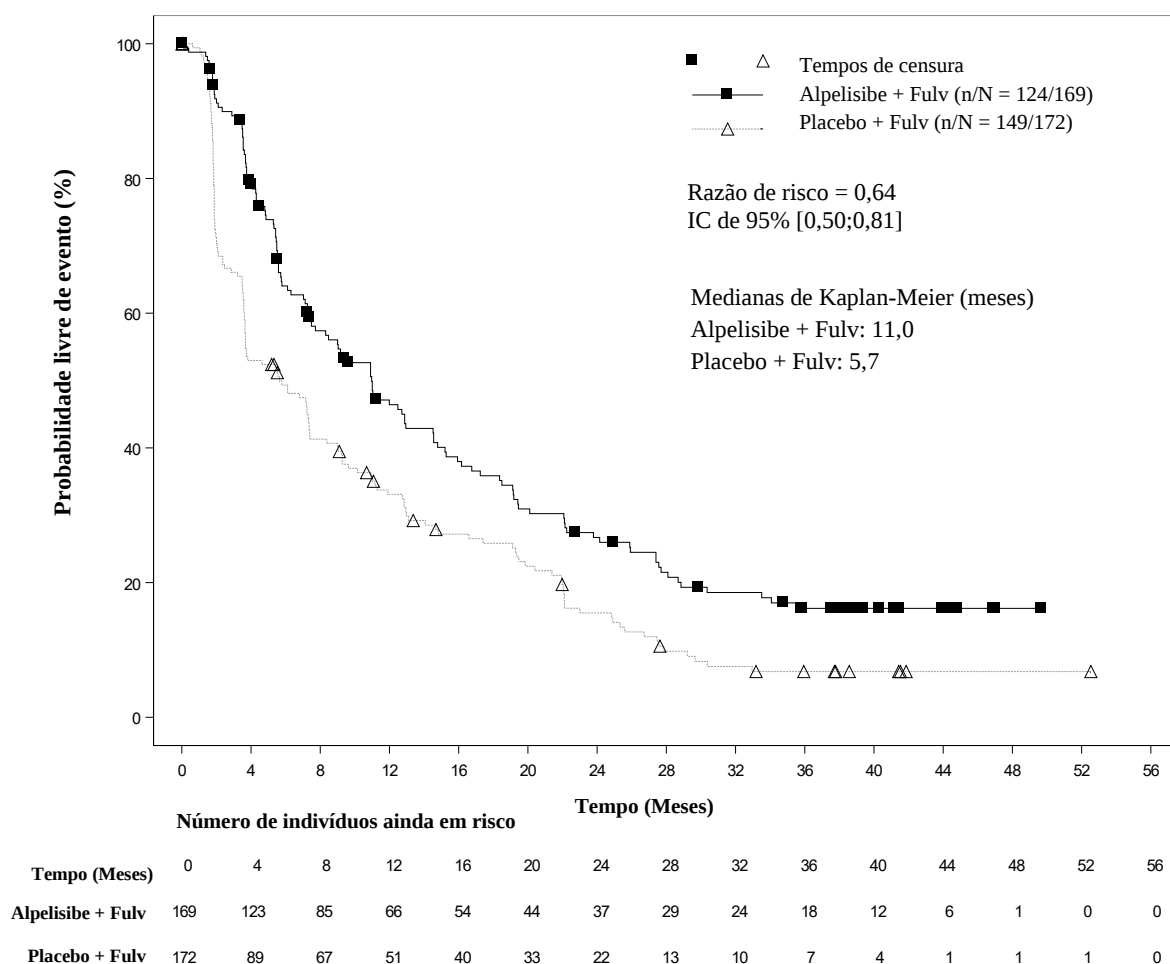
Análise	Piqray + fulvestranto (% IC de 95%)	Placebo + fulvestranto (% IC de 95%)	Valor de p ^c
Conjunto completo de análise	N = 169	N = 172	
Taxa de resposta objetiva ^a	26,6 (20,1 a 34,0)	12,8 (8,2 a 18,7)	0,0006
Taxa de benefício clínico ^b	61,5 (53,8 a 68,9)	45,3 (37,8 a 53,1)	0,002
Pacientes com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

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 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire Core 30), 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; IC de 95%: 0,72, 1,48).

Análise final da SG

A análise final da SG foi conduzida usando uma data de corte dos dados de 23-Abr-2020 e a SLP foi executada novamente usando esse corte de dados. Com uma duração mediana desde a randomização até o corte de dados de aproximadamente 42 meses, o benefício de SLP foi sustentado e consistente com os resultados da análise de SLP final. Houve uma redução do risco estimado de 36% de progressão ou morte em favor do tratamento com Piqray mais fulvestranto (RR = 0,64; IC de 95%: 0,50, 0,81). Vide detalhes apresentados na Figura 3.

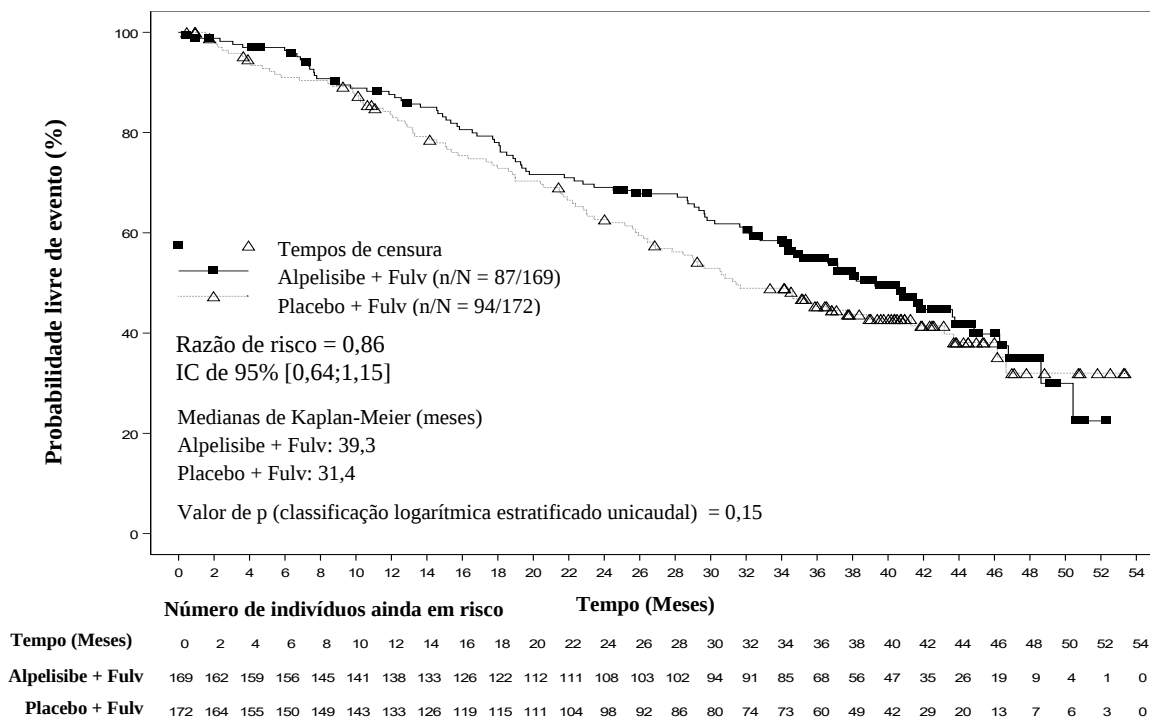
Figura 3. Estudo C2301 - Gráfico de Kaplan-Meier de SLP segundo a avaliação do investigador (coorte de PIK3CA mutante): atualização descritiva com data de corte dos dados de 23-Abr-2020.



Na análise final de SG, o estudo não atingiu seu objetivo secundário principal. Na data de corte dos dados de 23-Abr-2020, um total de 87 (51,5%) mortes foram relatadas no braço com Piqray mais fulvestranto e 94 (54,7%) no braço com placebo mais fulvestranto. A RR foi de 0,86 (IC de 95%: 0,64, 1,15; $p = 0,15$, unilateral) e o limite de eficácia de O'Brien-Fleming pré-especificado de $p \leq 0,0161$ não foi cruzado. A SG mediana foi prolongada por 7,9 meses clinicamente relevantes, de 31,4 meses (IC de 95%: 26,8, 41,3) no braço com

placebo mais fulvestranto a 39,3 meses (IC de 95%: 34,1, 44,9) no braço Piqray mais fulvestranto. Vide detalhes apresentados na Figura 4.

Figura 4. Estudo C2301 - Análise secundária principal - Gráfico de Kaplan-Meier de SG (coorte de PIK3CA mutante) com data de corte de 23-Abr-2020.



As análises de subgrupos de SG por fatores de estratificação de randomização demonstraram um efeito de tratamento homogêneo e geralmente consistente por avaliação do investigador. Embora limitado no número de pacientes, para a análise do subgrupo de tratamento anterior com inibidor de CDK4/6, a SG mediana no braço com Piqray mais fulvestranto foi de 29,8 meses (IC de 95%: 6,7, 38,2) em comparação com 12,9 meses (IC de 95%: 2,5, 34,6) no braço de placebo mais fulvestranto. No subgrupo de pacientes com presença de metástases pulmonares/hepáticas, a SG mediana no braço de Piqray mais fulvestranto foi de 37,2 meses (IC de 95%: 28,7, 43,6) em comparação com 22,8 meses (IC de 95%: 19, 26,8) no braço de placebo mais fulvestranto.

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 pacientes 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).

BYLieve

Piqray foi avaliado em um estudo de Fase II, multicêntrico, aberto, de três coortes, não comparativo de Piqray mais terapia endócrina em pacientes (mulheres e homens na pré e pós-menopausa), 18 anos ou mais, com câncer de mama avançado, RH-positivo, HER2-negativo (locorregionalmente recorrente ou metastático), não passível de terapia curativa contendo mutação(ões) PIK3CA no tecido tumoral, cuja doença progrediu durante ou após tratamentos anteriores.

Um total de 380 pacientes com câncer de mama avançado RH-positivo, HER2-negativo abrigando uma mutação PIK3CA no tecido tumoral foram inscritos.

Os pacientes foram designados para as 3 coortes (A, B e C) com base na terapia prévia mais recente. A Coorte A, alinhada com a indicação aprovada, incluiu pacientes cujo último tratamento prévio foi um inibidor de CDK4/6 mais qualquer inibidor de aromatase. Os pacientes da Coorte A foram tratados com alpelisibe 300 mg mais fulvestranto 500 mg até a progressão da doença, toxicidade intolerável ou até 18 meses após o

primeiro tratamento do último indivíduo. O cruzamento de tratamento entre coortes não foi permitido neste estudo.

O objetivo principal do estudo foi avaliar a proporção de pacientes que estavam vivos sem progressão da doença em 6 meses com base na avaliação do investigador local por RECIST v1.1 separadamente nas coortes A e C e coorte B entre os pacientes com câncer de mama avançado RH-positivo, HER2-negativo com uma mutação PIK3CA que progrediu durante ou após tratamentos anteriores.

A análise do desfecho primário deveria ser realizada para cada coorte 6 meses após o último paciente ter iniciado o tratamento ou interrompido precocemente.

Os resultados estão disponíveis para a coorte A. 63/121 pacientes (52,1%, IC de 95%: 42,8, 61,2) estavam vivos sem progressão da doença aos 6 meses. O estudo atingiu o objetivo primário para a coorte A (limite inferior do IC de 95% foi > 30%).

Um dos desfechos secundários foi a sobrevida livre de progressão (SLP).

Com base na avaliação do investigador, 72 eventos de SLP foram observados e a mediana de SLP foi de 7,3 meses (IC de 95%: 5,6, 8,3).

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.

[Clinical Study Report CBYL719X2402] BYLieve: A phase II, multicenter, open-label, three-cohort, non-comparative study to assess the efficacy and safety of alpelisib plus fulvestrant or letrozole in patients with PIK3CA mutant, hormone receptor (HR) positive, HER2-negative advanced breast cancer (aBC), who have progressed on or after prior treatments. Novartis. Oct-2020.

[Clinical Overview] BYL719 - 2.5 Clinical Overview. Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS) / Product Information. Novartis. May-2021.

[Clinical Overview] BYL719 - 2.5 Clinical Overview Clinical study update: BYLieve (alpelisib in combination with endocrine therapy, CBYL719X2402). Novartis. Aug-2022.

[Clinical Study Report CBYL719X2402] BYLieve Corrigendum: A phase II, multicenter, open-label, three cohort, non-comparative study to assess the efficacy and safety of alpelisib plus fulvestrant or letrozole in patients with PIK3CA mutant, hormone receptor (HR) positive, HER2-negative advanced breast cancer (aBC), who have progressed on or after prior treatment. Novartis. Mar-2022.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, outros agentes antineoplásicos. Código ATC: L01EM03.

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 α 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 (CI₅₀=4,6 nmol/L) e suas duas mutações somáticas mais comuns (H1047R, E545K) (CI₅₀ aprox. 4 nmol/L) de maneira mais potente do que as isoformas PI3Kdelta (CI₅₀=290 nmol/L) e PI3Kgamma (CI₅₀=250 nmol/L) e demonstrou atividade significativamente reduzida contra PI3Kbeta (CI₅₀=1156 nmol/L).

A potência e seletividade do alpelisibe foram confirmadas à nível celular em linhagens celulares tumorais mecanísticas 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 ácido

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 alpelisibe 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 49%).

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 hidroxilação mediada pela 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 dose, que foi encontrada como alpelisibe inalterada na urina e fezes, foi excretado como alpelisibe ou não absorvido.

Eliminação

O alpelisibe exibe taxa de eliminação baixa, com 9,2l/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 encontrados principalmente nas fezes (81,0%) como alpelisibe ou metabolizado como BZG791. A excreção na urina é pouco significativa (13,5%), com 2% de alpelisibe inalterado. 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 (diminuição 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 ≤ 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.

Em um estudo de interação medicamentosa, a coadministração de alpelisibe com rifampicina, um indutor forte da CYP3A4, confirmou que há uma interação farmacocinética clinicamente significativa entre o alpelisibe e indutores fortes da CYP3A4, levando a uma diminuição da ASC em 57% e 74% para uma dose única de 300 mg e dose repetida de 300 mg de alpelisibe, respectivamente (vide seção 6. Interações medicamentosas).

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 CI50 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 (CLcr 30 a < 90 mL/min). Pacientes com insuficiência renal grave (CLcr < 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) / (CLcr ≥ 90 mL/min), 108 pacientes com insuficiência renal leve (eGFR 60 a < 90 mL/min/1,73 m²) / (CLcr 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 grave (Child-Pugh A, B e C).

Com base em um estudo farmacocinético em pacientes com insuficiência hepática, a insuficiência hepática moderada e grave 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 grave (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 p110 α 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. Em estudos exploratórios com ratos foi encontrada evidência de alterações inflamatórias da pele. Não foi observada evidência de 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 microgramas/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

O alpelisibe não foi cancerígeno em um estudo de carcinogenicidade de 2 anos realizado em ratos.

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.

Fertilidade e Toxicidade reprodutiva

Estudos de desenvolvimento embriofetal 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 embriofetal 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 aumento da incidência de 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 embriofetais, 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.

Em estudos de toxicidade de doses repetidas de até 13 semanas de duração, foram observados efeitos adversos nos órgãos reprodutivos de fêmeas e machos, 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). No geral, os efeitos observados foram reversíveis após a descontinuação do tratamento.

Em dois estudos de fertilidade, onde ratos machos foram tratados por 12 a 14 semanas (acasalados com fêmeas não tratadas) e fêmeas por cerca de 5 semanas (acasalados com machos não tratados), foram observados efeitos semelhantes na fertilidade. Em mulheres com doses de 20 mg/kg/dia (aproximadamente 2,0 vezes a exposição estimada (baseado na ASC) em humanos na dose recomendada de 300 mg), o aumento das perdas pré e pós-implantação levou a um número reduzido de locais de implantação e embriões vivos. O NOAEL (nível de efeito adverso não observado) para a fertilidade feminina foi determinado em 10 mg/kg/dia (em níveis de exposição (baseado na ASC) iguais ou abaixo da dose humana recomendada de 300 mg). Nos homens, em doses ≥ 10 mg/kg/dia, os pesos das glândulas acessórias (vesículas seminais, próstata) foram reduzidos e correlacionados microscopicamente com atrofia e/ou secreção reduzida na próstata e vesículas seminais, respectivamente. Os parâmetros de fertilidade masculina não foram afetados com doses até 20 mg/kg/dia. Os desfechos toxicocinéticos não foram incluídos em nenhum dos dois estudos de fertilidade, uma vez que os parâmetros toxicocinéticos do alpelisibe em ratos foram suficientemente estabelecidos anteriormente.

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 grave (incluindo reação anafilática e choque anafilático), manifestadas por sintomas que incluem, mas não limitados a dispnéia, 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 grave. Angioedema tem sido relatado no cenário pós-comercialização em pacientes tratados com Piqray (vide seção 9. Reações Adversas). Piqray deve ser descontinuado permanentemente e não deve ser reiniciado em pacientes com reações de hipersensibilidade grave. Tratamento apropriado deve ser imediatamente iniciado.

Reações cutâneas graves

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 graves.

Os pacientes devem ser aconselhados quanto aos sinais e sintomas das reações cutâneas graves (por exemplo, sinais iniciais de febre, sintomas semelhantes à gripe, lesões nas mucosas ou erupção cutânea progressiva). Se sinais ou sintomas de reações cutâneas graves estiverem presentes, o Piqray deve ser interrompido até que a etiologia da reação tenha sido determinada. Recomenda-se consultar um dermatologista. Se reações cutâneas graves forem confirmadas, Piqray deve ser descontinuado permanentemente. O Piqray não deve ser reiniciado em pacientes que tenham apresentado reações cutâneas graves anteriores. Se reações cutâneas graves não forem confirmadas, pode ser necessário interromper, reduzir a dose ou descontinuar o tratamento com Piqray, conforme descrito na Tabela 6 (vide seção 8. Posologia e modo de usar).

Hiperglicemia

Hiperglicemia grave, em alguns casos associada à síndrome hiperosmolar hiperglicêmica não cetótica (SHHNC) ou cetoacidose, foi observada em pacientes tratados com Piqray. Alguns casos de cetoacidose com desfecho fatal foram relatados no período pós-comercialização.

A hiperglicemia foi reportada em 66,2% dos pacientes tratados com Piqray no estudo clínico de fase III. Hiperglicemia de grau 2 (GJ >160 a 250 mg/dl), 3 (GJ > 250 a 500 mg/dl) ou 4 (GJ > 500 mg/dl) foi relatada em 16,2%, 33,8% e 3,9% dos pacientes, respectivamente, no estudo clínico de fase III.

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 grave e complicações associadas. Pacientes com fatores de risco para hiperglicemia, como obesidade (IMC ≥ 30), GPJ ou HbA1c elevados no limite superior normal ou acima dele, ou idade ≥ 75 anos, têm maior risco de desenvolver hiperglicemia grave. O cronograma para monitorar a glicose em jejum é apresentado na Tabela 3.

Tabela 3. Cronograma para monitoramento da glicose em jejum

	Cronograma recomendado para o monitoramento de glicose em jejum e níveis de HbA1c em todos os pacientes tratados com Piqray	Cronograma recomendado de monitoramento de glicose em jejum e níveis de HbA1c em pacientes com diabetes, pré-diabetes, IMC ≥ 30 ou idade ≥ 75 anos tratados com Piqray
Na triagem, antes de iniciar o tratamento com Piqray	Teste a glicose plasmática em jejum (GPJ), HbA1c e otimize o nível de glicose no sangue do paciente.	
Depois de iniciar o tratamento com Piqray	Monitore/automonitore a glicose em jejum pelo menos uma vez por semana durante as primeiras 2 semanas, em seguida, pelo menos uma vez a cada 4 semanas, e conforme clinicamente indicado, de acordo com as instruções de um profissional de saúde*.	Monitore/automonitore a glicose em jejum com mais frequência nas primeiras semanas de tratamento. Em seguida, continue monitorando a glicemia em jejum com a frequência necessária para controlar a hiperglicemia, de acordo com as instruções de um profissional de saúde*.
	A HbA1c deve ser monitorada a cada 3 meses conforme clinicamente indicado.	

Se a hiperglicemia se desenvolver após o início do tratamento com Piqray	Monitore a glicose em jejum regularmente, de acordo com o padrão local de cuidado e pelo menos até que a glicose em jejum diminua para os níveis normais.
	Durante o tratamento com medicamentos antidiabéticos, continue monitorando a glicemia em jejum pelo menos uma vez por semana por 8 semanas, seguido de uma vez a cada 2 semanas, e monitore a glicose em jejum de acordo com as instruções de um profissional de saúde com experiência no tratamento de hiperglicemia.
*Todo o monitoramento da glicose deve ser realizado a critério do médico, conforme clinicamente indicado.	

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).

Em pacientes com hiperglicemia, 166/191 (86,9%) foram tratados com medicamentos antidiabéticos e 145/191 (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 (n=61), 93,4% (n=57) dos pacientes retornaram aos valores basais (normais).

O uso profilático de metformina demonstrou diminuir a incidência e a gravidade da hiperglicemia com a introdução da Metformina 7 dias antes do início do tratamento com Piqray (vide seções 8. Posologia e Modo de Usar e 9. Reações adversas).

Com base na gravidade da hiperglicemia, pode ser necessário interromper, reduzir ou descontinuar a dose de Piqray, conforme descrito na Tabela 5 (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 ou colite

Diarreia grave e consequências clínicas, como desidratação e lesão renal aguda, têm sido relatadas durante o tratamento com Piqray em estudos clínicos (vide seção 9. Reação Adversas). No estudo clínico de fase III, diarreia de Grau 2 e 3 foi relatada em 20,4% e 7,4% dos pacientes, respectivamente. Não foram relatados casos de diarreia de Grau 4. Dentre os pacientes com diarreia de Grau 2 ou 3, o tempo mediano até o início foi de 54 dias (intervalo: 1 a 1731 dias).

A colite tem sido relatada no cenário pós-comercialização em pacientes tratados com Piqray (vide seção 9. Reação Adversas).

No estudo clínico de fase III, foram necessárias reduções da dose de Piqray em 6,3% dos pacientes e 2,8% dos pacientes descontinuaram permanentemente Piqray em função da diarreia.

Os pacientes devem ser monitorados quanto a diarreia e sintomas adicionais de colite, como dor abdominal e muco ou sangue nas fezes. Com base na gravidade da diarreia ou colite, pode ser necessária a interrupção,

redução ou descontinuação da dose de Piqray, conforme descrito na Tabela 7 (vide seção 8. Posologia e modo de usar).

Os pacientes devem ser aconselhados a notificar seu médico se ocorrer diarreia ou sintomas adicionais de colite durante o tratamento com Piqray. Os pacientes devem ser tratados de acordo com o padrão de tratamento médico local, incluindo monitoramento eletrolítico, administração de antieméticos e medicamentos antidiarreicos e/ou reposição de fluidos e suplementos eletrolíticos, conforme clinicamente indicado. Em caso de colite, o tratamento adicional, como esteroides, pode ser considerado conforme clinicamente indicado.

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.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

Infertilidade

Não há dados clínicos disponíveis sobre os efeitos do Piqray 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. Em estudos de fertilidade conduzidos em ratos machos e fêmeas, foram observados efeitos semelhantes (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).

Atenção: Contém os corantes Óxido de Ferro Preto, Óxido de Ferro Vermelho e Dióxido de Titânio que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interação com outros medicamentos e outras formas de interação

A eliminação do alpelisibe é impulsionada principalmente por hidrólise não hepática mediada por múltiplas enzimas (esterases, amidases, colinesterase) e em menor grau, metabolismo mediado (hidroxilação) por CYP3A4. A contribuição da exportação hepatobiliar ou secreção intestinal via proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP) em humanos é considerada baixa.

Medicamentos que podem aumentar as concentrações plasmáticas de alpelisibe

Inibidores da BCRP

O alpelisibe é um substrato sensível da BCRP *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 diminuir as concentrações plasmáticas de alpelisibe

Indutores da CYP3A4

A administração de 600 mg de rifampicina uma vez ao dia, um forte indutor da CYP3A4, por 7 dias, antes da coadministração com uma dose oral única de 300 mg de alpelisibe no Dia 8, diminuiu a C_{max} do alpelisibe em 38% e a ASC em 57% em adultos saudáveis (N = 25). A administração de 600 mg de rifampicina uma vez ao dia por 15 dias, coadministrada com 300 mg diários de alpelisibe a partir do Dia 8 ao Dia 15, diminuiu a C_{max} do alpelisibe no estado estacionário em 59% e a ASC em 74%.

A coadministração com um indutor forte da CYP3A4 diminui a área sob a curva do alpelisibe (ASC) (vide seção 3. Características farmacológicas), o que pode reduzir a eficácia do alpelisibe. A coadministração de alpelisibe com fortes indutores da CYP3A4 (por exemplo, apalutamida, carbamazepina, enzalutamida, mitotano, fenitoína, rifampicina, erva de São João) deve ser evitada e a seleção de um medicamento concomitante alternativo, com nenhum ou mínimo potencial para induzir a CYP3A4, deve ser considerada (vide seção 3. Características farmacológicas).

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

Armazenar 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 36 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) graves 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 4. 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 5-8 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

Verificou-se que nos estados diabético e pré-diabético iniciais, o IMC inicial ≥ 30 e a idade inicial ≥ 75 anos são fatores de risco para hiperglicemia em pacientes tratados com alpelisibe. Estes fatores de risco estavam presentes em 74,7% dos pacientes com qualquer grau de hiperglicemia e em 86,2% dos pacientes com hiperglicemia de grau 3 ou 4.

A consulta com um profissional de saúde com experiência no tratamento da hiperglicemia deve ser sempre considerada e é recomendada para os pacientes pré-diabéticos ou para aqueles com glicose em jejum (GJ) >250 mg/dl ou 13,9 mmol/l, índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 ou idade ≥ 75 anos.

A consulta com um especialista em diabetes ou um profissional de saúde com experiência no tratamento da hiperglicemia deve ocorrer sempre para os pacientes diabéticos. Mudanças no estilo de vida de acordo com as diretrizes locais (por exemplo, American Diabetes Association (ADA)), incluindo exercícios e aconselhamento dietético devem ser recomendados / reforçados (por exemplo, pequenas refeições frequentes, baixo carboidrato, alto teor de fibras, baixa ingestão de alimentos processados, três refeições balanceadas com macronutrientes e 2 pequenos lanches opcionais em vez de uma refeição grande).

O uso profilático de metformina demonstrou diminuir a incidência e a gravidade da hiperglicemia quando a metformina é introduzida 7 dias antes do início do tratamento com Piqray e a dose de metformina deve ser titulada até a dose máxima tolerada (vide seções 5. Advertências e Precauções e 9. Reações Adversas).

Em pacientes com fatores de risco para hiperglicemia, monitore a glicemia de jejum mais de perto e conforme clinicamente indicado (vide seção 5. Advertências e Precauções).

Tabela 5. Modificação de dose e manejo da hiperglicemia¹

Glicemia em jejum (GJ) ¹	Recomendação
Modificações de dose e manejo (plasma/sangue)	devem apenas ser baseadas nos valores de glicose em jejum
Grau 1 >LSN - 160 mg/dl ou >LSN - 8,9 mmol/l	Não é necessário ajuste da dose de Piqray. Iniciar ou intensificar tratamento antidiabético oral ² .
Grau 2 >160 a 250 mg/dl ou >8,9 a 13,9 mmol/l	Não é necessário ajuste da dose de Piqray. Iniciar ou intensificar 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 >250 a 500 mg/dl ou >13,9 a 27,8 mmol/l	Interromper Piqray. Iniciar ou intensificar tratamento antidiabético oral ² e considerar medicamentos antidiabéticos adicionais como insulina ³ por 1 a 2 dias até que a hiperglicemia se resolva, como indicada clinicamente. 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, reiniciar Piqray no próximo 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 ² , 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 <500 mg/dL. Se for confirmado um nível de GJ >500 mg/dl ou >27,8 mmol/l, descontinuar permanentemente o tratamento com Piqray.
¹ Níveis de Glicemia em Jejum (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, inibidores de SGLT2 ou 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 6 (vide seção 9. Reações Adversas).

Tabela 6. 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. Se a erupção cutânea ativa não melhorar dentro de 28 dias do tratamento apropriado, adicione um corticosteroide sistêmico de baixa dosagem. Se a etiologia for reações cutâneas graves, descontinuar Piqray permanentemente.
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. Se a erupção melhorar para Grau ≤1 em 10 dias, o corticosteroide sistêmico pode ser descontinuado. Se a etiologia for reações cutâneas graves, descontinuar Piqray permanentemente.
Grau 3 (por exemplo, erupção cutânea grave que não respondeu ao manejo clínico) (> 30% da ASC com toxicidade cutânea ativa)	Interromper Piqray até que a erupção cutânea melhore para Grau ≤ 1. Iniciar ou intensificar o tratamento com corticosteroide tópico/sistêmico e anti-histamínico. Quando a erupção cutânea melhorar para Grau ≤ 1, retomar Piqray no próximo nível de dose mais baixo. Se a etiologia for reações cutâneas graves, descontinuar Piqray permanentemente.
Grau 4 (por exemplo, condições cutâneas com bolhas ou esfoliantes graves) (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 7. Modificação de dose e manejo da diarreia ou colite¹

Grau¹	Recomendação
Grau 1	Não é necessário ajuste da dose de Piqray. Iniciar a terapia médica adequada e monitorar conforme clinicamente indicado.
Grau 2	Interromper a dose de Piqray até que haja melhora para Grau ≤ 1 , em seguida reiniciar Piqray no mesmo nível de dose. Para Grau ≥ 2 recorrente, interromper a dose de Piqray até que haja melhora para Grau ≤ 1 e, em seguida, reiniciar Piqray no próximo nível de dose mais baixo. Iniciar ou intensificar a terapia médica adequada e monitorar conforme clinicamente indicado ² .
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. Iniciar ou intensificar a terapia médica adequada e monitorar conforme clinicamente indicado ^{2,3} .
Grau 4	Descontinuar Piqray permanentemente ³ .
¹ Classificação de acordo com a versão 5.0 do CTCEA ² Para Grau 2 e 3 de colite, considerar tratamento adicional, como esteroides. ² Para Grau 3 e 4 de diarreia, os pacientes devem adicionalmente ser tratados de acordo com o padrão de tratamento local, incluindo monitoramento eletrolítico, administração de medicamentos antieméticos e antidiarreicos e/ou reposição de fluidos e suplementos eletrolíticos, conforme clinicamente indicado.	

Outras toxicidades

Tabela 8. Modificação de dose e manejo de outras toxicidades (exceto hiperglicemia, erupção cutânea, diarreia ou colite)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 melhora para Grau ≤ 1 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 elevação da bilirrubina total de Grau 2, interromper a dose de Piqray até que haja melhora para Grau ≤ 1 e reiniciar no mesmo nível de dose se houver melhora em ≤ 14 dias ou reiniciar no próximo nível de dose mais baixo se houver melhora 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 grave (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 grave (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

Informações de segurança SOLAR-1:

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 59,5% dos pacientes que receberam Piqray com fulvestranto e em 5,2% dos pacientes que receberam placebo com fulvestranto. Descontinuações permanentes em função de EAs foram relatadas em 26,1% dos pacientes recebendo Piqray mais fulvestranto e 5,6% dos pacientes recebendo 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 9 pacientes (3,2%) 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 (7 pacientes, 2,5%) 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, perda de peso e alopecia.

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, diarreia, perda de peso, fadiga, anemia, hipertensão, aumento da lipase, hipocalemia, elevação da gamaglutamil transferase, elevação da alanina aminotransferase, linfopenia, náusea, osteonecrose de mandíbula, estomatite, inflamação das mucosas e lesão renal aguda.

Informações de segurança BYLieve:

Uma avaliação de segurança adicional foi realizada para o estudo de Fase II, multicêntrico, aberto, três coortes, não comparativo de alpelisibe mais terapia endócrina em pacientes (mulheres e homens na pré e pós-menopausa) com câncer de mama avançado RH-positivo, HER2-negativo abrigando mutação(ões) PIK3CA no tumor, cuja doença progrediu durante ou após tratamentos anteriores.

No braço do alpelisibe mais fulvestranto (127 pacientes), as RAMs que foram relatadas em $\geq 20\%$ dos pacientes foram diarreia (59,8%), hiperglicemia (58,3%), náusea (45,7%), fadiga (29,1%), diminuição do apetite (28,3%), erupção cutânea (28,3%) [mais erupção maculopapular (14,2%)], estomatite (26,8%) e vômitos (23,6%). As RAMs de grau 3 ou 4 que foram relatadas em $\geq 5\%$ dos pacientes foram hiperglicemia (28,3%), erupção cutânea (9,4%), erupção cutânea maculopapular (9,4%) e diarreia (5,5%).

Os EAs observados neste estudo foram consistentes com o perfil de segurança conhecido de Piqray em combinação com fulvestranto. Nenhum novo sinal de segurança foi observado.

Informações de segurança do estudo METALLICA:

Avaliação adicional de segurança em relação à hiperglicemia foi realizada no estudo de Fase II, multicêntrico, aberto, de braço único, de duas coortes, que avaliou o uso profilático de metformina para prevenção de hiperglicemia de Grau 3/4 induzida por alpelisibe em pacientes com HR-positivo, câncer de mama avançado HER2-negativo com mutação(ões) PIK3CA.

Neste estudo de Fase II, metformina mais terapia endócrina (fulvestranto, letrozol ou exemestano) foi iniciada 7 dias antes do tratamento com Piqray em pacientes adultos que progrediram em um tratamento baseado em inibidor de aromatase (IA) (≤ 2 endócrino anterior e ≤ 1 quimioterapia anterior regimes para câncer de mama avançado).

Um total de 68 pacientes foram incluídos em uma das duas coortes. 48 pacientes com estado glicêmico normal (FPG < 100 mg/dL [$< 5,6$ mmol/L] e HbA1c $< 5,7\%$) foram designados para a coorte A e 20 pacientes com estado glicêmico comprometido (FPG 100 a 140 mg/dL [5,6 a 7,8 mmol/L] ou HbA1c 5,7 a 6,4%) foram designados para a coorte B. A maioria dos pacientes (63/68, 92,6% [45 na coorte A, 18 na coorte B]) recebeu fulvestranto como terapia endócrina durante o estudo.

A metformina foi introduzida 7 dias antes do início do tratamento com Piqray da seguinte forma: metformina 500 mg duas vezes ao dia do dia 1 ao dia 3, posteriormente aumentou para 1.000 mg duas vezes ao dia com base na tolerabilidade.

Os EAs mais comuns (relatados em $\geq 30\%$ dos pacientes) no estudo foram diarreia (67,6%), náusea (67,6%), fadiga (45,6%), hiperglicemia (44,1%), erupção cutânea (38,2%) e vômito (33,8%). Os EAs de Grau 3/4 mais comuns (relatados em $\geq 5\%$ dos pacientes) foram erupção cutânea (16,2%), diarreia (13,2%) e hiperglicemia (5,9%).

A incidência de diarreia observada no estudo pode ser atribuída à intolerância GI inicial causada tanto pela metformina quanto pelo Piqray. A maioria dos eventos de diarreia notificados foram de Grau 1 a 2. Para recomendações de gestão da diarreia, vide seção 5. Advertências e precauções.

Resumo tabulado das RAMs dos estudos clínicos

As RAMs do estudo clínico de fase III (Tabela 9) 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 9. 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	37 (13,0)	15 (5,3)
Linfopenia	Comum	16 (5,6)	9 (3,2)
Trombocitopenia	Comum	7 (2,5)	2 (0,7)
Distúrbios do sistema imunológico			
Hipersensibilidade ²	Comum	12 (4,2)	2 (0,7)

Distúrbios metabólicos e nutricionais			
Hiperglicemia	Muito comum	188 (66,2)	107 (37,7)
Diminuição do apetite	Muito comum	105 (37,0)	3 (1,1)
Hipocalemia	Muito comum	30 (10,6)	14 (4,9)
Hipocalcemia	Comum	12 (4,2)	2 (0,7)
Desidratação	Comum	10 (3,5)	1 (0,4)
Cetoacidose ³	Comum	3 (1,1)	3 (1,1)
Distúrbios psiquiátricos			
Insônia	Comum	22 (7,7)	0
Distúrbios do sistema nervoso			
Dor de cabeça (cefaleia)	Muito comum	55 (19,4)	2 (0,7)
Disgeusia ⁴	Muito comum	44 (15,5)	1 (0,4)
Distúrbios oftalmológicos			
Visão embaçada	Comum	15 (5,3)	1 (0,4)
Olhos ressecados	Comum	10 (3,5)	0
Distúrbios vasculares			
Hipertensão	Muito comum	30 (10,6)	15 (5,3)
Linfedema	Comum	17 (6,0)	0
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais			
Pneumonite ⁵	Comum	5 (1,8)	1 (0,4)
Distúrbios gastrointestinais			
Diarreia	Muito comum	170 (59,9)	21 (7,4)
Náusea	Muito comum	133 (46,8)	8 (2,8)
Estomatite ⁶	Muito comum	87 (30,6)	7 (2,5)
Vômito	Muito comum	84 (29,6)	2 (0,7)
Dor abdominal	Muito comum	53 (18,7)	4 (1,4)
Dispepsia	Muito comum	33 (11,6)	0
Dor de dente	Comum	13 (4,6)	1 (0,4)
Dor gengival	Comum	11 (3,9)	0
Gengivite	Comum	11 (3,9)	1 (0,4)
Queilite	Comum	8 (2,8)	0
Pancreatite	Incomum	1 (0,4)	1 (0,4)
Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo			
Erupção cutânea ⁷	Muito comum	148 (52,1)	55 (19,4)
Alopécia	Muito comum	58 (20,4)	0
Prurido	Muito comum	54 (19,0)	2 (0,7)
Pele seca ⁸	Muito comum	53 (18,7)	1 (0,4)
Eritema ⁹	Comum	19 (6,7)	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	23 (8,1)	0
Mialgia	Comum	20 (7,0)	1 (0,4)
Osteonecrose mandibular	Comum	16 (5,6)	8 (2,8)
Distúrbios renais e urinários			
Lesão renal aguda	Comum	17 (6,0)	6 (2,1)
Distúrbios gerais e problemas no local de administração			
Fadiga ¹¹	Muito comum	125 (44,0)	16 (5,6)
Inflamação das mucosas (mucosite)	Muito comum	56 (19,7)	6 (2,1)
Edema periférico	Muito comum	48 (16,9)	0
Pirexia	Muito comum	48 (16,9)	2 (0,7)
Ressecamento da mucosa ¹²	Muito comum	37 (13,0)	1 (0,4)
Edema ¹³	Comum	20 (7,0)	0

Investigações			
Diminuição de peso	Muito comum	80 (28,2)	17 (6,0)
Aumento da creatinina sérica	Muito comum	36 (12,7)	5 (1,8)
Aumento da gama-glutamyltransferase	Comum	28 (9,9)	12 (4,2)
Aumento da alanina aminotransferase	Comum	28 (9,9)	10 (3,5)
Aumento da lipase	Comum	22 (7,7)	15 (5,3)
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 (vide seção 5. Advertências e Precauções) 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 foi relatada em 188 (66,2%) pacientes. Um evento de hiperglicemia resolvido para grau ≤ 1 ($GJ \leq 160$ mg/dl) em 174 (91,1%) dos 191 pacientes. Interrupções e ajustes de dose decorrentes de eventos hiperglicêmicos foram relatados em 26,8% e 29,2% dos pacientes, respectivamente no braço de Piqray mais fulvestranto. Eventos hiperglicêmicos levando à descontinuação permanente de Piqray e/ou do fulvestranto foram relatados em 20 (7,0%) pacientes.

Com base nos valores basais de GJ e HbA1c, 56% dos pacientes foram considerados pré-diabéticos (GJ 100 a 125 mg/dL [$5,6$ a $6,9$ mmol/L] e/ou $HbA1c$ 5,7 a 6,4%) e 4,2% dos pacientes foram considerados diabéticos ($GJ \geq 126$ mg/dl [$\geq 7,0$ mmol/L] e/ou $HbA1c \geq 6,5\%$). Não havia pacientes com diabetes mellitus tipo 1 com base no histórico médico relatado. Dentre os pacientes que estavam pré-diabéticos na avaliação inicial, 75,5% apresentaram hiperglicemia (qualquer grau) quando tratados com Piqray. Dentre os pacientes com hiperglicemia de grau ≥ 2 ($GJ \geq 160$ mg/dL), o tempo mediano até a primeira ocorrência de hiperglicemia de grau ≥ 2 ($GJ > 160$ mg/dL) foi de 15 dias (intervalo: 5 dias a 1458 dias) (com base em achados laboratoriais). A duração mediana da hiperglicemia de grau 2 ou maior ($GJ > 160$) (com base em achados laboratoriais) foi de 10 dias (IC de 95%: 8 a 13 dias).

No estudo clínico de Fase II (Metálica), o objetivo principal foi avaliar a ocorrência de eventos hiperglicêmicos de Grau 3/4 (definidos usando os valores de glicose em jejum e eventos adversos relatados) nos primeiros dois ciclos de início de Piqray em pacientes que receberam metformina profilática.

O estudo atingiu seu objetivo primário, com 2,1% (1/48; IC 95%: 0,5, 11,1; $p < 0,001$) dos pacientes da coorte A e 15,0% (3/20; IC 95%: 5,6, 37,8; $p = 0,016$) de pacientes na coorte B com hiperglicemia de Grau 3/4 durante os primeiros dois ciclos de tratamento com Piqray mais qualquer terapia endócrina (fulvestranto, letrozol ou exemestano).

Para pacientes recebendo Piqray com fulvestranto como terapia endócrina, as taxas de incidência de hiperglicemia de grau 3/4 foram de 2,2% (1/45 pacientes) e 16,7% (3/18 pacientes) nas coortes A e B, respectivamente. Nenhum paciente adicional relatou hiperglicemia de Grau 3/4 após os dois primeiros ciclos de tratamento com Piqray. A incidência geral de qualquer evento adverso de hiperglicemia de Grau foi de 33,3% (16/48 pacientes) e 70,0% (14/20 pacientes) na coorte A e na coorte B, respectivamente.

A redução da dose de Piqray devido a EAs foi relatada em 27,9% dos pacientes, dos quais devido à hiperglicemia em 5,9% dos pacientes.

Nenhuma descontinuação do tratamento com Piqray foi relacionada à hiperglicemia.

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 154 (54,2%) 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 graves. 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, 74,7% (115/154) relataram uso de pelo menos um corticosteroide tópico e 67,5% (104/154) usaram pelo menos um anti-histamínico oral. Corticosteroides sistêmicos foram administrados para eventos de erupção cutânea em 18,3% (52/284) dos pacientes. Dos pacientes que receberam corticosteroides sistêmicos, 73,1% (38/52) receberam corticosteroides orais para erupção cutânea. Pelo menos um evento de erupção cutânea se resolveu na maioria dos pacientes (94,8%, 146/154). 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 89 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 (25,8% vs. 54,2%), erupção cutânea de grau 3 (11,2% vs. 20,1%) e erupção cutânea que levou à descontinuação permanente de Piqray (3,4% 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 6 (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 59,9%, 46,8% e 29,6% dos pacientes, respectivamente, (ver a Tabela 9), e levaram à descontinuação permanente de Piqray e/ou do fulvestranto em 8 (2,8%), 5 (1,8%) e 4 (1,4%) dos pacientes, respectivamente.

Antieméticos (por exemplo, ondansetrona) e medicamentos antidiarreicos (por exemplo, loperamida) foram usados em 29/153 (19,0%) e 111/170 (65,3%) pacientes para o manejo dos sintomas.

Osteonecrose da mandíbula (ONM)

No estudo clínico de fase III, foi relatada ONM em 6,0% dos pacientes (17/284) no braço de Piqray mais fulvestranto em comparação com 1,7% dos pacientes (5/287) no braço do placebo mais fulvestranto. Todos os pacientes que apresentaram ONM também haviam sido expostos a bisfosfonatos previamente ou concomitantes (por exemplo, ácido zoledrônico) ou inibidores do ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa B (RANK-ligante) (por exemplo, denosumabe). Portanto, em pacientes que receberam Piqray e bisfosfonatos ou inibidores do RANK-ligante, 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 10. Reações adversas a medicamentos de relatos espontâneos e literatura (frequência desconhecida)

Distúrbios oculares
Uveíte
Distúrbios gastrointestinais
Colite
Distúrbios do metabolismo e nutrição
Síndrome hiperosmolar hiperglicêmica não cetótica (SHHNC)
Distúrbios dos tecidos cutâneo e subcutâneo
Angioedema
Reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS)

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

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

Registro: 1.0068. 1165

Importado por:

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

Produzido por:

Novartis Pharma Stein AG, Stein - Suíça
® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 03/04/2025.



SmPC 11.12.18 (inicial)
CDS 30.07.24
NA
VPS13