

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Piqray 50 mg compresse rivestite con film
Piqray 150 mg compresse rivestite con film
Piqray 200 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Piqray 50 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di alpelisib.

Piqray 150 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di alpelisib.

Piqray 200 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg di alpelisib.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Piqray 50 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film curva, rotonda, di colore rosa chiaro, con bordi smussati e con impresso "L7" su un lato e "NVR" sull'altro lato, di circa 7,2 mm di diametro.

Piqray 150 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film curva, ovaloide, di colore rosso pallido, con bordi smussati e con impresso "UL7" su un lato e "NVR" sull'altro lato, di circa 14,2 mm di lunghezza e 5,7 mm di larghezza.

Piqray 200 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film curva, ovaloide, di colore rosso chiaro, con bordi smussati e con impresso "YL7" su un lato e "NVR" sull'altro lato, di circa 16,2 mm di lunghezza e 6,5 mm di larghezza.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Piqray è indicato in associazione a fulvestrant per il trattamento delle donne in post-menopausa, e degli uomini, affetti da carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico positivo ai recettori ormonali (HR), negativo al recettore del fattore umano di crescita epidermico di tipo 2 (HER2), con mutazione di PIK3CA, dopo progressione di malattia successiva a terapia endocrina come monoterapia (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Piqray deve essere iniziato da un medico con esperienza nell'uso di terapie antitumorali.

I pazienti con carcinoma mammario avanzato HR-positivo e HER2-negativo devono essere selezionati per il trattamento con Piqray in base alla presenza di una mutazione PIK3CA in campioni di tumore o di plasma, utilizzando un test validato. Se una mutazione non viene rilevata in un campione plasmatico, deve essere testato del tessuto tumorale, se disponibile.

Posologia

La dose raccomandata è 300 mg di alpelisib (2 compresse rivestite con film da 150 mg) assunta una volta al giorno su base continuativa. Piqray deve essere assunto subito dopo il cibo, circa alla stessa ora ogni giorno (vedere paragrafo 5.2). La dose massima giornaliera raccomandata di Piqray è di 300 mg.

In caso di mancata assunzione di una dose, Piqray può essere assunto immediatamente dopo il cibo ed entro 9 ore dall'orario in cui viene assunto di solito. Se trascorrono più di 9 ore, la dose deve essere saltata per quel giorno. Il giorno successivo Piqray deve essere assunto alla solita ora. In caso di vomito in seguito all'assunzione della dose di Piqray, il paziente non deve assumere un'altra dose quel giorno e deve riprendere lo schema posologico abituale dal giorno successivo alla solita ora.

Piqray deve essere co-somministrato con fulvestrant. La dose raccomandata di fulvestrant è di 500 mg somministrata per via intramuscolare nei giorni 1, 15 e 29 e in seguito una volta al mese. Consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto di fulvestrant.

Il trattamento deve continuare fino a quando si osserva un beneficio clinico o si raggiunge un livello di tossicità inaccettabile. Per migliorare la tollerabilità può essere necessario modificare la dose.

Modifiche della dose

La gestione di reazioni avverse severe o intollerabili al farmaco (ADR) può richiedere l'interruzione temporanea della dose, la riduzione e/o la sospensione di Piqray. Ove sia richiesta una riduzione della dose, le linee-guida sulla riduzione della dose in seguito ad ADR sono elencate nella tabella 1. Si raccomanda un massimo di 2 riduzioni della dose, dopo di che il trattamento con Piqray deve essere definitivamente sospeso. La riduzione della dose deve basarsi sulla peggior tossicità precedente.

Tabella 1 Linee-guida raccomandate per la riduzione della dose di Piqray in seguito ad ADR¹

Livello di dosaggio di Piqray	Dose e posologia	Numero e dosaggio delle compresse
Dose iniziale	300 mg/giorno continuamente	2 compresse da 150 mg
Riduzione della prima dose	250 mg/giorno continuamente	1 compressa da 200 mg e 1 compressa da 50 mg
Riduzione della seconda dose	200 mg/giorno continuamente	1 compressa da 200 mg

¹ in caso di pancreatite è permessa una sola riduzione della dose.

Le tabelle 2-5 riassumono le raccomandazioni per l'interruzione della dose, la riduzione o la sospensione di Piqray nella gestione di specifiche ADR. Il giudizio clinico del medico curante, compresa la conferma dei valori di laboratorio se ritenuto necessario, deve orientare il piano di gestione di ciascun paziente sulla base della valutazione individuale del rapporto beneficio/rischio per il trattamento con Piqray.

Iperglicemia

Tabella 2 Modifica della dose e gestione dell'iperglicemia¹

Valori della glicemia a digiuno ¹	Raccomandazione
Le riduzioni di dose devono essere basate esclusivamente sui valori (plasma/sangue) della glicemia a digiuno.	
	<p>La consulenza di un professionista sanitario esperto nel trattamento dell'iperglicemia deve essere sempre presa in considerazione ed è raccomandata per i pazienti prediabetici o per quelli con una glicemia a digiuno (FG) >250 mg/dl o 13,9 mmol/l, indice di massa corporea (IMC) ≥30 o età ≥ 75 anni.</p> <p>Per i pazienti con diabete deve essere sempre consultato un diabetologo o un professionista sanitario esperto nel trattamento dell'iperglicemia. Tutti i pazienti devono essere istruiti su come modificare il proprio stile di vita per ridurre l'iperglicemia (per es. restrizioni alimentari e attività fisica).</p>
>ULN-160 mg/dl o >ULN-8,9 mmol/l	<p>Non occorre alcun adeguamento della dose di Piqray.</p> <p>Iniziare o intensificare la terapia con antidiabetici orali².</p>
>160-250 mg/dl o >8,9-13,9 mmol/l	<p>Non occorre alcun adeguamento della dose di Piqray.</p> <p>Iniziare o intensificare ulteriormente la terapia con antidiabetici orali².</p> <p>Se il FG non diminuisce a ≤160 mg/dl o 8,9 mmol/l entro 21 giorni con un'adeguata terapia con antidiabetici orali^{2,3}, ridurre la dose di Piqray di 1 livello di dosaggio e seguire le raccomandazioni specifiche per i valori del FG.</p>
>250-500 mg/dl o >13,9-27,8 mmol/l	<p>Interrompere Piqray.</p> <p>Iniziare o intensificare la terapia con antidiabetici orali² e prendere in considerazione altri medicinali antidiabetici (come l'insulina³) per 1-2 giorni fino a risoluzione dell'iperglicemia.</p> <p>Somministrare idratazione per via endovenosa e prendere in considerazione un trattamento appropriato (per es. intervento per disturbi elettrolitici / chetoacidosi / iperosmolarità).</p> <p>Se il FG diminuisce a ≤160 mg/dl o 8,9 mmol/l entro 3-5 giorni con un'adeguata terapia antidiabetica, riprendere Piqray al successivo livello di dosaggio più basso.</p> <p>Se il FG non diminuisce a ≤160 mg/dl o 8,9 mmol/l entro 3-5 giorni con un'adeguata terapia antidiabetica, si raccomanda di consultare un professionista sanitario con esperienza nel trattamento dell'iperglicemia.</p> <p>Se il FG non diminuisce a ≤160 mg/dl o 8,9 mmol/l entro 21 giorni in seguito ad appropriata terapia antidiabetica^{2,3}, sospendere definitivamente il trattamento con Piqray.</p>

<p>>500 mg/dl o ≥27,8 mmol/l</p>	<p>Interrompere Piqray. Iniziare o intensificare un'appropriata terapia antidiabetica^{2,3} (somministrare idratazione per via endovenosa e prendere in considerazione una terapia appropriata [per es. intervento per disturbi elettrolitici / chetoacidosi / iperosmolarità]), ricontrollare entro 24 ore e secondo indicazione clinica. Se il FG diminuisce a ≤500 mg/dl o ≤27,8 mmol/l, seguire le raccomandazioni specifiche per il valore di FG <500 mg/dl. Se il FG si conferma >500 mg/dl o ≥27,8 mmol/l dopo 24 ore, sospendere definitivamente il trattamento con Piqray.</p>
<p>¹</p>	<p>I livelli di glicemia a digiuno FG corrispondono alla classificazione dell'iperglicemia secondo la CTCAE Versione 4.03 CTCAE = <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (Criteri terminologici comuni per gli eventi avversi).</p> <p>² Deve essere iniziata la somministrazione di opportuni medicinali antidiabetici e devono essere consultati i rispettivi riassunti delle caratteristiche del prodotto per le raccomandazioni sui dosaggi e sulla titolazione della dose, comprese le linee-guida locali per il trattamento del diabete. Nello studio clinico di fase III è stata raccomandata l'assunzione di metformina con le seguenti indicazioni: la somministrazione di metformina deve essere iniziata alla dose di 500 mg una volta al giorno. In base alla tollerabilità, la dose di metformina può essere aumentata a 500 mg due volte al giorno, seguita da 500 mg con la colazione e 1000 mg con il pasto serale, seguita da un ulteriore aumento a 1000 mg due volte al giorno se necessario (vedere paragrafo 4.4).</p> <p>³ Come raccomandato nello studio clinico di fase III, l'insulina può essere usata per 1-2 giorni fino a risoluzione dell'iperglicemia. Tuttavia, ciò può non essere necessario nella maggior parte dei casi di iperglicemia indotta da alpelisib, data la breve emivita di alpelisib e la previsione che i livelli di glucosio si normalizzeranno dopo l'interruzione di Piqray.</p>

Lo stato basale diabetico e pre-diabetico, l'IMC basale ≥ 30 e l'età ≥ 75 anni sono risultati fattori di rischio per l'iperglicemia nei pazienti trattati con alpelisib. Questi fattori di rischio erano presenti nel 74,7% dei pazienti con qualsiasi grado di iperglicemia e nell'86,2% dei pazienti con iperglicemia di grado 3 o 4 (vedere paragrafo 4.4).

Eruzione cutanea

All'inizio del trattamento con Piqray si può considerare la somministrazione profilattica di antistaminici orali. Inoltre, gli antistaminici sono raccomandati per gestire i sintomi di eruzione cutanea.

Il trattamento con corticosteroidi topici deve essere iniziato ai primi segni di eruzione cutanea e i corticosteroidi orali devono essere presi in considerazione in caso di eruzioni cutanee da moderate a severe. In base alla gravità dell'eruzione cutanea, può essere necessaria l'interruzione della dose, la riduzione o la sospensione di Piqray, come descritto nella tabella 3 (vedere paragrafo 4.8).

Tabella 3 Modifica della dose e gestione dell'eruzione cutanea¹

Grado	Raccomandazione
Tutti i gradi	Si deve sempre prendere in considerazione la consultazione di un dermatologo.
Grado 1 (<10% area di superficie corporea [BSA] con tossicità cutanea attiva)	Non occorre alcun adeguamento della dose di Piqray. Iniziare un trattamento con corticosteroidi topici. Prendere in considerazione l'aggiunta di un trattamento antistaminico orale per gestire i sintomi.
Grado 2 (10-30% BSA con tossicità cutanea attiva)	Non occorre alcun adeguamento della dose di Piqray. Iniziare o intensificare il trattamento con corticosteroidi topici e antistaminici orali. Prendere in considerazione un trattamento con corticosteroidi orali a basso dosaggio.
Grado 3 (per es. eruzione cutanea severa che non risponde alla gestione medica) (>30% BSA con tossicità cutanea attiva)	Interrompere Piqray fino a che l'eruzione cutanea non arriva al grado ≤ 1 . Iniziare o intensificare il trattamento con corticosteroidi e antistaminici topici/orali. Una volta ottenuto il miglioramento al grado ≤ 1 , riprendere Piqray allo stesso livello di dosaggio per la prima occorrenza dell'eruzione cutanea e al successivo livello di dosaggio più basso, in caso di seconda occorrenza.
Grado 4 (per es. condizioni cutanee severe come formazione di bolle/vescicole o esfoliazione) (qualsiasi % di BSA associata a sovrainfezione estesa, con indicazione di antibiotici per via endovenosa; conseguenze potenzialmente fatali)	Sospendere definitivamente Piqray.

¹ Suddivisione in gradi secondo CTCAE Versione 5.0

Diarrea

Tabella 4 Modifica della dose e gestione della diarrea

Grado¹	Raccomandazioni
Grado 1	Non è richiesta alcuna modifica della dose di Piqray. Iniziare terapia medica appropriata e monitorare secondo indicazione clinica.
Grado 2	Iniziare o intensificare terapia medica appropriata e monitorare secondo indicazione clinica. Interrompere Piqray fino al recupero al grado ≤ 1 , quindi riprendere Piqray alla stessa dose.
Grado 3 o 4 ²	Iniziare o intensificare terapia medica appropriata e monitorare secondo indicazione clinica. Interrompere Piqray fino al recupero al grado ≤ 1 , quindi riprendere Piqray al successivo livello di dosaggio più basso.
¹	Suddivisione in gradi secondo CTCAE Versione 5.0.
²	I pazienti devono inoltre essere gestiti secondo gli standard di cura locali, compreso il monitoraggio degli elettroliti, la somministrazione di medicinali antiemetici e antidiarroici e/o l'integrazione di liquidi ed elettroliti, secondo indicazione clinica.

Altre tossicità

Tabella 5 Modifica della dose e gestione di altre tossicità (escluse iperglicemia, eruzione cutanea e diarrea)¹

Grado	Raccomandazione
Grado 1 o 2	Non occorre alcun adeguamento della dose di Piqray. Iniziare un'appropriate terapia medica e monitorare secondo indicazione clinica ^{2,3} .
Grado 3	Interrompere la dose di Piqray fino a miglioramento al grado ≤ 1 , quindi riprendere il trattamento di Piqray al successivo livello di dosaggio più basso ² .
Grado 4	Sospendere definitivamente Piqray ³ .
¹	Suddivisione in gradi secondo CTCAE Versione 5.0
²	Per la pancreatite di grado 2 e 3, interrompere la dose di Piqray fino al ritorno al grado ≤ 1 e riprendere al successivo livello di dosaggio più basso. È permessa una sola riduzione della dose. Se la tossicità si ripresenta, sospendere definitivamente Piqray.
³	Per l'aumento della bilirubina totale di grado 2, interrompere Piqray fino al recupero al grado ≤ 1 e riprendere alla stessa dose se risolto in ≤ 14 giorni o riprendere al successivo livello di dosaggio più basso se risolto in >14 giorni.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è richiesta alcuna modifica del regime posologico nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni (vedere paragrafo 5.2). Esistono dati limitati in pazienti di età ≥ 75 anni, soprattutto per quelli di età ≥ 85 anni.

Compromissione renale

In base alle analisi farmacocinetiche di popolazione, non è necessario adeguare la dose nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata (vedere paragrafo 5.2). Si deve esercitare cautela nei pazienti con compromissione renale grave, in quanto non si ha esperienza con Piqray in questa popolazione.

Compromissione epatica

In base ad uno studio sulla compromissione epatica in soggetti non affetti da tumori con funzionalità epatica compromessa, non occorre adeguare la dose nei pazienti affetti da compromissione epatica lieve, moderata o severa (rispettivamente classe di Child-Pugh A, B o C) (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Piqray nei pazienti pediatrici di 0-18 anni di età non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Piqray è per uso orale. Le compresse devono essere ingerite intere e non devono essere masticate, frantumate, né suddivise prima dell'ingestione. Non ingerire compresse rotte, incrinare o comunque non integre.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Fulvestrant

A causa dei dati limitati in pazienti precedentemente trattati con fulvestrant (n=39, studio CBYL719X2101), l'efficacia non è da considerarsi definita in questa popolazione (vedere paragrafo 5.1).

Ipersensibilità (compresa la reazione anafilattica)

Nei pazienti trattati con Piqray in studi clinici sono state segnalate severe reazioni di ipersensibilità (comprese la reazione anafilattica e lo shock anafilattico), manifestatesi con sintomi che comprendevano, tra gli altri, dispnea, vampate di calore, eruzione cutanea, febbre o tachicardia (vedere paragrafo 4.8). Piqray deve essere definitivamente sospeso e non deve essere reintrodotta nei pazienti che hanno avuto reazioni di ipersensibilità gravi. Deve essere tempestivamente iniziato un trattamento adeguato.

Reazioni cutanee severe

Sono state segnalate reazioni cutanee severe con alpelisib. Nello studio clinico di fase III, sono stati segnalati sindrome di Stevens Johnson (SJS) ed eritema multiforme (EM) rispettivamente in 1 (0,4%) e 3 (1,1%) pazienti. Nell'esperienza post-marketing è stata segnalata reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) (vedere paragrafo 4.8).

Il trattamento con Piqray non deve essere iniziato in pazienti con storia di reazioni cutanee severe.

I pazienti devono essere avvisati dei segni e dei sintomi delle reazioni cutanee severe (per es. prodromi della febbre, sintomi simil-influenzali, lesioni delle mucose o eruzione cutanea progressiva). Se sono presenti segni o sintomi di reazioni cutanee severe, Piqray deve essere interrotto fino a che non sarà stata stabilita l'eziologia della reazione. È consigliabile consultare un dermatologo.

Se viene confermata una reazione cutanea severa, Piqray deve essere sospeso definitivamente. Piqray non deve essere reintrodotta nei pazienti che hanno avuto precedenti reazioni cutanee severe. Se non viene confermata una reazione cutanea severa, può essere necessaria un'interruzione del trattamento, una riduzione della dose o la sospensione del trattamento con Piqray, come illustrato nella tabella 3 (vedere paragrafo 4.2).

Iperglicemia

In pazienti trattati con Piqray è stata segnalata iperglicemia severa, compresa chetoacidosi.

Nello studio clinico di fase III, l'iperglicemia è comparsa più frequentemente nei pazienti che erano diabetici (0 su 12 pazienti [0%] con grado 1-2, e 10 su 12 pazienti [83,3%] con grado 3-4), prediabetici (42 su 159 pazienti [26,4%] con grado 1-2, e 77 su 159 pazienti [48,4%] con grado 3-4), che avevano un IMC ≥ 30 allo screening (13 su 74 pazienti [17,6%] con grado 1-2, e 38 su 74 pazienti [51,4%] con grado 3-4) o età ≥ 75 anni (6 su 34 pazienti [17,6%] con grado 1-2, e 19 su 34 pazienti [55,9%] con grado 3-4).

Poiché l'iperglicemia può avere un esordio rapido dopo l'inizio del trattamento, si raccomanda un auto-monitoraggio frequente nelle prime 4 settimane e soprattutto entro le prime 2 settimane di trattamento, secondo indicazione clinica. Nella tabella 6 è raccomandato uno specifico programma di monitoraggio della glicemia a digiuno.

Nello studio clinico di fase III, i pazienti con una storia di diabete mellito hanno intensificato l'uso di medicinali antidiabetici durante il trattamento con Piqray.

Tutti i pazienti devono essere istruiti su come modificare il proprio stile di vita in modo da ridurre l'iperglicemia (per es. restrizioni alimentari).

Tabella 6 Programma di monitoraggio della glicemia a digiuno

	Programma raccomandato per il monitoraggio dei livelli di glicemia a digiuno e HbA1c in tutti i pazienti trattati con Piqray	Programma raccomandato per il monitoraggio dei livelli di glicemia a digiuno e HbA1c nei pazienti diabetici, prediabetici, con IMC ≥ 30 o età ≥ 75 trattati con Piqray
Allo screening, prima di iniziare il trattamento con Piqray	Misurare la glicemia nel sangue a digiuno (FPG) e HbA1c e ottimizzare i livelli glicemici del paziente (vedere tabella 2).	
Dopo aver iniziato il trattamento con Piqray	Monitorare FPG alle settimane 1, 2, 4, 6 e 8 dopo l'inizio del trattamento e successivamente ogni mese.	
	Monitorare/auto-monitorare regolarmente la glicemia a digiuno, più frequentemente nelle prime 4 settimane e soprattutto entro le prime 2 settimane di trattamento, secondo le istruzioni di un professionista sanitario*.	Monitorare/auto-monitorare la glicemia a digiuno quotidianamente per le prime 2 settimane di trattamento. Poi continuare il monitoraggio della glicemia a digiuno con la frequenza necessaria per la gestione della iperglicemia secondo le istruzioni di un professionista sanitario*.
	L'HbA1c deve essere monitorata dopo 4 settimane di trattamento e successivamente ogni 3 mesi.	
Se l'iperglicemia si sviluppa dopo l'inizio del trattamento con Piqray	Monitorare regolarmente la glicemia a digiuno, come da standard di cura locale e almeno fino a che la glicemia a digiuno non diminuisca a livelli normali.	
	Durante il trattamento con farmaci antidiabetici continuare il monitoraggio della glicemia a digiuno almeno una volta alla settimana per 8 settimane, in seguito una volta ogni 2 settimane, e monitorare la glicemia a digiuno secondo le istruzioni di un professionista sanitario con esperienza nel trattamento dell'iperglicemia.	
* Tutto il monitoraggio del glucosio deve essere eseguito a discrezione del medico secondo indicazione clinica.		

I pazienti devono essere avvisati dei segni e sintomi dell'iperglicemia (per es. sete eccessiva, minzione più frequente del solito o quantità di urina maggiore del solito, aumento dell'appetito con perdita di peso).

Dei 190 pazienti con iperglicemia, l'87,4% (166/190) è stato gestito con farmaci antidiabetici e il 75,8% (144/190) ha riportato l'uso di metformina come agente singolo o in associazione ad altri farmaci antidiabetici (ad es. insulina, inibitori di dipeptidil peptidasi-4 [DPP-4], inibitori di SGLT2 e sulfoniluree).

Sono stati utilizzati farmaci antidiabetici orali in 154 pazienti. Di questi 154 pazienti, 17 (11,0%) hanno interrotto il trattamento in studio a causa dell'iperglicemia. Sono stati usati in concomitanza farmaci insulinici in 54 pazienti; di questi 13 (24,1%) hanno interrotto il trattamento in studio a causa dell'iperglicemia.

Su 162 pazienti con iperglicemia di grado ≥ 2 , 155 hanno avuto un miglioramento di almeno 1 grado, il tempo mediano al miglioramento rispetto al primo evento è stato di 8 giorni (95% IC: da 8 a 10 giorni).

Dei pazienti con elevati livelli di FPG che hanno continuato il trattamento con fulvestrant dopo l'interruzione di Piqray (n=58), il 98,3% (n=57) aveva livelli di FPG che sono ritornati al basale.

La sicurezza di Piqray in pazienti con diabete di tipo 1 e diabete di tipo 2 non controllato non è stata stabilita, in quanto tali pazienti sono stati esclusi dallo studio clinico di fase III. Sono stati invece inclusi i pazienti con storia di diabete di tipo 2. I pazienti con storia di diabete mellito possono richiedere un trattamento intensificato del diabete e devono essere monitorati attentamente.

In base alla gravità dell'iperglicemia, Piqray può richiedere l'interruzione, la riduzione o la sospensione della dose, come illustrato nella tabella 2 (vedere paragrafo 4.2).

Polmonite

Sono stati segnalati casi di polmonite, compresi casi gravi di polmonite/malattia polmonare interstiziale acuta, in pazienti trattati con Piqray in studi clinici. I pazienti devono essere avvisati di segnalare tempestivamente eventuali nuovi sintomi respiratori o il loro peggioramento. Nei pazienti che presentano nuovi sintomi respiratori o un loro peggioramento o nei quali si sospetti una polmonite, il trattamento con Piqray deve essere interrotto immediatamente e il paziente deve essere valutato per confermare la polmonite. Si deve prendere in considerazione una diagnosi di polmonite non infettiva nei pazienti che presentano segni e sintomi respiratori non specifici come ipossia, tosse, dispnea o infiltrati interstiziali all'esame radiologico e nei quali sono state escluse cause infettive, neoplastiche e di altro tipo mediante idonei esami diagnostici. Il trattamento con Piqray deve essere interrotto definitivamente in tutti i pazienti con polmonite confermata.

Diarrea

Durante il trattamento con Piqray sono state evidenziate diarrea severa e conseguenze cliniche, come disidratazione e danno renale acuto, che si sono risolte con un intervento appropriato. Il 59,5% dei pazienti (n=169) ha manifestato diarrea durante il trattamento con Piqray. Diarrea di grado 3 si è verificata nel 7% (n=20) dei pazienti e non sono stati segnalati casi di diarrea di grado 4. Tra i pazienti con diarrea di grado 2 o 3 (n=76), il tempo mediano di insorgenza è stato di 50 giorni (intervallo: da 1 a 954 giorni).

Riduzioni della dose di Piqray sono state necessarie nel 5,6% dei pazienti, mentre il 2,8% dei pazienti ha sospeso Piqray a causa della diarrea. Dei 169 pazienti che hanno manifestato diarrea, nel 64,5% (109/169) sono stati necessari farmaci antidiarroici (ad es. loperamide) per gestire i sintomi.

In base alla severità della diarrea, Piqray può richiedere l'interruzione, la riduzione o la sospensione della dose, come descritto nella tabella 4 (vedere paragrafo 4.2).

I pazienti devono essere avvisati di iniziare il trattamento antidiarroico, aumentare i liquidi per via orale e informare il proprio medico se si verifica diarrea durante l'assunzione di Piqray.

Osteonecrosi della mandibola/mascella

Si deve prestare attenzione quando Piqray e bifosfonati o denosumab sono usati contemporaneamente o in sequenza. Il trattamento con Piqray non deve essere iniziato in pazienti con osteonecrosi della mandibola/mascella in corso a seguito di un trattamento precedente o concomitante con bifosfonati/denosumab. I pazienti devono essere istruiti a segnalare prontamente eventuali sintomi orali nuovi o in peggioramento (come mobilità dentale, dolore o gonfiore, non guarigione di piaghe in bocca o secrezione) durante il trattamento con Piqray.

Nei pazienti che sviluppano osteonecrosi della mandibola/mascella, deve essere avviata una gestione medica standard.

Malattia viscerale sintomatica

L'efficacia e la sicurezza di questo medicinale non sono state studiate in pazienti con malattia viscerale sintomatica.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa rivestita con film, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Medicinali che possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di alpelisib

Inibitori della BCRP (proteina di resistenza del carcinoma mammario)

Alpelisib è un substrato della BCRP *in vitro*. La BCRP è coinvolta nel trasporto epatobiliare e nella secrezione intestinale di alpelisib, per cui l'inibizione della BCRP nel fegato e nell'intestino durante l'eliminazione può condurre ad un aumento dell'esposizione sistemica di alpelisib. Pertanto, si consiglia cautela e monitoraggio della tossicità durante il trattamento concomitante con inibitori della BCRP (ad es. eltrombopag, lapatinib, pantoprazolo).

Medicinali che possono diminuire le concentrazioni plasmatiche di alpelisib

Agenti che riducono l'acidità

La co-somministrazione dell'antagonista del recettore H2 ranitidina in associazione a una singola dose orale di 300 mg di alpelisib ha leggermente ridotto la biodisponibilità di alpelisib e ne ha diminuito l'esposizione complessiva. In presenza di un pasto a basso contenuto di calorie e di grassi (LFLC), l' AUC_{inf} è diminuito in media del 21% e il C_{max} del 36% con ranitidina. In assenza di cibo, l'effetto è stato più pronunciato, con una diminuzione del 30% dell' AUC_{inf} e del 51% del C_{max} con ranitidina rispetto al digiuno senza co-somministrazione di ranitidina. L'analisi farmacocinetica di popolazione non ha mostrato un effetto significativo della co-somministrazione di agenti che riducono l'acidità, compresi gli inibitori della pompa protonica, gli antagonisti del recettore H2 e gli antiacidi, sulla farmacocinetica di alpelisib. Pertanto, alpelisib può essere somministrato in concomitanza con agenti che riducono l'acidità, a condizione che alpelisib venga assunto immediatamente dopo il cibo (vedere paragrafo 4.2).

Medicinali le cui concentrazioni plasmatiche possono essere alterate da alpelisib

In base ai risultati di studi di induzione e inibizione metabolica *in vitro*, alpelisib può indurre la clearance metabolica dei medicinali co-somministrati metabolizzati da CYP2B6, CYP2C9 e CYP3A e può inibire la clearance metabolica dei medicinali co-somministrati metabolizzati da CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4 (inibizione tempo-dipendente), se vengono raggiunte concentrazioni sufficientemente alte *in vivo*.

Substrati del CYP3A4

Non è richiesto alcun adeguamento della dose quando Piqray è co-somministrato con i substrati del CYP3A4 (per es. everolimus, midazolam).

In uno studio sulle interazioni farmaco-farmaco, la co-somministrazione di alpelisib con everolimus, un substrato sensibile al CYP3A4, ha confermato che non vi sono interazioni farmacocinetiche clinicamente significative (aumento dell'AUC dell'11,2%) tra alpelisib e i substrati del CYP3A4. Non è stata osservata alcuna modifica nell'esposizione ad everolimus a dosi di alpelisib comprese tra 250 e 300 mg.

Si raccomanda cautela nell'utilizzo di Piqray in associazione a substrati del CYP3A4 che possiedono anche un potenziale aggiuntivo di inibizione e induzione del CYP3A4 tempo dipendente che influisce sul loro metabolismo (per es. rifampicina, ribociclib, encorafenib).

Substrati del CYP2C9 con ristretto indice terapeutico

In assenza di dati clinici sul CYP2C9, si raccomanda cautela. Le valutazioni *in vitro* hanno indicato che l'attività farmacologica dei substrati di CYP2C9 con un ristretto indice terapeutico come warfarin può essere ridotta dagli effetti di induzione del CYP2C9 di alpelisib.

Substrati sensibili al CYP2B6 con ristretto indice terapeutico

I substrati sensibili al CYP2B6 (per es. bupropione) o i substrati del CYP2B6 con una finestra terapeutica ristretta devono essere usati con cautela in associazione a Piqray, in quanto alpelisib può ridurre l'attività clinica di tali medicinali.

Sostanze che sono substrati dei trasportatori

Valutazioni *in vitro* hanno indicato che alpelisib (e/o il suo metabolita BZG791) ha il potenziale per inibire le attività dei trasportatori di farmaci OAT3 e BCRP e P-gp intestinali. Piqray deve essere usato con cautela in associazione con substrati sensibili a questi trasportatori che presentano un indice terapeutico ristretto poiché Piqray può aumentare l'esposizione sistemica di questi substrati.

Contraccettivi ormonali

Non sono stati condotti studi clinici per la valutazione delle potenziali interazioni farmaco-farmaco tra alpelisib e i contraccettivi ormonali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Piqray è indicato negli uomini e nelle donne in post-menopausa. Non deve essere utilizzato in donne che sono o possono essere in stato di gravidanza o in allattamento (vedere paragrafo 4.1).

Donne in età fertile / Contraccezione in maschi e femmine

Le donne in età fertile devono essere avvertite che studi condotti sugli animali e il meccanismo d'azione hanno dimostrato che alpelisib può essere dannoso per il feto in via di sviluppo. Studi sullo sviluppo embriofetale condotti in ratti e conigli hanno dimostrato che la somministrazione orale di alpelisib durante l'organogenesi induce embriotossicità, fetotossicità e teratogenicità (vedere paragrafo 5.3).

Nel caso di soggetti femminili in età fertile che assumono Piqray, si devono usare sistemi contraccettivi efficaci (per es. metodo a doppia barriera) durante l'assunzione di Piqray e per almeno 1 settimana dopo la fine del trattamento con Piqray.

I soggetti maschili con partner sessuali che sono o che potrebbero essere in stato di gravidanza o che potrebbero restare incinte devono utilizzare il preservativo durante i rapporti sessuali mentre assumono Piqray e per almeno 1 settimana dopo la fine del trattamento con Piqray.

Fare riferimento al paragrafo 4.6 del riassunto delle caratteristiche del prodotto di fulvestrant.

Gravidanza

Piqray non è indicato e non deve essere somministrato a pazienti che sono o potrebbero essere in gravidanza (vedere paragrafo 4.1).

I dati relativi all'uso di alpelisib in donne in gravidanza non esistono. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Piqray non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usino misure contraccettive.

Prima di iniziare il trattamento con Piqray deve essere verificato lo stato di gravidanza dei soggetti femminili in età riproduttiva.

Allattamento

Non è noto se alpelisib sia escreto nel latte umano o animale.

A causa delle potenziali gravi reazioni avverse nel neonato allattato al seno, si raccomanda alle donne di non allattare durante il trattamento e per almeno 1 settimana dopo l'assunzione dell'ultima dose di Piqray.

Fertilità

Non esistono dati relativi agli effetti di alpelisib sulla fertilità. In base agli studi di tossicità ripetuta condotti sugli animali, alpelisib può compromettere la fertilità nel maschio e nella femmina in età fertile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Piqray altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti devono essere avvisati di prestare attenzione quando guidano veicoli o usano macchinari qualora avvertissero affaticamento o avessero una visione offuscata durante il trattamento (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza si basa sui dati di 284 pazienti nel braccio di trattamento con Piqray più fulvestrant in uno studio di fase III in doppio cieco con placebo.

Le ADR più comuni (segnalate con frequenza >20% nella popolazione di studio combinata mutata e non mutata) sono state glucosio plasmatico aumentato (79,2%), creatinina aumentata (67,6%), diarrea (59,5%), gamma-glutamilttransferasi aumentata (53,2%), eruzione cutanea (51,8%), conta linfocitaria diminuita (55,3%), nausea (46,8%), alanina aminottransferasi aumentata (44,0%), anemia (44,0%), affaticamento (43,3%), lipasi aumentata (42,6%), appetito ridotto (35,9%), stomatite (30,3%), vomito (28,5%), peso diminuito (27,8%), ipocalcemia (27,8%), glucosio plasmatico diminuito (26,8%), tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) prolungato (22,2%) e alopecia (20,4%).

Le ADR più comuni di grado 3 o 4 (segnalate con frequenza di $\geq 2\%$) sono state glucosio plasmatico aumentato (39,1%), eruzione cutanea (19,4%), gamma-glutamilttransferasi aumentata (12,0%), conta linfocitaria diminuita (9,2%), diarrea (7,0%), lipasi aumentata (7,0%), ipokaliemia (6,3%), affaticamento (5,6%), peso diminuito (5,3%), anemia (4,9%), ipertensione (4,6%), alanina aminottransferasi aumentata (4,2%), nausea (2,8%), creatinina aumentata (2,8%), stomatite (2,5%), ipocalcemia (2,1%) e infiammazione delle mucose (2,1%).

Le ADR più comuni che hanno condotto all'interruzione del trattamento sono state: iperglicemia (6,3%), eruzione cutanea (4,2%), diarrea (2,8%) e affaticamento (2,5%).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse ai farmaci (ADR) osservate nello studio clinico di fase III e nell'esperienza post-marketing (tabella 7) sono state elencate in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA. All'interno di ogni classe per sistemi e organi le ADR sono classificate per frequenza, con le reazioni più frequenti al primo posto. All'interno di ogni categoria di frequenza, le ADR sono presentate in ordine di gravità decrescente. Inoltre, la relativa categoria di frequenza per ciascuna reazione avversa al farmaco è basata sulla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 7 ADR osservate nello studio clinico di fase III e durante l'esperienza post-marketing

Reazione avversa al farmaco	Qualsiasi grado (%)		Grado 3 o 4 (%)
Infezioni ed infestazioni			
Infezioni del tratto urinario ¹	Molto comune	29 (10,2)	2 (0,7)*
Patologie del sistema emolinfopoietico			
Anemia	Molto comune	125 (44,0)	14 (4,9)*
Conta linfocitaria diminuita	Molto comune	157 (55,3)	26 (9,2)
Conta delle piastrine diminuita	Molto comune	43 (15,1)	4 (1,4)*
Disturbi del sistema immunitario			
Ipersensibilità ²	Comune	11 (3,9)	2 (0,7)*
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			
Glucosio plasmatico aumentato	Molto comune	225 (79,2)	111 (39,1)
Glucosio plasmatico diminuito	Molto comune	76 (26,8)	1 (0,4)
Appetito ridotto	Molto comune	102 (35,9)	2 (0,7)*
Ipokaliemia	Molto comune	42 (14,8)	18 (6,3)
Ipocalcemia	Molto comune	79 (27,8)	6 (2,1)
Magnesio diminuito	Molto comune	34 (12,0)	1 (0,4)
Disidratazione	Comune	10 (3,5)	1 (0,4)*
Chetoacidosi ³	Non comune	2 (0,7)	2 (0,7)
Disturbi psichiatrici			
Insonnia	Comune	22 (7,7)	
Patologie del sistema nervoso			
Cefalea	Molto comune	55 (19,4)	2 (0,7)*
Disgeusia ⁴	Molto comune	44 (15,5)	1 (0,4)*
Patologie dell'occhio			
Visione offuscata	Comune	15 (5,3)	1 (0,4)*
Occhio secco	Comune	10 (3,5)	
Patologie vascolari			
Ipertensione	Comune	27 (9,5)	13 (4,6)
Linfedema	Comune	16 (5,6)	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			
Polmonite ⁵	Comune	5 (1,8)	1 (0,4)*

Patologie gastrointestinali			
Diarrea	Molto comune	169 (59,5)	20 (7,0)*
Nausea	Molto comune	133 (46,8)	8 (2,8)*
Stomatite ⁶	Molto comune	86 (30,3)	7 (2,5)*
Vomito	Molto comune	81 (28,5)	2 (0,7)*
Dolore addominale	Molto comune	50 (17,6)	4 (1,4)*
Dispepsia	Molto comune	33 (11,6)	
Mal di denti	Comune	13 (4,6)	1 (0,4)*
Gengivite	Comune	11 (3,9)	1 (0,4)*
Dolore gengivale	Comune	9 (3,2)	
Cheilite	Comune	8 (2,8)	
Pancreatite	Non comune	1 (0,4)	1 (0,4)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			
Eruzione cutanea ⁷	Molto comune	147 (51,8)	55 (19,4)*
Alopecia	Molto comune	58 (20,4)	
Prurito	Molto comune	53 (18,7)	2 (0,7)*
Pelle secca ⁸	Molto comune	53 (18,7)	1 (0,4)*
Eritema ⁹	Comune	18 (6,3)	2 (0,7)*
Dermatite ¹⁰	Comune	10 (3,5)	2 (0,7)*
Eritrodisestesia palmoplantare (sindrome mano-piede)	Comune	5 (1,8)	
Eritema multiforme	Comune	3 (1,1)	2 (0,7)*
Sindrome di Stevens-Johnson	Non comune	1 (0,4)	1 (0,4)*
Reazione a farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) [#]	Non nota	Non nota	Non nota
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			
Spasmi muscolari	Comune	22 (7,7)	
Mialgia	Comune	19 (6,7)	1 (0,4)*
Osteonecrosi della mascella	Comune	16 (5,6)	5 (1,8)*
Patologie renali e urinarie			
Danno renale acuto	Comune	16 (5,6)	5 (1,8)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			
Affaticamento ¹¹	Molto comune	123 (43,3)	16 (5,6)*
Infiammazione della mucosa	Molto comune	56 (19,7)	6 (2,1)*
Edema periferico	Molto comune	47 (16,5)	
Piressia	Molto comune	45 (15,8)	2 (0,7)
Secchezza della mucosa ¹²	Molto comune	36 (12,7)	1 (0,4)*
Edema ¹³	Comune	18 (6,3)	

Esami diagnostici			
Peso diminuito	Molto comune	79 (27,8)	15 (5,3)*
Creatinina ematica aumentata	Molto comune	192 (67,6)	8 (2,8)*
Gamma-glutamyltransferasi aumentata	Molto comune	151 (53,2)	34 (12,0)
Alanina aminotransferasi aumentata	Molto comune	125 (44,0)	12 (4,2)*
Lipasi aumentata	Molto comune	121 (42,6)	20 (7,0)
Tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) prolungato	Molto comune	63 (22,2)	2 (0,7)
Albumina diminuita	Molto comune	41 (14,4)	1 (0,4)
Emoglobina glicosilata aumentata	Comune	8 (2,8)	0
* #	Non sono state osservate ADR di grado 4 Reazioni avverse segnalate durante l'esperienza post-marketing. Queste sono derivate da segnalazioni spontanee per le quali non è sempre possibile stabilire in modo affidabile la frequenza o una relazione causale con l'esposizione al medicinale		
1	Infezioni del tratto urinario: comprende anche un singolo caso di urosepsi		
2	Ipersensibilità: comprende anche dermatite allergica		
3	Chetoacidosi: comprende anche chetoacidosi diabetica		
4	Disgeusia: comprende anche ageusia e ipogeusia		
5	Polmonite: comprende anche malattia polmonare interstiziale		
6	Stomatite: comprende anche ulcera aftosa e ulcerazioni della bocca		
7	Eruzione cutanea: comprende anche eruzione maculo-papulosa, eruzione cutanea maculare, eruzione cutanea generalizzata, eruzione cutanea papulare ed eruzione cutanea pruriginosa		
8	Pelle secca: comprende anche screpolature della pelle, xerosi e xeroderma		
9	Eritema: comprende anche eritema generalizzato		
10	Dermatite: comprende anche dermatite acneiforme		
11	Affaticamento: comprende anche astenia		
12	Secchezza della mucosa: comprende anche bocca secca e secchezza vulvo-vaginale		
13	Edema: comprende anche tumefazione del viso, edema della faccia ed edema palpebrale		

Descrizione di ADR selezionate

Iperglicemia

Iperglicemia (FPG >160 mg/dl) è stata segnalata in 190 pazienti (66,9%); eventi di grado 2 (FPG 160-250 mg/dl), 3 (FPG >250-500 mg/dl) e 4 (FPG >500 mg/dl) sono stati segnalati rispettivamente nel 16,2%, nel 33,8% e nel 4,6% dei pazienti.

In base ai valori basali di FPG e HbA1c, il 56% dei pazienti è stato considerato prediabetico (FPG >100-126 mg/dl [da 5,6 a 6,9 mmol/l] e/o HbA1c 5,7-6,4%) e il 4,2% dei pazienti è stato considerato diabetico (FPG ≥126 mg/dl [≥7,0 mmol/l] e/o HbA1c ≥6,5%). Il 74,8% dei pazienti che erano prediabetici al basale ha manifestato iperglicemia (di qualsiasi grado) quando trattato con alpelisib. Tra tutti i pazienti con un'iperglicemia di grado ≥2 (FPG ≥160 mg/dl), il tempo mediano alla prima insorgenza è stato di 15 giorni (intervallo: da 5 giorni a 900 giorni) (in base ai dati di laboratorio). La durata mediana dell'iperglicemia di grado ≥2 è stata di 10 giorni (IC 95%: da 8 a 13 giorni). Nei pazienti con iperglicemia di grado ≥2, il tempo mediano al miglioramento (almeno un grado dal primo evento) era di 8 giorni (IC al 95%: da 8 a 10 giorni). In tutti i pazienti che hanno continuato ad assumere fulvestrant dopo l'interruzione di Piqray, i livelli di FPG sono tornati al basale (normale).

L'iperglicemia è stata gestita con medicinali antidiabetici, vedere paragrafo 4.4.

Eruzione cutanea

Episodi di eruzione cutanea (comprese eruzione cutanea maculopapulosa, maculare, generalizzata, papulare e pruriginosa, dermatite e dermatite acneiforme) sono stati segnalati in 153 pazienti (53,9%). L'eruzione cutanea era prevalentemente lieve o moderata (grado 1 o 2) e sensibile alla terapia, e in alcuni casi era accompagnata da prurito e pelle secca. Eventi di grado 2 e 3 sono stati segnalati rispettivamente nel 13,7% e nel 20,1% dei pazienti, con un tempo mediano alla prima comparsa di 12 giorni (intervallo: da 2 a 220 giorni).

Tra i pazienti che hanno ricevuto un trattamento anti-rash profilattico, inclusi antistaminici, l'eruzione cutanea è stata segnalata meno frequentemente rispetto alla popolazione generale: 26,1% rispetto a 53,9% per tutti i gradi; 11,4% rispetto a 20,1% per il grado 3; 3,4% rispetto a 4,2% per l'eruzione cutanea che ha condotto alla sospensione definitiva di Piqray. Di conseguenza, è possibile iniziare una terapia a base di antistaminici come profilassi nel momento in cui si inizia il trattamento con Piqray.

Tossicità gastrointestinale (nausea, diarrea, vomito)

Diarrea, nausea e vomito sono stati segnalati rispettivamente nel 59,5%, nel 46,8% e nel 28,5% dei pazienti (vedere tabella 7).

Sono stati segnalati episodi diarroici di grado 2 e 3 rispettivamente nel 19,7% e nel 7,0% dei pazienti, con un tempo mediano all'esordio della diarrea di grado ≥ 2 di 50 giorni (intervallo: da 1 giorno a 954 giorni).

Diarrea severa e conseguenze cliniche, come disidratazione e danno renale acuto, sono state segnalate durante il trattamento con Piqray e sono state risolte con interventi appropriati (vedere tabella 4). Per la gestione dei sintomi sono stati usati farmaci antiemetici (per es. ondansetron) e antidiarroici (per es. loperamide) rispettivamente in 28 pazienti su 153 (17,6%) e in 109 pazienti su 169 (64,5%).

Osteonecrosi della mandibola/mascella (ONJ)

ONJ è stata segnalata nel 5,6% dei pazienti (16 su 284) nel braccio che ha assunto Piqray più fulvestrant. Quindici pazienti che hanno presentato ONJ sono stati esposti a somministrazione concomitante di bisfosfonati (per es. acido zoledronico). Pertanto, nei pazienti che ricevono Piqray e bisfosfonati non può essere escluso un maggior rischio di sviluppare ONJ.

Anziani

Nei pazienti di età ≥ 65 anni trattati con alpelisib più fulvestrant è stata riscontrata una maggiore incidenza di iperglicemia di grado 3-4 (45,3%) rispetto ai pazienti di età < 65 anni (33,5%), mentre in pazienti di età < 75 anni l'iperglicemia di grado 3 e 4 è stata segnalata nel 36% dei soggetti, rispetto al 55,9% dei pazienti di età ≥ 75 anni.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Le reazioni avverse associate a sovradosaggio sono state coerenti con il profilo di sicurezza di Piqray e hanno incluso iperglicemia, nausea, astenia ed eruzione cutanea.

Gestione

In tutti i casi di sovradosaggio, ove necessario, devono essere adottate misure generali sintomatiche e di supporto. Non esiste un antidoto noto per Piqray.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, altri agenti antineoplastici, codice ATC: L01XX65.

Meccanismo d'azione

Alpelisib è un inibitore della fosfatidilinositol-3-chinasi di classe I α -specifico (PI3K α). Le mutazioni “gain-of-function” del gene che codifica per la subunità α catalitica del PI3K (PIK3CA) conducono all’attivazione della via di segnalazione di PI3K α e AKT, alla trasformazione cellulare e alla generazione di tumori in modelli sia *in vitro* che *in vivo*.

In linee cellulari di carcinoma mammario, alpelisib ha inibito la fosforilazione dei bersagli a valle del PI3K, compreso l’AKT, e ha mostrato di avere un’attività nelle linee cellulari positive alla mutazione del gene PIK3CA.

Alpelisib *in vivo* ha inibito la via di segnalazione del PI3K/AKT e ridotto la crescita del tumore in modelli di xenotrapianti, compresi modelli di carcinoma mammario.

È stato dimostrato che l’inibizione del PI3K in seguito al trattamento con alpelisib induce un aumento nella trascrizione del recettore dell’estrogeno (ER) nelle cellule di carcinoma mammario.

L’associazione di alpelisib a fulvestrant ha dimostrato una maggiore attività antitumorale rispetto a ciascuno dei due trattamenti in monoterapia nei modelli di xenotrapianto derivati da linee cellulari di carcinoma mammario con PIK3CA mutato positivo all’ER.

La via di segnalazione del PI3K/AKT è responsabile dell’omeostasi del glucosio, e l’iperglicemia è una reazione avversa attesa dell’inibizione del PI3K sul bersaglio.

Efficacia e sicurezza clinica

Piqray è stato valutato in un importante studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco, di alpelisib in associazione a fulvestrant verso placebo nelle donne in post-menopausa, e negli uomini, con carcinoma mammario HR+, HER2- avanzato (recidiva a livello locoregionale o metastatico), la cui malattia era progredita o recidivata durante o dopo un trattamento con un inibitore dell’aromatasi (con o senza associazione a CDK4/6).

Sono stati arruolati in totale 572 pazienti suddivisi in due coorti, una con carcinoma mammario con mutazione del gene PIK3CA e una con carcinoma mammario senza mutazione del gene PIK3CA. I pazienti sono stati randomizzati per ricevere 300 mg di alpelisib più fulvestrant o placebo più fulvestrant in un rapporto di 1:1. La randomizzazione è stata stratificata per la presenza di metastasi al polmone e/o al fegato e precedente trattamento con inibitori del CDK4/6.

Nella coorte con mutazione del PIK3CA, 169 pazienti con una o più mutazioni PIK3CA (C420R, E542K, E545A, E545D [solo 1635G>T], E545G, E545K, Q546E, Q546R, H1047L, H1047R o H1047Y) sono stati randomizzati per ricevere alpelisib in associazione a fulvestrant e 172 pazienti sono stati randomizzati per ricevere placebo in associazione a fulvestrant. In questa coorte 170 pazienti (49,9%) presentavano metastasi al fegato/polmone e 20 pazienti (5,9%) avevano ricevuto un precedente trattamento con un inibitore del CDK4/6.

I pazienti avevano un’età mediana di 63 anni (intervallo: da 25 a 92 anni). Il 44,9% dei pazienti aveva 65 anni di età o più e \leq 85 anni. I pazienti inclusi erano bianchi (66,3%), asiatici (21,7%) e neri o afroamericani (1,2%). La popolazione dello studio includeva un soggetto maschio arruolato nella coorte PIK3CA-mutata e trattato con alpelisib e fulvestrant. Il 66% e il 33,4% dei soggetti aveva un *performance status* secondo l’ECOG rispettivamente di 0 e 1.

Il 97,7% dei pazienti aveva ricevuto una precedente terapia endocrina. Nel 67,7% dei soggetti, l'ultima terapia prima dell'arruolamento nello studio era stata la terapia endocrina. Le terapie endocrine più utilizzate sono state letrozolo e anastrozolo. Il setting dell'ultima terapia endocrina prima dell'arruolamento nello studio è stato terapeutico nel 47,8% dei soggetti e di terapia adiuvante nel 51,9% dei soggetti. Nel complesso, l'85,6% dei pazienti è stato considerato affetto da una malattia endocrino-resistente; la resistenza endocrina primaria (resistenza *de-novo*) è stata osservata nel 13,2% dei pazienti, mentre la resistenza endocrina secondaria (ricidiva/progressione dopo una risposta iniziale) nel 72,4% dei pazienti.

I dati demografici e le caratteristiche basali della patologia, il *performance status* secondo l'ECOG, la massa tumorale e la precedente terapia antineoplastica erano ben bilanciati tra i bracci dello studio.

Durante la fase di trattamento randomizzato, sono stati somministrati 300 mg di alpelisib o di placebo per via orale una volta al giorno su base continuativa. Fulvestrant è stato somministrato nel dosaggio di 500 mg per via intramuscolare nei giorni 1 e 15 del ciclo 1 e poi al giorno 1 di un ciclo di 28 giorni durante la fase di trattamento (somministrazione ± 3 giorni).

Ai pazienti non è stato permesso il passaggio dal placebo ad alpelisib né durante lo studio né dopo la progressione della malattia.

L'obiettivo primario dello studio era la sopravvivenza senza progressione della malattia (PFS, *progression-free survival*) in base ai criteri di valutazione della risposta tumorale nei tumori solidi (RECIST v1.1), basata sulla valutazione dello sperimentatore nei pazienti con carcinoma mammario avanzato con mutazione del PIK3CA. L'obiettivo secondario principale era la sopravvivenza complessiva (OS, *sopravvivenza complessiva*) per i pazienti con mutazione del gene PIK3CA.

Altri obiettivi secondari sono stati: PFS per i pazienti senza mutazione del PIK3CA, OS per i pazienti senza mutazione del PIK3CA.

La durata mediana del follow-up (tra la randomizzazione e la data di cut-off dei dati del 12 giugno 2018) è stata di 20 mesi nella coorte con mutazione del PIK3CA.

I risultati di efficacia nella coorte con mutazione del PIK3CA hanno mostrato un miglioramento statisticamente significativo della PFS nei pazienti che avevano ricevuto alpelisib più fulvestrant, rispetto ai pazienti che avevano ricevuto placebo più fulvestrant, con una riduzione stimata del 35% del rischio di progressione della malattia o di morte.

Tabella 8 Studio C2301 – Sintesi dei risultati di efficacia (coorte con mutazione del gene PIK3CA)

	Piqray + fulvestrant (n=169)	Placebo + fulvestrant (n=172)
<i>Dati basati sulle informazioni dell'analisi primaria alla data di cut-off del 12 giugno 2018</i>		
Sopravvivenza mediana senza progressione della malattia (PFS) (mesi, IC 95%)		
Valutazione radiologica dello sperimentatore [#]		
Coorte PIK3CA-mutata (N=341)	11,0 (7,5-14,5)	5,7 (3,7-7,4)
Hazard ratio (IC 95%)	0,65 (0,50-0,85)	
Valore p ^a	0,00065	
Valutazione del comitato di revisione indipendente in cieco* [#]		
Coorte PIK3CA-mutata (N=173)	11,1 (7,3-16,8)	3,7 (2,1-5,6)
Hazard ratio (IC 95%)	0,48 (0,32-0,71)	
Valore p	N/A	
<i>Dati basati sulle informazioni della seconda analisi intermedia di OS alla data di cut-off del 30 settembre 2019</i>		
Sopravvivenza mediana senza progressione della malattia (PFS) (mesi, IC 95%)		
Valutazione radiologica dello sperimentatore [#]		
Coorte PIK3CA-mutata (N=341)	11,0 (7,5-14,5)	5,7 (3,7-7,4)
Hazard ratio (IC 95%)	0,64 (0,50-0,81)	
Valore p	N/A	
Sopravvivenza complessiva (OS) (mesi, IC 95%)		
Coorte PIK3CA-mutata (N=341)	40,6 (32,2-NE)	31,2 (26,8-NE)
Hazard ratio (IC 95%)	0,77 (0,56-1,06)	
Valore p ^a	0,06	
IC = intervallo di confidenza; N = numero di pazienti; N/A = non applicabile; NE = non valutabile		
^a Il valore p è stato ottenuto con il test log-rank stratificato a una coda		
[#] Secondo RECIST 1.1		
* In base ad un approccio basato su audit al 50%		

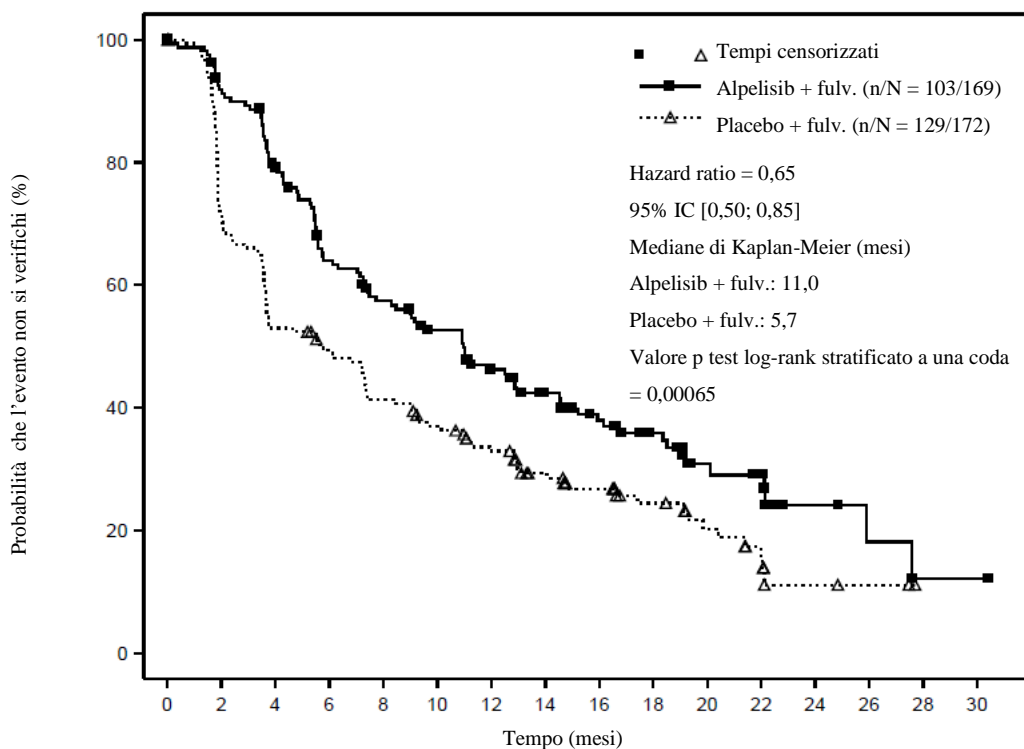
Nella coorte con mutazione del gene PIK3CA, le analisi del sottogruppo PFS mediante i fattori di stratificazione della randomizzazione, secondo la valutazione dello sperimentatore, hanno mostrato un effetto terapeutico generalmente coerente a favore del braccio alpelisib, indipendentemente dalla presenza o assenza di metastasi al polmone/fegato.

Nei 20 pazienti trattati precedentemente con inibitore del CDK4/6, l'hazard ratio (HR) era di 0,48 (IC al 95%: 0,17, 1,36); la PFS mediana era di 1,8 mesi (IC 95%: 1,7, 3,6) nel braccio placebo più fulvestrant e di 5,5 mesi (IC 95%: 1,6, 16,8) nel braccio alpelisib più fulvestrant.

Utilizzando i dati alla data di cut-off del 12 giugno 2018, i risultati della PFS per il sottogruppo di pazienti endocrino-resistenti (HR = 0,64; IC al 95%: 0,49; 0,85; n = 292) e pazienti endocrino-sensibili (HR = 0,87; IC al 95%: 0,35; 2,17; n = 39) erano a favore del braccio alpelisib più fulvestrant. Il numero di pazienti endocrino-sensibili con una mutazione PIK3CA era limitato (n = 39) e i risultati devono essere interpretati con cautela.

Utilizzando i dati alla data di cut-off del 12 giugno 2018, il tasso di risposta globale nei pazienti con malattia misurabile al basale era del 35,7% (IC 95%: 27,4; 44,7) nel braccio con alpelisib più fulvestrant e del 16,2% (IC 95%: 10,4; 23,5) nel braccio con placebo più fulvestrant.

Figura 1 Grafico di Kaplan-Meier sulla sopravvivenza senza progressione della malattia nella coorte con mutazione del PIK3CA secondo valutazione dello sperimentatore locale



Tempo (mesi)	Numero di soggetti ancora a rischio																															
Tempo (mesi)	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	29	30	31
Alpelisib + fulv.	169	158	145	141	123	113	97	95	85	82	75	71	62	54	50	43	39	32	30	27	17	16	14	5	5	4	3	3	1	1	1	0
Placebo + fulv.	172	167	120	111	89	88	80	77	67	66	58	54	48	41	37	29	29	21	20	19	14	13	9	3	3	2	2	2	0	0	0	0

Coorte senza mutazione del gene PIK3CA

Non è stato osservato alcun beneficio sulla PFS nei pazienti i cui tumori non presentavano una mutazione tissutale PIK3CA.

Uso precedente di fulvestrant nello studio CBYL719X2102

I pazienti precedentemente trattati con fulvestrant non sono stati inclusi nello studio registrativo. Nello studio di fase I CBYL719X2101, 39 soggetti erano stati precedentemente trattati con fulvestrant. Le migliori risposte complessive al trattamento con alpelisib più fulvestrant per i 21 soggetti con mutazioni PIK3CA e malattia misurabile al basale sono state la risposta parziale in 7 soggetti, la malattia stabile in 11 soggetti e la malattia progressiva in 2 soggetti. Pertanto, l'evidenza dell'efficacia di questo trattamento in pazienti precedentemente trattati con fulvestrant non è stata stabilita a causa dei dati limitati al momento (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Piqray in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il carcinoma mammario (vedere paragrafo 4.2 per le informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di alpelisib è stata studiata nei pazienti che stavano assumendo una terapia per via orale a dosi comprese tra 30 e 450 mg al giorno. A soggetti sani sono state somministrate dosi orali singole comprese tra 300 e 400 mg. La farmacocinetica era comparabile tra i pazienti oncologici e i soggetti sani.

Assorbimento

Dopo la somministrazione per via orale di alpelisib, il tempo mediano per raggiungere il picco della concentrazione plasmatica (T_{max}) variava dalle 2,0 alle 4,0 ore, indipendentemente dalla dose, dal tempo o dal regime. In base alla modellazione dell'assorbimento, è stato stimato che la biodisponibilità era molto alta (>99%) dopo l'assunzione di cibo, ma più bassa a digiuno (~68,7% ad una dose di 300 mg). Ci si può attendere che nella maggior parte dei pazienti i livelli plasmatici omeostatici di alpelisib in seguito a dosaggio giornaliero siano raggiunti il terzo giorno dopo l'inizio della terapia.

Effetto del cibo

L'assorbimento di alpelisib è influenzato dal cibo. Un pasto ad alto contenuto di calorie e di grassi (HFHC) (985 calorie con 58,1 g di grassi) ha aumentato l' AUC_{inf} del 73% e il C_{max} dell'84% nei volontari sani, dopo una dose orale singola di alpelisib di 300 mg, rispetto allo stato a digiuno, mentre un pasto a basso contenuto di calorie e di grassi (LFLC) (334 calorie con 8,7 g di grassi) ha aumentato l' AUC_{inf} del 77% e il C_{max} del 145%. Non sono state osservate differenze significative per l' AUC_{inf} tra il pasto LFLC e HFHC con un rapporto medio geometrico di 0,978 (IC: 0,876; 1,09), a dimostrazione che né il contenuto di grassi né l'apporto calorico complessivo hanno un impatto notevole sull'assorbimento. La possibile causa dell'effetto del cibo è l'aumento della solubilità gastrointestinale da parte della bile che viene secreta in risposta all'assunzione di cibo. Di conseguenza, Piqray deve essere preso subito dopo il cibo circa alla stessa ora ogni giorno.

Distribuzione

Alpelisib si lega moderatamente alle proteine con una frazione libera del 10,8% indipendentemente dalla concentrazione. Alpelisib si è distribuito equamente tra eritrociti e plasma con un rapporto *in vivo* sangue-plasma medio di 1,03. Poiché alpelisib è un substrato dei trasportatori di efflusso umani, non si prevede che si verifichi nell'uomo la penetrazione della barriera emato-encefalica. Il volume di distribuzione di alpelisib allo stato stazionario (V_{ss}/F) è stimato a 114 litri (CV% inter-soggetto 46%).

Biotrasformazione

Studi *in vitro* hanno dimostrato che la formazione del metabolita idrolitico BZG791 ad opera dell'idrolisi chimica ed enzimatica degli amidi era un'importante via metabolica, seguita da un minore contributo del CYP3A4. L'idrolisi di alpelisib si verifica a livello sistemico sia per decomposizione chimica che per idrolisi enzimatica tramite enzimi ad alta capacità, espressi in modo ubiquitario (esterasi, amidasi, colinesterasi), non limitati al fegato. I metaboliti mediati dal CYP3A4 e i glucuronidi ammontavano a ~15% della dose; il BZG791 costituiva il ~40-45% della dose. Il resto della frazione assorbita della dose è stato escreto sotto forma di alpelisib.

Eliminazione

Alpelisib mostra una bassa clearance con 9,2 l/h (CV% 21%) in base all'analisi farmacocinetica di popolazione dopo l'assunzione di cibo. L'emivita derivata dalla popolazione, indipendentemente dalla dose e dall'ora, è stata di 8-9 ore allo stato stazionario a una dose di 300 mg una volta al giorno.

In uno studio di bilanciamento della massa umana, in seguito a somministrazione orale, alpelisib e i suoi metaboliti erano escreti nelle feci (81,0%), soprattutto attraverso il trasporto epatobiliare e/o la secrezione intestinale di alpelisib, o metabolizzato in BZG791. L'escrezione nell'urina è minore (13,5%), con alpelisib invariato (2%). In seguito a una singola dose orale di [14C]-alpelisib, il 94,5% della dose radioattiva totale somministrata è stato recuperato entro 8 giorni.

Linearità/Non linearità

La farmacocinetica è risultata essere lineare rispetto alla dose e all'ora dopo l'assunzione di cibo tra 30 e 450 mg. Dopo dosi multiple, l'esposizione ad alpelisib (AUC) allo stato stazionario è solo leggermente più alta rispetto a una singola dose, con un accumulo medio da 1,3 a 1,5 con un regime posologico giornaliero.

Interazione metabolica

Substrati del CYP3A4

In uno studio di interazione farmacologica con il substrato sensibile del CYP3A4 everolimus, l'AUC è aumentata dell'11,2%. Non sono previsti cambiamenti clinicamente significativi a seguito dell'interazione farmacologica con i substrati del CYP3A4.

Induttori e inibitori del CYP3A4

Gli effetti degli induttori o degli inibitori del CYP3A4 non sono stati valutati negli studi clinici. Non sono previsti cambiamenti clinicamente significativi nell'esposizione complessiva a causa della bassa frazione (<15%) metabolizzata dal CYP3A4.

Interazione basata sui trasportatori

Sulla base dei dati *in vitro*, l'inibizione del trasportatore di anioni organici renali OAT3 da parte di alpelisib (e/o del suo metabolita BZG791) non può essere trascurata nei pazienti alla dose terapeutica.

Alpelisib ha mostrato solo una debole inibizione *in vitro* nei confronti dei trasportatori di efflusso espressi in modo ubiquitario (P-gp, BCRP, MRP2, BSEP), dei trasportatori di soluti all'ingresso del fegato (OATP1B1, OATP1B3, OCT1) e dei trasportatori di soluti nel rene (OAT1, OCT2, MATE1, MATE2K). Poiché le concentrazioni omeostatiche sistemiche non legate (o concentrazioni all'ingresso del fegato) sia alla dose terapeutica che alla dose massima tollerata sono significativamente inferiori alle costanti di inibizione non legate determinate sperimentalmente o all'IC₅₀, l'inibizione non si traduce in significatività clinica. A causa delle elevate concentrazioni di alpelisib nel lume intestinale, non è possibile escludere completamente un effetto sulla P-gp e sulla BCRP intestinali.

Popolazioni speciali

Effetto di età, peso corporeo e genere

L'analisi farmacocinetica della popolazione ha mostrato che non vi sono effetti clinicamente rilevanti di età, peso corporeo o genere sull'esposizione sistemica di alpelisib che richiederebbero un adeguamento della dose di Piqray.

Pazienti pediatrici (al di sotto dei 18 anni)

La farmacocinetica di Piqray nei minori di età compresa tra 0 e 18 anni non è stata stabilita. Non ci sono dati disponibili.

Anziani (di 65 anni di età o più)

Dei 284 pazienti che hanno ricevuto Piqray nello studio di fase III (nel braccio alpelisib più fulvestrant), 117 pazienti avevano più di 65 anni di età e 34 pazienti avevano un'età compresa tra 75 e 87 anni. Non sono state osservate differenze complessive nell'esposizione di Piqray tra questi pazienti e i pazienti più giovani (vedere paragrafo 4.2).

Razza/etnia

Le analisi farmacocinetiche della popolazione e le analisi farmacocinetiche effettuate in uno studio di fase I condotto su pazienti oncologici giapponesi hanno dimostrato che non vi sono effetti clinicamente rilevanti dell'etnia sull'esposizione sistemica di Piqray.

I parametri farmacocinetici non compartimentali, in seguito ad assunzione di dosi giornaliere singole e multiple di Piqray, per i pazienti giapponesi erano molto simili a quelle riportate nella popolazione caucasica.

Compromissione renale

In base a una analisi di farmacocinetica della popolazione che ha incluso 117 pazienti con funzione renale normale (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²) / (CLcr ≥ 90 ml/min), 108 pazienti con compromissione renale lieve (eGFR da 60 a < 90 ml/min/1,73 m²) / (CLcr da 60 a < 90 ml/min) e 45 pazienti con compromissione renale moderata (eGFR da 30 a < 60 ml/min/1,73 m²), la compromissione renale lieve e moderata non ha avuto effetti sull'esposizione di alpelisib (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

In base ad uno studio di farmacocinetica condotto su pazienti con compromissione epatica, la compromissione epatica moderata e severa ha avuto un effetto trascurabile sull'esposizione di alpelisib (vedere paragrafo 4.2). L'esposizione media per alpelisib era maggiore di 1,26 volte nei pazienti con compromissione epatica severa (GMR: 1,00 per C_{max}; 1,26 per AUC_{last}/AUC_{inf}).

In base ad una analisi di farmacocinetica della popolazione che ha incluso 230 pazienti con funzione epatica normale, 41 pazienti con compromissione epatica lieve e nessun paziente con compromissione epatica moderata, la compromissione epatica lieve e moderata non ha avuto effetto sull'esposizione di alpelisib (vedere paragrafo 4.2), supportando ulteriormente i risultati dello studio specifico sulla compromissione epatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sicurezza farmacologica e tossicità a dosi ripetute

La maggior parte degli effetti osservati di alpelisib sono legati all'attività farmacologica di alpelisib in quanto inibitore p110 α -specifico della via del PI3K, come l'influenza sull'omeostasi del glucosio che conduce a iperglicemia e il rischio di un aumento della pressione sanguigna. Il midollo osseo e il tessuto linfoide, il pancreas e alcuni organi riproduttivi di entrambi i generi sono stati i principali organi bersaglio per gli eventi avversi. Effetti sul midollo osseo e sul tessuto linfoide in genere erano reversibili alla cessazione del trattamento. Effetti sul pancreas e sugli organi riproduttivi non si sono del tutto risolti, ma hanno mostrato una tendenza alla risoluzione.

Sicurezza farmacologica cardiovascolare

A concentrazioni ~ 13 volte superiori l'esposizione nell'uomo, alla dose raccomandata di 300 mg/giorno, è stata evidenziata una inibizione dei canali di hERG *in vitro* (IC₅₀ di 9,4 μ M). Nessun effetto elettrofisiologico rilevante è stato osservato nei cani.

Cancerogenicità e mutagenicità

Non sono stati condotti studi di cancerogenicità.

I risultati di studi standard di genotossicità con alpelisib sono risultati negativi. In uno studio di tossicità a dosi ripetute nei ratti, in cui è stata integrata l'analisi del micronucleo, i livelli di esposizione di alpelisib erano 1,4 volte più alti nei maschi e 2 volte più alti nelle femmine rispetto all'esposizione terapeutica negli esseri umani adulti trattati alla dose raccomandata. Pertanto, il potenziale di genotossicità di alpelisib nell'uomo non può essere escluso.

Tossicità riproduttiva

Studi sullo sviluppo embrio-fetale nei ratti e nei conigli hanno dimostrato che la somministrazione per via orale di alpelisib durante l'organogenesi ha indotto embriotossicità, fetotossicità e teratogenicità. Nei ratti e nei conigli, dopo l'esposizione prenatale ad alpelisib, si sono osservate maggiori incidenze di perdite pre e post-impianto, ridotto peso fetale e maggiori incidenze di anomalie fetali (ventricolo cerebrale dilatato, ridotta ossificazione e malformazioni scheletriche), a partire da esposizioni inferiori a quelle nell'uomo alla dose più alta raccomandata di 300 mg, ad indicare la rilevanza del potenziale clinico.

Non è stato condotto uno studio sulla fertilità nei ratti; tuttavia in studi di tossicità a dosi ripetute, si sono osservati effetti avversi negli organi riproduttivi, come atrofia vaginale o uterina e variazioni del ciclo estrale nel ratto, diminuzione del peso di prostata e testicoli in ratti e cani e atrofia prostatica nei cani, a dosi clinicamente rilevanti in base all'AUC.

Fototossicità

Un test di fototossicità *in vitro* sulla linea cellulare di fibroblasti murini Balb/c 3T3 non ha identificato una potenziale fototossicità rilevante per alpelisib.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina
Mannitolo
Amido di sodio glicolato
Ipromellosa
Magnesio stearato

Rivestimento con film

Ipromellosa
Ossido di ferro nero (E172)
Ossido di ferro rosso (E172)
Biossido di titanio (E 171)
Macrogol
Talco

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PCTFE/alluminio (cloruro di polivinile/policlorotrifluoroetilene/alluminio) sigillati in un supporto di cartone contenenti 14 compresse rivestite con film.

Piqray 50 mg e 200 mg compresse rivestite con film

Confezioni contenenti 28 compresse rivestite con film (14 da 50 mg e 14 da 200 mg) o 56 compresse rivestite con film (28 da 50 mg e 28 da 200 mg).

Confezioni multiple contenenti 168 compresse rivestite con film (3x 56, ciascuna contenente 28 compresse da 50 mg e 28 compresse da 200 mg).

Piqray 150 mg compresse rivestite con film

Confezioni contenenti 28 o 56 compresse rivestite con film.

Confezioni multiple contenenti 168 (3x 56) compresse rivestite con film.

Piqray 200 mg compresse rivestite con film

Confezioni contenenti 14 o 28 compresse rivestite con film.

Confezioni multiple contenenti 84 (3x 28) compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublino 4
Irlanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1455/001-009

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

27 luglio 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberga
Germania

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovskova ulica 57
1526 Ljubljana
Slovenia

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio di Piqray in ciascuno Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'autorità nazionale competente il contenuto e il formato del programma educativo, compresi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e ogni altro aspetto del programma.

Il programma educativo ha lo scopo di aumentare la consapevolezza e fornire informazioni sui segni e sintomi dell'iperglicemia severa, inclusa la chetoacidosi, e su come gestirli.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che in ogni Stato membro in cui Piqray è commercializzato, tutti gli operatori sanitari che si prevede prescriveranno Piqray abbiano accesso a/siano in possesso del materiale educativo per il medico.

Il materiale educativo per il medico deve contenere:

- il riassunto delle caratteristiche del prodotto
- la guida per gli operatori sanitari

La guida per gli operatori sanitari deve contenere i seguenti elementi chiave:

- **Prima di iniziare il trattamento**

- Piqray è associato ad un aumentato rischio di iperglicemia.
- I pazienti ad alto rischio (diabetici, pre-diabetici, FPG >250 mg/dl, IMC \geq 30 o età \geq 75 anni) necessitano di un consulto con un operatore sanitario esperto nel trattamento dell'iperglicemia.
- L'attuale trattamento antidiabetico del paziente potrebbe essere influenzato dal trattamento con alpelisib a causa dell'interazione con antidiabetici orali metabolizzati da CYP2C9 e CYP2C8 (inclusi, a titolo esemplificativo, repaglinide, rosiglitazone, glipizide e tolbutamide).
- Eseguire test per FPG e HbA1c e ottimizzare il livello di glucosio nel sangue del paziente prima di iniziare il trattamento con alpelisib.
- Informare i pazienti riguardo al rischio di iperglicemia, alla necessità di attuare cambiamenti nello stile di vita, ai segni e sintomi dell'iperglicemia (ad esempio, sete eccessiva, minzione più frequente del solito o quantità di urina maggiore del solito, aumento dell'appetito con perdita di peso; difficoltà respiratorie, mal di testa, nausea, vomito) e all'importanza di contattare immediatamente un professionista sanitario se i sintomi si presentano.

- **Durante il trattamento**

- Seguire il programma per il monitoraggio della glicemia a digiuno secondo le istruzioni di Piqray. Si prega di notare che vi sono programmi diversi per pazienti con e senza fattori di rischio.
- In caso di iperglicemia, seguire la tabella di modifica e gestione della dose correlata all'iperglicemia, secondo le istruzioni di Piqray.
- All'inizio del trattamento antidiabetico, è necessario prendere in considerazione le possibili interazioni farmacologiche.

- **Obbligo di condurre attività post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Studio di efficacia post-autorizzativo (PAES): al fine di indagare ulteriormente l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di alpelisib in associazione a fulvestrant in donne in post-menopausa e uomini, affetti da carcinoma mammario avanzato positivo ai recettori ormonali (HR), negativo al recettore del fattore umano di crescita epidermico di tipo 2 (HER2), con mutazione di PIK3CA, dopo progressione di malattia successiva a terapia endocrina in monoterapia, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il rapporto finale dello studio di fase III randomizzato controllato con placebo CBYL719C2301 (SOLAR-1).	31 agosto 2022

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA DELLE CONFEZIONI CONTENENTI COMPRESSE DA 150 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Piqray 150 mg compresse rivestite con film
alpelisib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di alpelisib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

28 compresse

Fornitura per 14 giorni per una dose giornaliera di 300 mg.

56 compresse

Fornitura per 28 giorni per una dose giornaliera di 300 mg.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublino 4
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1455/001	28 compresse rivestite con film da 150 mg
EU/1/20/1455/002	56 compresse rivestite con film da 150 mg

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Piqray 150 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA DELLA CONFEZIONE MULTIPLA CONTENENTE COMPRESSE DA 150 MG (CON BLUE BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Piqray 150 mg compresse rivestite con film
alpelisib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di alpelisib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

Confezione multipla: 168 (3 x 56) compresse
Fornitura per 3x28 giorni per una **dose giornaliera di 300 mg**.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublino 4
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1455/003

168 (3 x 56) compresse rivestite con film da 150 mg

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Piqray 150 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

**SCATOLA INTERMEDIA DELLA CONFEZIONE MULTIPLA CONTENENTE
COMPRESSE DA 150 MG (SENZA BLUE BOX)**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Piqray 150 mg compresse rivestite con film
alpelisib

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di alpelisib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

56 compresse

Fornitura per 28 giorni per una **dose giornaliera di 300 mg.**

Componente di una confezione multipla. Non vendibile separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublino 4
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1455/003

168 (3 x 56) compresse rivestite con film da 150 mg

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Piqray 150 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER DI CONFEZIONI CONTENENTI COMPRESSE DA 150 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Piqray 150 mg compresse
alpelisib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

lun.
mar.
mer.
gio.
ven.
sab.
dom.

Prendere entrambe le compresse della fila colorata subito dopo l'assunzione di cibo il giorno indicato.

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA DELLE CONFEZIONI CONTENENTI COMPRESSE DA 200 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Piqray 200 mg compresse rivestite con film
alpelisib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg di alpelisib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

14 compresse

Fornitura per 14 giorni per una dose giornaliera di 200 mg.

28 compresse

Fornitura per 28 giorni per una dose giornaliera di 200 mg.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublino 4
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1455/007	14 compresse rivestite con film da 200 mg
EU/1/20/1455/008	28 compresse rivestite con film da 200 mg

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Piqray 200 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA DELLA CONFEZIONE MULTIPLA CONTENENTE COMPRESSE DA 200 MG (CON BLUE BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Piqray 200 mg compresse rivestite con film
alpelisib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg di alpelisib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

Confezione multipla: 84 (3 x 28) compresse
Fornitura per 3x28 giorni per una **dose giornaliera di 200 mg**.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublino 4
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1455/009 84 (3 x 28) compresse rivestite con film da
200 mg

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Piqray 200 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

**SCATOLA INTERMEDIA DELLA CONFEZIONE MULTIPLA CONTENENTE
COMPRESSE DA 200 MG (SENZA BLUE BOX)**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Piqray 200 mg compresse rivestite con film
alpelisib

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg di alpelisib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

28 compresse

Fornitura per 28 giorni per una **dose giornaliera di 200 mg.**

Componente di una confezione multipla. Non vendibile separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublino 4
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1455/009

84 (3 x 28) compresse rivestite con film da 200 mg

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Piqray 200 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER DI CONFEZIONI CONTENENTI COMPRESSE DA 200 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Piqray 200 mg compresse
alpelisib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

lun.
mar.
mer.
gio.
ven.
sab.
dom.

Prendere una compressa subito dopo l'assunzione di cibo il giorno indicato.

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA DELLE CONFEZIONI CONTENENTI COMPRESSE DA 50 MG E DA 200 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Piqray 50 mg compresse rivestite con film
Piqray 200 mg compresse rivestite con film
alpelisib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg o 200 mg di alpelisib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

14 compresse da 50 mg
14 compresse da 200 mg
Fornitura per 14 giorni per una **dose giornaliera di 250 mg.**
28 compresse da 50 mg
28 compresse da 200 mg
Fornitura per 28 giorni per una **dose giornaliera di 250 mg.**

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublino 4
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1455/004	14 compresse rivestite con film da 50 mg + 14 compresse rivestite con film da 200 mg
EU/1/20/1455/005	28 compresse rivestite con film da 50 mg + 28 compresse rivestite con film da 200 mg

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Piqray 50 mg + 200 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA DELLA CONFEZIONE MULTIPLA CONTENENTE COMPRESSE DA 50 MG E DA 200 MG (CON BLUE BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Piqray 50 mg compresse rivestite con film
Piqray 200 mg compresse rivestite con film
alpelisib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg o 200 mg di alpelisib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

Confezione multipla:

84 (3x28) compresse da 50 mg

84 (3x28) compresse da 200 mg

Fornitura per 3x28 giorni per una **dose giornaliera di 250 mg**.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublino 4
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1455/006

84 (3x28) compresse rivestite con film da 50 mg + 84 (3x28)
compresse rivestite con film da 200 mg

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Piqray 50 mg + 200 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

**SCATOLA INTERMEDIA DELLA CONFEZIONE MULTIPLA CONTENENTE
COMPRESSE DA 50 MG E DA 200 MG (SENZA BLUE BOX)**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Piqray 50 mg compresse rivestite con film
Piqray 200 mg compresse rivestite con film
alpelisib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg o 200 mg di alpelisib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

28 compresse da 50 mg
28 compresse da 200 mg
Fornitura per 28 giorni per una **dose giornaliera di 250 mg**.
Componente di una confezione multipla. Non vendibile separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublino 4
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1455/006

84 compresse rivestite con film da 50 mg + 84 compresse rivestite con film da 200 mg (3 x 28 + 28)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Piqray 50 mg + 200 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER DI CONFEZIONI CONTENENTI COMPRESSE DA 50 MG E DA 200 MG

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Piqray 50 mg compresse
Piqray 200 mg compresse
alpelisib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited

3. DATA DI SCADENZA

EXP.

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

lun.
mar.
mer.
gio.
ven.
sab.
dom.

Prendere entrambe le compresse della fila colorata subito dopo l'assunzione di cibo il giorno indicato.

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Piqray 50 mg compresse rivestite con film
Piqray 150 mg compresse rivestite con film
Piqray 200 mg compresse rivestite con film
alpelisib

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Piqray e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Piqray
3. Come prendere Piqray
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Piqray
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Piqray e a cosa serve

Cos'è Piqray

Piqray contiene il principio attivo alpelisib, che appartiene ad un gruppo di farmaci chiamati inibitori della fosfatidilinositolo-3-chinasi (PI3K).

A cosa serve Piqray

Piqray serve per il trattamento di donne in post-menopausa e uomini affetti da un tipo di tumore al seno chiamato carcinoma mammario avanzato positivo al recettore ormonale (HR), negativo al recettore 2 del fattore di crescita dell'epidermide umano (HER2). Piqray viene usato in associazione a fulvestrant, una terapia antitumorale ormonale, in pazienti in cui il tumore non ha risposto ad altri trattamenti ormonali e presenta alcune variazioni (mutazioni) in un gene chiamato PIK3CA.

Il medico le preleverà un campione di sangue e/o di tessuto tumorale per esaminare le mutazioni di PIK3CA. Se il risultato sarà positivo, è probabile che il tumore risponda al trattamento con Piqray.

Come funziona Piqray

Piqray funziona bloccando gli effetti di enzimi chiamati fosfatidilinositolo-3-chinasi (PI3K). Questi enzimi aiutano le cellule tumorali a crescere e moltiplicarsi. Bloccando la loro azione, Piqray può ridurre la crescita e la diffusione del cancro e contribuire a distruggere le cellule tumorali.

Se ha domande sul funzionamento di Piqray o vuole sapere perché le è stato prescritto questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Piqray

Segua attentamente tutte le istruzioni del medico, che possono anche essere diverse dalle informazioni generali contenute in questo foglio. Se ha dubbi, si rivolga al medico.

Non prenda Piqray:

- se è allergico ad alpelisib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati nel paragrafo 6). Se pensa di poter essere allergico, chiedi consiglio al medico.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Piqray.

Se prima di prendere Piqray si verifica una delle seguenti condizioni, informi il medico o il farmacista:

- se ha o ha avuto in passato alti livelli di zucchero nel sangue o diabete (o segni di alti livelli di zucchero nel sangue, come sete eccessiva e bocca secca, bisogno di urinare più frequentemente del normale, produzione di quantità di urina maggiori del solito, stanchezza, nausea, aumento di appetito con perdita di peso);
- se ha sofferto in passato di sindrome di Stevens-Johnson (SJS), eritema multiforme (EM), reazione a farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) o necrolisi epidermica tossica (TEN; i possibili sintomi comprendono: arrossamento della pelle, formazione di bolle/vescicole su labbra, occhi o bocca, esfoliazione della pelle, con o senza febbre, eruzione cutanea);
- se ha una grave malattia ossea che colpisce la mandibola/mascella (osteonecrosi della mandibola/mascella, ONJ).

Se durante il trattamento con Piqray si verifica una delle seguenti condizioni, informi immediatamente il medico o il farmacista:

- eruzione cutanea, prurito, orticaria, affanno, difficoltà respiratoria, sibili respiratori, tosse, sensazione di testa leggera, capogiro, alterazioni dello stato di coscienza, pressione sanguigna bassa, arrossamento della pelle, gonfiore al volto o alla gola, colorazione bluastra di labbra, lingua o pelle (possibili segni di gravi reazioni allergiche);
- problemi respiratori nuovi o modificati, come difficoltà o dolore alla respirazione, tosse, respiro rapido, colorazione bluastra di labbra, lingua o pelle, singhiozzo (possibili segni di polmonite non infettiva o polmonite);
- aumento della sete e bocca secca, bisogno di urinare più frequentemente del solito, stanchezza, nausea, aumento di appetito con perdita di peso (possibili segni di aumento dello zucchero nel sangue);
- eruzione cutanea, arrossamento della pelle, formazione di bolle/vescicole su labbra, occhi o bocca, esfoliazione della pelle, accompagnata a volte con febbre (possibili segni di una delle seguenti condizioni della pelle: sindrome di Stevens-Johnson (SJS), eritema multiforme (EM), reazione a farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) o necrolisi epidermica tossica (TEN));
- sintomi nuovi o in peggioramento che colpiscono la bocca (come perdita di denti, dolore o gonfiore, mancata guarigione di piaghe in bocca o secrezione);
- Piqray può causare diarrea grave.

Il medico potrebbe dover trattare questi sintomi, interrompere temporaneamente la terapia, ridurre la dose o sospendere definitivamente il trattamento con Piqray.

Esami del sangue da eseguire prima e durante il trattamento con Piqray

Il medico la sottoporrà ad esami del sangue prima e regolarmente durante il trattamento con Piqray per monitorare i livelli di zucchero nel sangue. In base ai risultati ottenuti, il medico adotterà le misure necessarie, come prescrivere un farmaco per abbassare i livelli di zucchero nel sangue. Se necessario, il medico potrà decidere di interrompere temporaneamente la terapia con Piqray o ridurre la dose di Piqray in modo da permettere la diminuzione dei livelli di zucchero nel sangue. Il medico potrà anche decidere di sospendere definitivamente il trattamento con Piqray.

Esegua regolarmente test sui livelli di zucchero nel sangue prima di iniziare il trattamento, durante il trattamento e dopo la fine del trattamento con Piqray.

- Il medico le indicherà esattamente quando e dove sottoporsi agli esami del sangue. Il trattamento con Piqray può essere iniziato solo se tali esami dimostrano che i livelli di zucchero nel sangue sono corretti. Ciò è dovuto al fatto che Piqray può aumentare i livelli di zucchero nel sangue (iperglicemia), condizione che può essere grave e necessitare di un trattamento. Solo grazie a regolari esami del sangue a digiuno il medico potrà capire se sta sviluppando un'iperglicemia.
- Il medico le indicherà esattamente quando e dove controllare i livelli di zucchero nel sangue. È possibile che questo tipo di controllo debba essere effettuato con maggiore frequenza nelle prime 4 settimane di trattamento e soprattutto nelle prime 2 settimane di trattamento con Piqray. In seguito, sarà necessario sottoporsi ad esami del sangue almeno una volta al mese, a seconda dei livelli di zucchero nel sangue.

Bambini e adolescenti

Piqray non deve essere usato in bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età.

Altri medicinali e Piqray

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, in particolare:

- eltrombopag, un medicinale usato per trattare una conta piastrinica bassa;
- medicinali usati per trattare il carcinoma mammario, come lapatinib, everolimus o ribociclib;
- pantoprazolo, un medicinale usato per trattare il bruciore di stomaco e ridurre la quantità di acidi prodotti dallo stomaco;
- midazolam, un medicinale usato per la sedazione o per i disturbi del sonno;
- rifampicina, un medicinale per trattare la tubercolosi e alcune altre infezioni gravi;
- encorafenib, un medicinale usato per trattare un certo tipo di cancro della pelle;
- warfarin, un medicinale usato per ridurre la capacità di coagulazione del sangue.

Si rivolga al medico o al farmacista se non è sicuro che un medicinale che sta assumendo sia compreso tra quelli sopra elencati.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Piqray non deve essere utilizzato in donne che sono in gravidanza o sospettano di esserlo o durante l'allattamento. Piqray può danneggiare il feto. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale. Le donne non devono allattare al seno durante il trattamento e per almeno 1 settimana dopo l'ultima dose di Piqray. Il medico le illustrerà i possibili rischi derivanti dall'assunzione di Piqray durante la gravidanza o l'allattamento.

Se è una donna in età fertile, il medico deve accertarsi che non sia in corso una gravidanza prima di iniziare il trattamento con Piqray. Ciò include la possibilità di eseguire un test di gravidanza.

Le donne in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e per almeno 1 settimana dopo la fine del trattamento con Piqray. Chiedi al medico quali sono i metodi di contraccezione appropriati. Se pensa di essere incinta dopo aver iniziato il trattamento con Piqray, informi immediatamente il medico.

Durante il trattamento e per almeno 1 settimana dopo la fine del trattamento, i pazienti maschi devono usare un preservativo durante il rapporto sessuale con le proprie partner in età fertile. Se la partner di un paziente maschio sospetta di poter essere incinta durante questo periodo deve informare immediatamente il medico.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Il trattamento con Piqray può generare stanchezza, perciò si consiglia cautela nel guidare veicoli e nell'utilizzare macchinari durante il trattamento con Piqray.

Piqray contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compresse rivestite con film, cioè essenzialmente ‘senza sodio’.

3. Come prendere Piqray

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

Quanto Piqray prendere

Di norma la dose iniziale di Piqray è di 300 mg una volta al giorno. Il medico deciderà la dose giusta per lei.

A seconda della dose prescritta, il numero di compresse da prendere è il seguente:

- dose di 300 mg: due compresse da 150 mg
- dose di 250 mg: una compressa da 200 mg e una compressa da 50 mg
- dose di 200 mg: una compressa da 200 mg

Se vomita dopo aver preso la compressa o le compresse di Piqray, non ne prenda altre fino alla successiva dose prevista.

Il medico definirà la dose di fulvestrant che dovrà assumere e quando assumerla.

A seconda della risposta del suo corpo al trattamento con Piqray, il medico potrà decidere di adeguare la dose di Piqray. È molto importante che lei segua le istruzioni che le darà il medico. Qualora comparissero alcuni effetti indesiderati, il medico potrà modificare o abbassare la dose oppure interrompere il trattamento per un certo periodo di tempo o definitivamente.

Quando prendere Piqray

Le compresse di Piqray sono fornite in confezioni contenenti dei blister. Ogni blister mostra quale(i) compressa(e) prendere ogni giorno della settimana. Segua le istruzioni riportate sul blister.

Prenda Piqray una volta al giorno, subito dopo l'assunzione di cibo. Prendere Piqray alla stessa ora ogni giorno la aiuterà a ricordare quando assumere il medicinale.

Come prendere Piqray

Le compresse di Piqray devono essere ingerite intere, senza essere masticate, frantumate o suddivise prima dell'ingestione. Non ingerisca compresse rotte, incrinare o comunque danneggiate poiché in questo modo potrebbe non assumere la dose completa di Piqray.

Per quanto tempo prendere Piqray

Prenda Piqray per il periodo che le indicherà il medico.

Questo è un trattamento a lungo termine, che può durare mesi o anni. Il medico monitorerà regolarmente le sue condizioni per verificare che il trattamento stia avendo l'effetto desiderato.

Per qualsiasi domanda sulla durata della terapia con Piqray, si rivolga al medico o al farmacista.

Se prende più Piqray di quanto deve

Le persone che hanno assunto troppe compresse di Piqray hanno manifestato effetti che sono effetti indesiderati noti di Piqray, inclusi livelli elevati di zucchero nel sangue, nausea, stanchezza ed eruzione cutanea. Se accidentalmente prende troppe compresse o se qualcun altro prende accidentalmente il suo medicinale, si rivolga immediatamente ad un medico o ad un ospedale per assistenza. Può essere necessario un trattamento medico.

Se dimentica di prendere Piqray

Se dimentica di prendere una dose di Piqray, può comunque prenderla, subito dopo l'assunzione di cibo, fino a 9 ore dopo l'ora in cui avrebbe dovuto prenderla. Se se ne ricorda dopo che sono trascorse più di 9 ore dall'orario previsto, salti la dose per quel giorno. Il giorno successivo prenda la dose al solito orario. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza di una dose.

Se interrompe il trattamento con Piqray

Interrompere il trattamento con Piqray può causare un peggioramento delle sue condizioni. Non interrompa l'assunzione di Piqray a meno che non glielo abbia ordinato il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di Piqray, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Alcuni effetti indesiderati potrebbero essere gravi

Se manifesta effetti indesiderati gravi, **interrompa l'assunzione di questo medicinale e si rivolga immediatamente al medico.**

Molto comuni: *possono interessare più di 1 persona su 10*

- sete eccessiva, bisogno di urinare più frequentemente del solito o produzione di quantità di urina maggiori del solito, aumento di appetito con perdita di peso (possibili sintomi di aumento del livello degli zuccheri nel sangue, chiamato anche iperglicemia)
- febbre, tosse, naso che cola, linfonodi ingrossati, dolore alle articolazioni, eruzione cutanea, sudorazioni notturne, perdita di peso (possibili sintomi di basso livello di linfociti, un tipo di globuli bianchi del sangue).

Comuni: *possono interessare fino a 1 persona su 10*

- eruzione cutanea, prurito, orticaria, affanno, difficoltà respiratoria, sibili respiratori, tosse, sensazione di testa leggera, capogiro, alterazioni dello stato di coscienza, pressione sanguigna bassa, arrossamento della pelle, gonfiore al volto e/o alla gola, colorazione bluastra di labbra, lingua o pelle (possibili segni di gravi reazioni allergiche)
- problemi respiratori, tra cui difficoltà o dolore alla respirazione, tosse, respiro rapido, colorazione bluastra di labbra, lingua o pelle, singhiozzo (possibili sintomi di polmonite)
- bisogno di urinare meno frequentemente del solito o produzione di quantità di urina minori del solito, gonfiore a gambe, caviglie e attorno agli occhi, stanchezza, confusione, nausea, convulsioni, dolore al torace (possibili sintomi di insufficienza renale acuta)
- dolore, gonfiore o intorpidimento della mascella, sensazione di pesantezza alla mascella o allentamento di un dente (possibili sintomi di osteonecrosi della mascella)
- eruzione cutanea, arrossamento della pelle, formazione di bolle/vescicole su labbra, occhi o bocca, esfoliazione della pelle (possibili sintomi di eritema multiforme).

Non comuni: *possono interessare fino a 1 persona su 100*

- difficoltà respiratorie, cefalea, nausea, vomito (possibili sintomi di una condizione chiamata chetoacidosi, che comporta un alto livello di acidi nel sangue)
- dolore grave alla parte alta dello stomaco (possibile sintomo di pancreatite)
- eruzione cutanea, arrossamento della pelle, formazione di bolle/vescicole su labbra, occhi o bocca, esfoliazione della pelle, febbre (possibili sintomi della sindrome di Stevens-Johnson).

Non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

- eruzione cutanea, febbre (possibili sintomi di eruzione cutanea da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)).

Altri possibili effetti indesiderati

Altri effetti indesiderati comprendono quelli sotto elencati. Se questi effetti indesiderati si aggravano, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Molto comuni:

- minzione dolorosa e frequente (possibili sintomi di infezione del tratto urinario)
- stanchezza, pelle pallida (possibili sintomi di anemia, una condizione che comporta un basso livello di globuli rossi)
- sanguinamento spontaneo o ecchimosi (segni di un basso livello nel sangue di trombociti, detti anche piastrine)
- perdita di appetito
- cefalea
- strano gusto in bocca (disgeusia)
- diarrea
- nausea
- vomito
- lesioni o ulcere della bocca con infiammazione delle gengive (stomatite)
- dolore addominale
- mal di stomaco, indigestione (dispepsia)
- eruzione cutanea
- perdita o assottigliamento dei capelli (alopecia)
- prurito
- pelle secca
- stanchezza (affaticamento)
- dolore, rossore e gonfiore alle vie respiratorie o alla faringe o alla mucosa genitale (infiammazione delle mucose)
- mani, caviglie o piedi gonfi (edema periferico)
- febbre (piressia)
- secchezza delle mucose
- riduzione di peso
- ridotto livello di calcio nel sangue, che a volte può provocare crampi (ipocalcemia)
- ridotto livello di potassio nel sangue, associato a debolezza muscolare, spasmi muscolari e/o ritmo cardiaco anormale (ipokaliemia)

Comuni:

- disidratazione
- difficoltà ad addormentarsi (insonnia)
- secchezza oculare
- offuscamento della vista
- cefalea, capogiro (possibili sintomi di pressione sanguigna alta)
- gonfiore di parte o di tutto il braccio (comprese le dita) o la gamba (comprese le dita del piede), sensazione di pesantezza, limitazione dei movimenti, disagio, ispessimento della pelle e infezioni ricorrenti (possibili sintomi di linfedema)
- mal di denti
- sanguinamento, gengive sensibili o gonfie (segni di infiammazione delle gengive)
- labbra screpolate (cheilite)
- dolore alle gengive
- eritema
- infiammazione della pelle con eruzione cutanea (dermatite)
- arrossamento e/o gonfiore e possibile esfoliazione sui palmi delle mani e sotto la pianta dei piedi, che può essere accompagnato da una sensazione di formicolio e bruciore doloroso (segni di sindrome mano-piede)
- spasmi muscolari
- dolore muscolare (mialgia)
- gonfiore generalizzato (edema)

Durante il trattamento con Piqray i risultati di alcuni esami del sangue possono essere anomali, come indicato di seguito:

Molto comuni

- alti livelli nel sangue dei seguenti enzimi: gamma-glutamyltransferasi, alanina aminotransferasi, lipasi
- alti livelli di zucchero nel sangue
- alti livelli di creatinina e/o calcio nel sangue
- bassi livelli nel sangue di linfociti, piastrine, zuccheri, emoglobina e/o albumina
- aumento del tempo di tromboplastina parziale attivata (una misurazione della capacità di coagulazione del sangue)

Comuni

- alti livelli nel sangue di emoglobina glicosilata (un marcatore dei livelli di zucchero nel sangue nelle ultime 8-12 settimane)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Piqray

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo "Scad./EXP". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non usi questo medicinale se nota un danneggiamento della confezione o se vi sono segni di manomissione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Piqray

- Il principio attivo di Piqray è alpelisib.
- Ogni compressa rivestita con film di Piqray da 50 mg contiene 50 mg di alpelisib.
- Ogni compressa rivestita con film di Piqray da 150 mg contiene 150 mg di alpelisib.
- Ogni compressa rivestita con film di Piqray da 200 mg contiene 200 mg di alpelisib.
- Gli altri componenti sono:
 - nucleo della compressa: cellulosa microcristallina, mannitolo, amido di sodio glicolato, ipromellosa, magnesio stearato.
 - materiale di rivestimento: ipromellosa, ossido di ferro rosso e nero (E172), biossido di titanio (E171), Macrogol, talco.

Descrizione dell'aspetto di Piqray e contenuto della confezione

Le compresse rivestite con film di Piqray da 50 mg sono compresse rotonde di colore rosa chiaro con impresso "L7" su un lato e "NVR" sull'altro lato. Diametro di circa 7,2 mm.

Le compresse rivestite con film di Piqray da 150 mg sono compresse ovaloidi di colore rosso pallido con impresso "UL7" su un lato e "NVR" sull'altro lato. Dimensioni approssimative: 14,2 mm (lunghezza) e 5,7 mm (larghezza).

Le compresse rivestite con film di Piqray da 200 mg sono compresse ovaloidi di colore rosso chiaro, con impresso "YL7" su un lato e "NVR" sull'altro lato. Dimensioni approssimative: 16,2 mm (lunghezza) e 6,5 mm (larghezza).

Piqray viene fornito in forma di compresse rivestite con film in blister. Piqray è disponibile in confezioni delle seguenti dimensioni:

- confezioni contenenti compresse rivestite con film da 50 mg e 200 mg (per pazienti che assumono una dose giornaliera di 250 mg):
 - confezioni contenenti una fornitura per 14 giorni: 28 compresse rivestite con film (14 da 50 mg e 14 da 200 mg)
 - confezioni contenenti una fornitura per 28 giorni: 56 compresse rivestite con film (28 da 50 mg e 28 da 200 mg)
 - confezioni multiple contenenti 168 compresse rivestite con film (3 x 56, ciascuna comprendente 28 compresse da 50 mg e 28 compresse da 200 mg)
- confezioni contenenti compresse rivestite con film da 150 mg (per pazienti che assumono una dose giornaliera di 300 mg):
 - confezioni contenenti una fornitura per 14 giorni: 28 compresse rivestite con film
 - confezioni contenenti una fornitura per 28 giorni: 56 compresse rivestite con film
 - confezioni multiple contenenti 168 (3 x 56) compresse rivestite con film
- confezioni contenenti 200 mg compresse rivestite con film (per pazienti che assumono una dose giornaliera di 200 mg):
 - confezioni contenenti una fornitura per 14 giorni: 14 compresse rivestite con film
 - confezioni contenenti una fornitura per 28 giorni: 28 compresse rivestite con film
 - confezioni multiple contenenti 84 (3 x 28) compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublino 4
Irlanda

Produttore

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberga
Germania

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovskova ulica 57
1526 Ljubljana
Slovenia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Irelanda Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 555

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>