

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Piqray 50 mg comprimidos revestidos por película
Piqray 150 mg comprimidos revestidos por película
Piqray 200 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Piqray 50 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de alpelisib.

Piqray 150 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de alpelisib.

Piqray 200 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de alpelisib.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Piqray 50 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película cor-de-rosa claro, redondo, com bordos biselados curvos, com gravação “L7” numa face e “NVR” na outra face. Diâmetro aproximado: 7,2 mm.

Piqray 150 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película vermelho pálido, oval, com bordos biselados curvos, com gravação “UL7” numa face e “NVR” na outra face. Tamanho aproximado: 14,2 mm (comprimento); 5,7 mm (largura).

Piqray 200 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película vermelho claro, oval, com bordos biselados curvos, com gravação “YL7” numa face e “NVR” na outra face. Tamanho aproximado: 16,2 mm (comprimento); 6,5 mm (largura).

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Piqray é indicado em associação com fulvestrant no tratamento de mulheres pós-menopáusicas, e de homens, com cancro da mama localmente avançado ou metastático com mutação PIK3CA, com recetor hormonal (HR)-positivo, com recetor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2)-negativo, depois de progressão da doença após terapêutica endócrina em monoterapia (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Piqray deve ser iniciado por um médico com experiência na utilização de tratamentos anticancerígenos.

Os doentes com cancro da mama avançado HR-positivo, HER2-negativo, devem ser selecionados com base na presença de mutação PIK3CA em amostras do tumor ou plasma, utilizando um teste validado. Se a mutação não for detetada numa amostra de plasma, deve ser testado o tecido tumoral, se disponível.

Posologia

A dose recomendada é de 300 mg de alpelisib (2x 150 mg comprimidos revestidos por película) tomada uma vez por dia de forma continuada. A dose máxima diária recomendada de Piqray é de 300 mg.

Se uma dose for esquecida, pode ser tomada imediatamente após a ingestão de alimentos, no prazo de 9 horas após a hora em que é habitualmente administrada. Após mais de 9 horas, a dose desse dia não deve ser tomada. No dia seguinte, a dose deve ser tomada à hora habitual. Se o doente vomitar depois de tomar a dose, não deve tomar uma dose adicional nesse dia e deve continuar no esquema posológico habitual, no dia seguinte à hora habitual.

Piqray deve ser utilizado em associação com fulvestrant. A dose de fulvestrant recomendada é de 500 mg administrada por via intramuscular nos dias 1, 15 e 29 e uma vez por mês daí em diante. Para mais informação consultar o Resumo das Características do Medicamento de fulvestrant.

O tratamento deve ser mantido enquanto se observar benefício clínico da terapêutica ou até ocorrer toxicidade inaceitável. Pode ser necessário modificar a dose para melhorar a tolerabilidade.

Modificações de doses

A gestão de reações adversas medicamentosas (RAM) graves ou intoleráveis pode obrigar à interrupção temporária, redução e/ou descontinuação de Piqray. Se for necessária redução de dose, as normas orientadoras para redução estão incluídas na Tabela 1. Recomenda-se no máximo 2 reduções de dose, após as quais o tratamento com Piqray deve ser descontinuado permanentemente. A redução de dose deve ser baseada na toxicidade anterior mais grave.

Tabela 1 Normas orientadoras recomendadas de modificação de dose para RAM¹

Nível de dose de Piqray	Dose e calendário	Número e dosagem dos comprimidos
Dose inicial	300 mg/dia continuamente	2 comprimidos de 150 mg
Primeira redução de dose	250 mg/dia continuamente	1 comprimido de 200 mg e 1 comprimido de 50 mg
Segunda redução de dose	200 mg/dia continuamente	1 comprimido de 200 mg
¹ Apenas é permitida uma redução de dose para pancreatite.		

As Tabelas 2-5 resumem as recomendações de interrupção, redução ou descontinuação da dose de Piqray na gestão de RAM específicas. A avaliação clínica do médico assistente, incluindo a confirmação laboratorial de valores se considerado necessário, deve orientar o plano de gestão para cada doente com base na avaliação individual do benefício/risco.

Hiperglicemia

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

A consulta com um especialista em diabetes ou um profissional de saúde com experiência no tratamento da hiperglicemia deve ocorrer sempre para os doentes diabéticos.

Tabela 2 Modificação de dose e gestão de hiperglicemia

Valores de glicose em jejum ¹ (GJ)	Recomendação
Modificação e gestão de dose devem ser apenas baseadas em valores de glicose (plasma/sangue) em jejum.	
>LSN-160 mg/dl ou >LSN-8,9 mmol/l	Não é necessário ajuste da dose de Piqray. Iniciar ou intensificar o tratamento com medicação com antidiabéticos orais ² .
>160-250 mg/dl ou >8,9-13,9 mmol/l	Não é necessário ajuste da dose de Piqray. Iniciar ou intensificar o tratamento com medicação com antidiabéticos orais ² . Se GJ não diminuir para ≤ 160 mg/dl ou 8,9 mmol/l em 21 dias com tratamento com medicação com antidiabéticos orais adequados ^{2,3} , reduzir a dose de Piqray em 1 nível de dose e seguir as recomendações específicas por valor de GJ.
>250-500 mg/dl ou >13,9-27,8 mmol/l	Interromper Piqray. Iniciar ou intensificar o tratamento com medicação com antidiabéticos orais ² e considerar medicamentos antidiabéticos adicionais, como a insulina ³ , durante 1-2 dias até resolução da hiperglicemia como clinicamente indicado. Administrar hidratação por via intravenosa e considerar tratamento adequado (por ex. intervenção para desequilíbrios eletrolítico / cetoacidose / hiperosmolar). Se GJ diminuir para ≤ 160 mg/dl ou 8,9 mmol/l em 3 a 5 dias sob tratamento antidiabético adequado, reiniciar Piqray no nível de dose mais baixo seguinte. Se GJ não diminuir para ≤ 160 mg/dl ou 8,9 mmol/l em 3 a 5 dias sob tratamento antidiabético adequado, recomenda-se a consulta com um profissional de saúde com experiência no tratamento da hiperglicemia. Se GJ não diminuir para ≤ 160 mg/dl ou 8,9 mmol/l em 21 dias após tratamento com medicação com antidiabéticos orais adequados ^{2,3} , descontinuar permanentemente o tratamento com Piqray.

<p>>500 mg/dl ou >27,8 mmol/l</p>	<p>Interromper Piqray. Iniciar ou intensificar tratamento com medicação com antidiabéticos orais adequados^{2,3} (administrar hidratação por via intravenosa e considerar tratamento adequado [por ex. intervenção para desequilíbrios eletrolítico / cetoacidose / hiperosmolar]), reavaliar nas 24 horas seguintes e conforme clinicamente indicado. Se GJ diminuir para ≤500 mg/dl ou ≤27,8 mmol/l, seguir as recomendações específicas por valor de GJ para <500 mg/dl. Se GJ confirmada >500 mg/dl ou >27,8 mmol/l após 24 horas, descontinuar permanentemente o tratamento com Piqray.</p>
<p>¹</p>	<p>Os níveis de glicose em jejum refletem o grau de hiperglicemia de acordo com CTCAE Versão 4.03 CTCAE = <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>.</p> <p>²</p> <p>Os medicamentos antidiabéticos aplicáveis, tais como metformina, inibidores da SGLT2 ou sensibilizadores da insulina (tais como tiazolidinedionas ou inibidores da dipeptidil peptidase-4), devem ser iniciados e consultadas as respetivas recomendações posológicas e de titulação de dose no Resumo das Características do Medicamento, incluindo normas orientadoras locais de tratamento para a diabetes. No estudo clínico de fase III foi recomendada metformina com as seguintes normas orientadoras: metformina deve ser iniciada na dose de 500 mg, uma vez por dia. Dependendo da tolerabilidade, a dose de metformina pode ser aumentada para 500 mg, duas vezes por dia, de seguida para 500 mg com o pequeno-almoço e 1000 mg com a refeição da noite, e de seguida um aumento adicional para 1000 mg, duas vezes por dia, se necessário (ver secção 4.4).</p> <p>³</p> <p>Como recomendado no estudo clínico de fase III, pode utilizar-se insulina durante 1-2 dias até resolução da hiperglicemia. Contudo, pode não ser necessário na maioria dos casos de hiperglicemia induzida por alpelisib, tendo em conta a curta semivida do alpelisib e a expectativa de normalização dos níveis de glicose no seguimento da interrupção de Piqray.</p>

Verificou-se que os estados diabético e pré-diabético iniciais, o IMC inicial ≥ 30 e a idade inicial ≥ 75 anos são fatores de risco para hiperglicemia em doentes tratados com alpelisib. Estes fatores de risco estavam presentes em 74,9% dos doentes com qualquer grau de hiperglicemia e em 84,7% dos doentes com hiperglicemia de grau 3 ou 4 (ver secção 4.4).

Erupção cutânea

A administração de anti-histamínicos orais pode ser considerada, com caráter profilático, ao iniciar o tratamento com Piqray. Adicionalmente, recomendam-se os anti-histamínicos para a gestão dos sintomas de erupção cutânea.

O tratamento corticosteroide tópico deve ser iniciado aos primeiros sinais de erupção cutânea e os corticosteroides sistémicos devem ser considerados nas erupções cutâneas moderadas a graves. Pode ser necessário interromper, reduzir ou descontinuar Piqray de acordo com a gravidade da erupção cutânea, como descrito na Tabela 3 (ver secção 4.8).

Tabela 3 Modificação de dose e gestão de erupção cutânea

Grau¹	Recomendação
Todos os graus	Deve ser sempre considerada consulta com um dermatologista.
Grau 1 (<10% área de superfície corporal [ASC] com toxicidade cutânea ativa)	Não é necessário ajuste da dose de Piqray. Iniciar tratamento corticosteroide tópico. Considerar adicionar tratamento com anti-histamínico oral para gestão de sintomas. Se a erupção cutânea ativa não melhorar em 28 dias de tratamento apropriado, adicionar uma dose baixa de corticosteroides sistêmicos.
Grau 2 (10-30% da ASC com toxicidade cutânea ativa)	Não é necessário ajuste da dose de Piqray. Iniciar ou intensificar tratamento corticosteroide tópico e tratamento anti-histamínico oral. Considerar tratamento corticosteroide sistêmico em dose baixa. Se a erupção cutânea recuperar para grau ≤ 1 em 10 dias, os corticosteroides sistêmicos podem ser descontinuados.
Grau 3 (por ex. erupção cutânea grave que não responde a gestão medicamentosa) (>30% da ASC com toxicidade cutânea ativa)	Interromper Piqray até erupção cutânea recuperar para grau ≤ 1 . Iniciar ou intensificar tratamento corticosteroide tópico/sistêmico e tratamento anti-histamínico. Após recuperação da erupção cutânea para grau ≤ 1 , reiniciar Piqray no nível de dose mais baixo seguinte.
Grau 4 (por ex. bolhas de intensidade grave, vesículas ou lesões cutâneas exfoliativas) (qualquer % de ASC associada a sobreinfecção extensa, com indicação para antibióticos por via intravenosa; consequências com risco de vida)	Descontinuar permanentemente Piqray.

¹ Grau de acordo com CTCAE Versão 5.0

Diarreia ou colite

Tabela 4 Modificação de dose e gestão de diarreia ou colite

Grau ¹	Recomendação
Grau 1	Não é necessário ajuste da dose de Piqray. Iniciar tratamento médico adequado e monitorizar conforme clinicamente indicado.
Grau 2 ²	Interromper a dose de Piqray. Iniciar ou intensificar tratamento médico adequado e monitorizar conforme clinicamente indicado. Se a diarreia ou colite recuperarem para grau ≤ 1 , reiniciar Piqray no mesmo nível de dose. Para diarreia ou colite recorrente de grau ≥ 2 , interromper a dose de Piqray até recuperação para grau ≤ 1 , e reiniciar Piqray no nível de dose mais baixo seguinte.
Grau 3 ^{2,3}	Interromper a dose de Piqray. Iniciar ou intensificar tratamento médico adequado e monitorizar conforme clinicamente indicado. Se a diarreia ou colite recuperarem para grau ≤ 1 , e reiniciar Piqray no nível de dose mais baixo seguinte.
Grau 4 ^{2,3}	Descontinuar permanentemente Piqray.
¹	Grau de acordo com CTCAE Versão 5.0.
²	Para grau ≥ 2 considerar tratamento adicional, tais como esteróides.
³	Devem adicionalmente gerir-se os doentes de acordo com os cuidados padrão locais incluindo, monitorização de eletrólitos, administração de medicamentos antieméticos e antidiarreicos e/ou reposição de líquidos e suplementos de eletrólitos, conforme clinicamente indicado.

Outras toxicidades

Tabela 5 Modificação de dose e gestão de outras toxicidades (excluindo hiperglicemia, erupção cutânea e diarreia ou colite)

Grau ¹	Recomendação
Grau 1 ou 2	Não é necessário ajuste da dose de Piqray. Iniciar tratamento médico adequado e monitorizar conforme clinicamente indicado ^{2,3} .
Grau 3	Interromper a dose de Piqray até recuperação para grau ≤ 1 e reiniciar Piqray no nível de dose mais baixo seguinte ² .
Grau 4	Descontinuar permanentemente Piqray ³ .
¹	Grau de acordo com CTCAE Versão 5.0
²	Para pancreatite de grau 2 e 3, interromper a dose de Piqray até melhoria para grau ≤ 1 e reiniciar no nível de dose mais baixo seguinte. Apenas é permitida uma redução de dose. Se repetir toxicidade, descontinuar permanentemente o tratamento com Piqray.
³	Para aumento de bilirrubina total de grau 2, interromper a dose de Piqray até recuperação para grau ≤ 1 e reiniciar na mesma dose se resolvido em ≤ 14 dias ou reiniciar no nível de dose mais baixo seguinte se resolvido em >14 dias.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário ajuste do regime de dose em doentes com 65 anos de idade ou mais (ver secção 5.2). Os dados são limitados para os doentes com ≥ 75 anos, e especialmente para os com ≥ 85 anos de idade.

Compromisso renal

Com base na análise farmacocinética da população, não é necessário ajuste de dose nos doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado (ver secção 5.2). Deve ter-se precaução em doentes com compromisso renal grave uma vez que não existe experiência com Piqray nesta população.

Compromisso hepático

Com base num estudo de compromisso hepático em indivíduos não-oncológicos com função hepática comprometida, não é necessário ajuste de dose nos doentes com compromisso hepático ligeiro, moderado ou grave (Child-Pugh classe A, B ou C, respetivamente) (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Piqray em crianças com 0-18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Piqray é para utilização por via oral. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros. Não devem ser mastigados, esmagados ou divididos antes de serem ingeridos. Comprimidos que estejam partidos, rachados ou que não estejam intactos não devem ser ingeridos.

Os comprimidos devem ser tomados imediatamente após a ingestão de alimentos, aproximadamente à mesma hora todos os dias (ver secção 5.2).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Fulvestrant

Devido a dados limitados em doentes com utilização prévia de fulvestrant (n=39, estudo CBYL719X2101), a eficácia não se considera estabelecida nesta população (ver secção 5.1).

Hipersensibilidade (incluindo reação anafilática)

Foram notificadas reações graves de hipersensibilidade (incluindo reação anafilática, choque anafilático e angioedema), com manifestação de sintomas, que incluiu mas não se limitou, a dispneia, rubor, erupção cutânea, febre ou taquicardia, em doentes tratados com Piqray (ver secção 4.8). Piqray deve ser permanentemente descontinuado e não deve ser reiniciado em doentes com reações de graves de hipersensibilidade. Deve ser prontamente iniciado o tratamento apropriado.

Reações cutâneas graves

Foram notificados casos de reações cutâneas graves com alpelisib. No estudo clínico de fase III foram notificados síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e eritema multiforme (EM) em 1 (0,4%) e 3 (1,1%) doentes, respetivamente. Foi notificada reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS – *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) em contexto de pós-comercialização (ver secção 4.8).

O tratamento não deve ser iniciado em doentes com antecedentes de reações cutâneas graves.

Os doentes devem ser aconselhados sobre os sinais e sintomas de reações cutâneas graves (por ex. pródromo de febre, sintomas de estado gripal, lesões nas mucosas ou erupção cutânea progressiva). Na presença de sinais e sintomas de reações cutâneas graves, Piqray deve ser interrompido até ter sido determinada a etiologia da reação. Recomenda-se uma consulta com um dermatologista.

Se for confirmada uma reação cutânea grave, Piqray deve ser permanentemente descontinuado. Não deve ser re-introduzido em doentes que tenham experienciado reações cutâneas graves anteriores. Se não for confirmada uma reação cutânea grave, pode ser necessário interromper o tratamento com Piqray, reduzir a dose ou descontinuar o tratamento como descrito na Tabela 3 (ver secção 4.2).

Hiperglicemia

Foi observada hiperglicemia grave, em alguns casos associada a síndrome hiperosmolar hiperglicêmica não-cetônica (SHHNC) ou cetoacidose, em doentes tratados com Piqray. Foram notificados alguns casos de cetoacidose com desfecho fatal em contexto pós-comercialização.

No estudo clínico de fase III, a hiperglicemia ocorreu mais frequentemente em doentes diabéticos (0 em 12 doentes [0%] com grau 1-2, e 10 em 12 doentes [83,3%] com grau 3-4), pré-diabéticos (43 em 159 doentes [27,0%] com grau 1-2, e 77 em 159 doentes [48,4%] com grau 3-4), tinham um índice de massa corporal (IMC) ≥ 30 na avaliação inicial (14 em 74 doentes [18,9%] com grau 1-2, e 38 em 74 doentes [51,4%] com grau 3-4), ou ≥ 75 anos de idade (6 em 34 doentes [17,6%] com grau 1-2, e 19 em 34 doentes [55,9%] com grau 3-4).

Uma vez que a hiperglicemia pode ocorrer com início rápido após iniciar o tratamento, recomenda-se automonitorizar frequentemente nas primeiras 4 semanas e especialmente nas primeiras 2 semanas do tratamento, conforme clinicamente indicado. Na Tabela 6 recomenda-se um calendário específico para monitorização da glicose em jejum.

No estudo clínico de fase III, os doentes com história de diabetes *mellitus* intensificaram a utilização de medicamentos antidiabéticos enquanto em tratamento com Piqray.

Todos os doentes devem ser aconselhados sobre alterações do estilo de vida que possam reduzir a hiperglicemia (por ex. restrições dietéticas e atividade física).

Tabela 6 Calendário de monitorização da glicose em jejum

	Calendário recomendado de monitorização dos níveis de glicose em jejum e HbA1c em todos os doentes tratados com Piqray	Calendário de monitorização recomendado dos níveis de glicose em jejum e HbA1c em doentes diabéticos, pré-diabéticos, com IMC≥30 ou idade ≥75 anos tratados com Piqray
Na avaliação inicial, antes de iniciar o tratamento com Piqray	Determinar glicose plasmática em jejum (GPJ), HbA1c, e otimizar os níveis de glicemia do doente (ver Tabela 2).	
Após iniciar o tratamento com Piqray	Monitorizar glicose em jejum nas semanas 1, 2, 4, 6 e 8 após início do tratamento e depois mensalmente.	
	Monitorizar/automonitorizar glicose em jejum regularmente, mais frequentemente nas primeiras 4 semanas e especialmente nas primeiras 2 semanas de tratamento, de acordo com as indicações de um profissional de saúde*.	Monitorizar/automonitorizar glicose em jejum diariamente nas 2 primeiras semanas de tratamento. Depois continuar a monitorizar a glicose em jejum, tão frequentemente conforme necessário para gestão da hiperglicemia e de acordo com as indicações de um profissional de saúde*.
	HbA1c deve ser monitorizada após 4 semanas de tratamento e posteriormente a cada 3 meses.	
Se se desenvolver hiperglicemia após iniciar o tratamento com Piqray	Monitorizar a glicose em jejum regularmente, de acordo com os cuidados padrão locais e pelo menos até diminuição da glicose em jejum para níveis normais.	
	Durante o tratamento com medicamentos antidiabéticos, continuar a monitorizar a glicose em jejum pelo menos uma vez por semana durante 8 semanas, seguido de uma vez a cada 2 semanas, e monitorizar glicose em jejum de acordo com as indicações de um profissional de saúde com experiência no tratamento da hiperglicemia.	
*Toda a monitorização da glicose deve ser realizada de acordo com o critério do médico e conforme clinicamente indicado.		

Os doentes devem ser aconselhados sobre os sinais e sintomas de hiperglicemia (por ex. sede excessiva, micção mais frequente que o habitual ou urina em maior quantidade que o habitual, aumento do apetite com perda de peso).

Nos 191 doentes com hiperglicemia, 86,9% (166/191) foram tratados com medicação antidiabética e 75,9% (145/191) relataram o uso de metformina como agente único ou em associação com outra medicação antidiabética (por exemplo, insulina, inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4), inibidores da SGLT2 e sulfonilureias).

Foi utilizada medicação antidiabética oral em 154 doentes. Destes 154 doentes, 17 (11,0%) descontinuaram o tratamento do estudo devido a hiperglicemia. Foi utilizada medicação com insulina concomitante em 56 doentes; destes 13 (23,2%) descontinuaram o tratamento do estudo devido a hiperglicemia.

Dos 164 doentes com hiperglicemia de grau ≥ 2 , 157 tiveram pelo menos 1 grau de melhoria, a mediana de tempo até melhoria do primeiro acontecimento foi de 8 dias (IC 95%: 8 a 10 dias).

Entre os doentes com GPJ aumentada que mantiveram o tratamento com fulvestrant após descontinuação de Piqray (n=61), 93,4% (n=57) tiveram níveis de GPJ que regressaram aos iniciais.

A segurança de Piqray em doentes com diabetes Tipo 1 e diabetes Tipo 2 não controlada não foi estabelecida já que estes doentes foram excluídos do estudo clínico de fase III. Os doentes com história clínica de diabetes Tipo 2 foram incluídos. Doentes com antecedentes de diabetes *mellitus* podem necessitar de tratamento diabético intensificado e devem ser monitorizados.

De acordo com a gravidade da hiperglicemia, pode ser necessário interromper, reduzir ou descontinuar a dose de Piqray como descrito na Tabela 2 (ver secção 4.2).

Pneumonite

Foi notificada pneumonite, incluindo casos graves de pneumonite/doença pulmonar intersticial aguda, em doentes tratados com Piqray nos estudos clínicos. Os doentes devem ser aconselhados a reportar prontamente quaisquer novos sintomas respiratórios ou agravamento dos mesmos. Nos doentes que apresentem sintomas respiratórios novos ou agravados ou com suspeita de desenvolvimento de pneumonite, o tratamento com Piqray deve ser interrompido imediatamente e o doente avaliado em relação a pneumonite. Deve ser considerado um diagnóstico de pneumonite não-infecciosa em doentes que apresentem sinais e sintomas respiratórios não específicos como hipoxia, tosse, dispneia, ou infiltrados intersticiais no exame radiológico e nos quais foram excluídas causas infecciosas, neoplásicas ou outras, através de investigação apropriada. Piqray deve ser permanentemente descontinuado em todos os doentes com pneumonite confirmada.

Diarreia ou colite

Os doentes devem ser monitorizados para diarreia e outros sintomas de colite, tais como dor abdominal e muco ou sangue nas fezes.

Foram notificadas diarreia grave e consequências clínicas, tais como desidratação e lesão renal aguda durante o tratamento com Piqray e foram resolvidas com a intervenção apropriada. 59,9% dos doentes (n=170) apresentaram diarreia durante o tratamento com Piqray. Ocorreu diarreia de Grau 3 em 7,4% (n=21) dos doentes sem casos notificados de grau 4. Entre os doentes com diarreia de grau 2 ou 3 (n=79), a mediana de tempo até ao início foi de 54 dias (intervalo: 1 a 1 731 dias).

Foram necessárias reduções de dose de Piqray em 6,3% dos doentes e 2,8% dos doentes descontinuaram Piqray devido a diarreia. Nos 170 doentes que apresentaram diarreia, foram necessários medicamentos antidiarreicos (por exemplo, loperamida) para controlar os sintomas em 65,3% (111/170).

Com base na gravidade da diarreia ou colite, Piqray pode exigir interrupção, redução ou descontinuação da dose, conforme descrito na Tabela 4 (ver secção 4.2).

Os doentes devem ser aconselhados a iniciar o tratamento antidiarreico, aumentar os líquidos orais e notificar o médico se ocorrer diarreia ou outros sintomas de colite enquanto estiverem a tomar Piqray. Em caso de colite, pode ser considerado tratamento adicional, tais como esteroides, conforme clinicamente indicado.

Osteonecrose da mandíbula

Deve ter-se precaução quando Piqray e bifosfonatos ou inibidores do ligando do RANK (ex. denosumab) são usados simultaneamente ou sequencialmente. O tratamento com Piqray não deve ser iniciado em doentes com osteonecrose da mandíbula, resultante do tratamento prévio ou concomitante com bifosfonatos/denosumab. Os doentes devem ser aconselhados a notificar de imediato quaisquer sintomas orais novos ou agravamento de sintomas (tais como mobilidade dentária, dor ou inchaço, não cicatrização de feridas, ou supuração) durante o tratamento com Piqray.

Em doentes que desenvolvem osteonecrose da mandíbula deve ser iniciada gestão médica padrão.

Doença visceral sintomática

A eficácia e a segurança deste medicamento não foram estudadas em doentes com doença visceral sintomática.

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido revestido por película ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Medicamentos que podem aumentar a concentração plasmática de alpelisib

Inibidores da proteína de resistência do cancro da mama (BCRP)

O alpelisib é um substrato da BCRP *in vitro*. A BCRP está envolvida na exportação hepatobiliar e secreção intestinal de alpelisib, pelo que a inibição da BCRP no fígado e no intestino durante a eliminação pode conduzir a um aumento na exposição sistémica ao alpelisib. Como tal, aconselha-se precaução e monitorização de toxicidade durante o tratamento concomitante com inibidores da BCRP (por ex. eltrombopag, lapatinib, pantoprazol).

Medicamentos que podem diminuir a concentração plasmática de alpelisib

Agentes redutores da acidez

A coadministração do antagonista do recetor H2 ranitidina em associação com uma dose oral única de 300 mg de alpelisib reduziu ligeiramente a biodisponibilidade de alpelisib e diminuiu de forma geral a exposição ao alpelisib. Na presença de uma refeição pobre em gorduras e calorias (LFLC - *low-fat low-calorie*), em média a AUC_{inf} foi diminuída em 21% e a C_{max} em 36%, com ranitidina. Na ausência de alimentos, o efeito foi mais pronunciado, com uma diminuição de 30% na AUC_{inf} e de 51% na C_{max} com ranitidina em comparação com o estado em jejum sem coadministração de ranitidina. A análise farmacocinética da população revelou que a coadministração de agentes redutores da acidez, incluindo inibidores da bomba de prótons, antagonistas do recetor H2 e antiácidos, não tem efeito significativo na farmacocinética do alpelisib. Como tal, alpelisib pode ser coadministrado com agentes redutores da acidez, desde que o alpelisib seja tomado imediatamente após os alimentos (ver secção 4.2).

Indutores CYP3A4

A administração de 600 mg de rifampicina uma vez por dia (um indutor forte da CYP3A4) durante 7 dias seguida da co-administração de uma única dose oral de 300 mg de alpelisib no dia 8, diminuiu a C_{max} de alpelisib em 38% e a AUC em 57% em adultos saudáveis (N=25). A co-administração de 600 mg de rifampicina uma vez por dia durante 15 dias com 300 mg de alpelisib uma vez por dia a começar no dia 8 até ao dia 15 diminuiu o estado estacionário da C_{max} de alpelisib em 59% e a AUC em 74%.

A co-administração com um indutor forte da CYP3A4 diminui a AUC de alpelisib, o que pode diminuir a eficácia de alpelisib. A co-administração de alpelisib com indutores fortes da CYP3A4 (ex. apalutamida, carbamazepina, enzalutamida, mitotano, fenitoína, rifampicina, erva de São João) deve ser evitada e deve ser considerada a seleção de um medicamento concomitante alternativo sem, ou com um potencial mínimo, de induzir a CYP3A4.

Medicamentos cuja concentração plasmática pode ser alterada pelo alpelisib

Substratos CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2B6

Não é necessário ajuste de dose quando alpelisib é coadministrado com substratos CYP3A4 (por ex. everolimus, midazolam), substratos CYP2C8 (por ex. repaglinida), substratos CYP2C9 (por ex. varfarina), substratos CYP2C19 (por ex. omeprazol). Não foram observadas alterações relevantes na exposição para substratos CYP2B6 quando foram coadministrados com alpelisib, no entanto os resultados devem ser considerados com precaução devido aos dados limitados (ver secção 5.2).

Num estudo de interação medicamentosa, a coadministração de alpelisib com everolimus, um substrato CYP3A4 sensível, foi confirmado que não existem interações farmacocinéticas clinicamente significativas (diminuição da AUC em 11,2%) entre alpelisib e substratos CYP3A4. Não se observou alteração da exposição ao everolimus com doses de alpelisib entre 250 a 300 mg.

Em voluntários saudáveis, a coadministração de um substrato CYP2C9 (S-varfarina) com alpelisib aumentou a exposição da S-varfarina em média em 34% e 19% para AUC_{inf} e C_{max} respetivamente, comparado com a administração de S-varfarina isoladamente, o que indica que o alpelisib é um inibidor ligeiro da CYP2C9.

Substâncias que são substratos de transportadores

Avaliações *in vitro* indicaram que o alpelisib (e/ou o seu metabolito BZG791) tem potencial para inibir as atividades dos transportadores de medicamentos OAT3 e BCRP e gp-P intestinais. Alpelisib deve ser utilizado com precaução em associação com substratos sensíveis destes transportadores que apresentem margem terapêutica estreita, uma vez que alpelisib pode aumentar a exposição sistémica a estes substratos.

Contraceptivos hormonais

Não foram realizados estudos de potencial de interação medicamentosa entre alpelisib e contraceptivos hormonais.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Piqray está indicado em homens e em mulheres pós menopáusicas. Não é para utilização em mulheres que estão ou podem estar grávidas ou a amamentar (ver secção 4.1).

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção em homens e mulheres

Mulheres com potencial reprodutivo devem ser informadas que os estudos em animais e o mecanismo de ação demonstraram que alpelisib pode ser prejudicial ao feto em desenvolvimento. Estudos de desenvolvimento embriofetal em ratos e coelhos demonstraram que a administração oral de alpelisib durante a organogénese induziu embriotoxicidade, fetotoxicidade e teratogenicidade (ver secção 5.3).

No caso de mulheres com potencial reprodutivo tomarem Piqray, devem utilizar contraceção eficaz (por ex. método de dupla barreira) durante o tratamento e durante pelo menos 1 semana após terminar o tratamento com Piqray.

Os doentes homens com parceiras sexuais que estejam grávidas, possam estar grávidas ou possam engravidar devem utilizar preservativo durante as relações sexuais, enquanto estiverem a tomar Piqray e durante pelo menos 1 semana após terminar o tratamento.

Por favor consultar a secção 4.6 do Resumo das Características do Medicamento de fulvestrant.

Gravidez

Piqray não está indicado e não deve ser utilizado em mulheres que estão, ou possam estar, grávidas (ver secção 4.1).

A quantidade de dados sobre a utilização de alpelisib em mulheres grávidas é inexistente. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Piqray não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

Nas mulheres com potencial para engravidar deve ser verificada a existência de gravidez antes do início do tratamento com Piqray.

Amamentação

Desconhece-se se alpelisib é excretado no leite humano ou animal.

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

Fertilidade

Não existem dados clínicos disponíveis sobre os efeitos de alpelisib na fertilidade. Com base em estudos de toxicidade repetida e de fertilidade em animais, o alpelisib pode comprometer a fertilidade em homens e mulheres com potencial reprodutivo (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Piqray sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Caso sintam fadiga ou visão embaçada durante o tratamento os doentes devem ser aconselhados a ter precaução a conduzir ou utilizar máquinas (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança é baseado nos dados de 284 doentes no grupo de Piqray mais fulvestrant do estudo de fase III controlado com placebo e em dupla ocultação.

As RAM mais frequentes (notificadas com uma frequência >20% na população agregada do estudo, mutada e não mutada) foram glicose plasmática aumentada (79,2%), creatinina aumentada (68,0%), diarreia (59,9%), contagem de linfócitos diminuída (55,6%), gama-glutamyltransferase aumentada (54,2%), erupção cutânea (52,1%), náuseas (46,8%), anemia (45,4%), alanina aminotransferase aumentada (45,1%), fadiga (44,0%), lipase aumentada (43,3%), diminuição do apetite (37,0%), estomatite (30,6%), vômitos (29,6%), diminuição de peso (28,2%), hipocalcemia (27,8%), glicose plasmática diminuída (27,5%), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) prolongado (23,9%) e alopecia (20,4%).

As RAM de grau 3 ou 4 mais frequentes (notificadas com uma frequência ≥2%) foram glicose plasmática aumentada (39,4%), erupção cutânea (19,4%), gama-glutamyltransferase aumentada (12,3%), contagem de linfócitos diminuída (9,9%), diarreia (7,4%), lipase aumentada (7,0%), hipocalcemia (6,7%), perda de peso (6,0%), fadiga (5,6%), anemia (5,3%), hipertensão (5,3%), alanina aminotransferase aumentada (4,6%), creatinina aumentada (3,2%), náuseas (2,8%), osteonecrose da mandíbula (2,8%), estomatite (2,5%), hipocalcemia (2,1%), lesão renal aguda (2,1%) e inflamação da mucosa (2,1%).

As RAM mais frequentes que conduziram à descontinuação do tratamento foram hiperglicemia (6,3%), erupção cutânea (4,2%), diarreia (2,8%) e fadiga (2,5%).

Lista tabelada das reações adversas

As RAM do estudo clínico de fase III e da experiência pós-comercialização (Tabela 7) estão enumeradas por classe de sistema de órgãos MedDRA. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as RAM são apresentadas por frequência, com as mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as RAM são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. Adicionalmente, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa medicamentosa é baseada na convenção seguinte: muito frequentes (≥1/10); frequentes (≥1/100, <1/10); pouco frequentes (≥1/1000, <1/100); raros (≥1/10 000, <1/1000); muito raros (<1/10 000); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 7 RAM observadas no estudo clínico de fase III e durante a experiência pós-comercialização

Reação adversa medicamentosa	Qualquer grau (%)		Graus 3 ou 4 (%)
Infeções e infestações			
Infeção do trato urinário ¹	Muito frequente	29 (10,2)	2 (0,7)*
Doenças do sangue e do sistema linfático			
Anemia	Muito frequente	129 (45,4)	15 (5,3)*
Contagem de linfócitos diminuída	Muito frequente	158 (55,6)	28 (9,9)
Contagem de plaquetas diminuída	Muito frequente	42 (14,8)	3 (1,1)*
Doenças do sistema imunitário			
Hipersensibilidade ²	Frequente	12 (4,2)	2 (0,7)*
Doenças do metabolismo e da nutrição			
Glicose plasmática aumentada	Muito frequente	225 (79,2)	112 (39,4)
Glicose plasmática diminuída	Muito frequente	78 (27,5)	1 (0,4)
Diminuição do apetite	Muito frequente	105 (37,0)	3 (1,1)*
Hipocaliemia	Muito frequente	43 (15,1)	19 (6,7)
Hipocalcemia	Muito frequente	79 (27,8)	6 (2,1)*
Magnésio diminuído	Muito frequente	36 (12,7)	1 (0,4)
Desidratação	Frequente	10 (3,5)	1 (0,4)*
Cetoacidose ³	Frequente	3 (01,1)	3 (1,1)
Síndrome hiperosmolar hiperglicémica não-cetónica (SHHNC) [#]	Desconhecido	Desconhecido	Desconhecido
Perturbações do foro psiquiátrico			
Insónia	Frequente	22 (7,7)	
Doenças do sistema nervoso			
Cefaleia	Muito frequente	55 (19,4)	2 (0,7)*
Disgeusia ⁴	Muito frequente	44 (15,5)	1 (0,4)*
Afeções oculares			
Visão desfocada	Frequente	15 (5,3)	1 (0,4)*
Olho seco	Frequente	10 (3,5)	
Uveíte	Desconhecido	Desconhecido	Desconhecido
Vasculopatias			
Hipertensão	Muito frequente	30 (10,6)	15 (5,3)
Linfoedema	Frequente	17 (6,0)	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			
Pneumonite ⁵	Frequente	5 (1,8)	1 (0,4)*
Doenças gastrointestinais			
Diarreia	Muito frequente	170 (59,9)	21 (7,4)*
Náuseas	Muito frequente	133 (46,8)	8 (2,8)*
Estomatite ⁶	Muito frequente	87 (30,6)	7 (2,5)*
Vómitos	Muito frequente	84 (29,6)	2 (0,7)*
Dor abdominal	Muito frequente	53 (18,7)	4 (1,4)*
Dispepsia	Muito frequente	33 (11,6)	
Dor de dentes	Frequente	13 (4,6)	1 (0,4)*
Gengivite	Frequente	11 (3,9)	1 (0,4)*
Dor gengival	Frequente	11 (3,9)	
Queilite	Frequente	8 (2,8)	
Pancreatite	Pouco frequente	1 (0,4)	1 (0,4)
Colite [#]	Desconhecido	Desconhecido	Desconhecido

Reação adversa medicamentosa	Qualquer grau (%)		Graus 3 ou 4 (%)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			
Erupção cutânea ⁷	Muito frequente	148 (52,1)	55 (19,4)*
Alopécia	Muito frequente	58 (20,4)	
Prurido	Muito frequente	54 (19,0)	2 (0,7)*
Pele seca ⁸	Muito frequente	53 (18,7)	1 (0,4)*
Eritema ⁹	Frequente	19 (6,7)	2 (0,7)*
Dermatite ¹⁰	Frequente	10 (3,5)	2 (0,7)*
Síndrome eritrodisestesia palmo-plantar	Frequente	5 (1,8)	
Eritema multiforme	Frequente	3 (1,1)	2 (0,7)*
Síndrome de Stevens-Johnson	Pouco frequente	1 (0,4)	1 (0,4)*
Reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) [#]	Desconhecido	Desconhecido	Desconhecido
Angioedema [#]	Desconhecido	Desconhecido	Desconhecido
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos			
Espasmos musculares	Frequente	23 (8,1)	
Mialgia	Frequente	20 (7,0)	1 (0,4)*
Osteonecrose da mandíbula	Frequente	16 (5,6)	8 (2,8)*
Doenças renais e urinárias			
Lesão renal aguda	Frequente	17 (6,0)	6 (2,1)
Perturbações gerais e alterações no local de administração			
Fadiga ¹¹	Muito frequente	125 (44,0)	16 (5,6)*
Inflamação da mucosa	Muito frequente	56 (19,7)	6 (2,1)*
Edema periférico	Muito frequente	48 (16,9)	
Pirexia	Muito frequente	48 (16,9)	2 (0,7)
Secura da mucosa ¹²	Muito frequente	37 (13,0)	1 (0,4)
Edema ¹³	Frequente	20 (7,0)	
Exames complementares de diagnóstico			
Perda de peso	Muito frequente	80 (28,2)	17 (6,0)*
Creatinina sanguínea aumentada	Muito frequente	193 (68,0)	9 (3,2)*
Gama-glutamyltransferase aumentada	Muito frequente	154 (54,2)	35 (12,3)
Alanina aminotransferase aumentada	Muito frequente	128 (45,1)	13 (4,6)*
Lipase aumentada	Muito frequente	123 (43,3)	20 (7,0)
Tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) prolongado	Muito frequente	68 (23,9)	2 (0,7)*
Albumina diminuída	Muito frequente	44 (15,5)	1 (0,4)*
Hemoglobina glicosilada aumentada	Frequente	9 (3,2)	
* Não se observou RAM de grau 4			
# Reações adversas notificadas durante a experiência pós-comercialização. Resultam de notificações espontâneas para as quais nem sempre é possível estabelecer, de forma fiável, a frequência ou uma relação causal com a exposição ao medicamento.			
¹ Infecção do trato urinário: inclui também um caso único de urosepsis			
² Hipersensibilidade: inclui também dermatite alérgica			
³ Cetoacidose: inclui também cetoacidose diabética (ver secção 4.4)			
⁴ Disgeusia: inclui também ageusia, hipogeusia			
⁵ Pneumonite: inclui também doença pulmonar intersticial			
⁶ Estomatite: inclui também úlcera aftosa e ulceração da boca			
⁷ Erupção cutânea: inclui também erupção maculopapular, erupção macular, erupção generalizada, erupção papular, erupção com prurido			
⁸ Pele seca: inclui também fissuras cutâneas, xerose, xerodermia			
⁹ Eritema: inclui também eritema generalizado			
¹⁰ Dermatite: inclui também dermatite acneiforme			
¹¹ Fadiga: inclui também astenia			
¹² Secura da mucosa: inclui também boca seca, secura vulvovaginal			
¹³ Edema: inclui também inchaço da face, edema da face, edema da pálpebra			

Descrição de RAM selecionadas

Hiperglicemia

Hiperglicemia foi notificada em 191 (67,3%) doentes; os acontecimentos de grau 2 (GPJ >160-250 mg/dl), 3 (GPJ >250-500 mg/dl) e 4 (GPJ >500 mg/dl) foram notificados em 15,8%, 34,5% e 4,6% dos doentes, respetivamente.

Com base nos valores iniciais de GPJ e HbA1c, 56% dos doentes foram considerados pré-diabéticos (GPJ >100-125 mg/dl [5,6 a 6,9 mmol/l] e/ou HbA1c 5,7-6,4%) e 4,2% dos doentes foram considerados diabéticos (GPJ \geq 126 mg/dl [\geq 7,0 mmol/l] e/ou HbA1c \geq 6,5%). 75,5% dos doentes pré-diabéticos no início do estudo desenvolveram hiperglicemia (qualquer grau) quando tratados com alpelisib. Entre todos os doentes com hiperglicemia de grau \geq 2 (GPJ \geq 160 mg/dl), o tempo mediano até primeira ocorrência foi de 15 dias (intervalo: 5 dias a 1 458 dias) (com base em determinação laboratorial). A duração mediana de hiperglicemia de grau \geq 2 foi 10 dias (IC 95%: 8 a 13 dias). Nos doentes com hiperglicemia de grau \geq 2, o tempo mediano até melhoria (pelo menos um grau desde o primeiro acontecimento) foi 8 dias (IC 95%: 8 a 10 dias). Em 93,4% dos doentes que mantiveram fulvestrant após descontinuarem Piqray, os níveis de GPJ voltaram aos iniciais (normais).

A hiperglicemia foi tratada com medicamentos antidiabéticos, ver secção 4.4.

Erupção cutânea

Foram notificados acontecimentos de erupção cutânea (incluindo erupção maculopapular, macular, generalizada, papular, e com prurido, dermatite e dermatite acneiforme) em 154 (54,2%) doentes. A erupção cutânea foi predominantemente ligeira ou moderada (grau 1 ou 2) e com resposta ao tratamento, e em alguns casos a erupção cutânea foi acompanhada de prurido e pele seca. Foram notificados acontecimentos de grau 2 e 3 em 13,7% e 20,1% dos doentes, respetivamente, com uma mediana do tempo até primeiro acontecimento de 12 dias (intervalo: 2 dias a 220 dias).

Entre os doentes que receberam tratamento profilático para a erupção cutânea, incluindo anti-histamínicos, foi notificada erupção cutânea menos frequentemente do que na população global; 25,8% vs 54,2% para todos os graus, 11,2% vs 20,1% para grau 3 e 3,4% vs 4,2% para erupção cutânea que levou à descontinuação permanente de Piqray. Assim, os anti-histamínicos podem ser iniciados profilaticamente, no momento em que se inicia o tratamento com Piqray.

Toxicidade gastrointestinal (náuseas, diarreia, vômitos)

Foram notificados diarreia, náuseas e vômitos em 59,9%, 46,8% e 29,6% dos doentes, respetivamente (ver Tabela 7).

Foram notificados acontecimentos de diarreia de grau 2 e 3 em 20,4% e 7,4% dos doentes, respetivamente, com uma mediana do tempo até início de diarreia de grau \geq 2 de 54 dias (intervalo: 1 dia a 1 731 dias).

Durante o tratamento com Piqray foram notificadas diarreia grave e consequências clínicas, como desidratação e lesão renal aguda, que se resolveram com intervenção apropriada (ver Tabela 4). Foram utilizados medicamentos antieméticos (por ex. ondansetrom) e antidiarreicos (por ex. loperamida), respetivamente, em 29/153 (19,0%) e 111/170 (65,3%) doentes, para gestão dos sintomas.

Osteonecrose da mandíbula (ONM)

Foi notificada ONM em 6,0% doentes (17/284) no grupo Piqray mais fulvestrant. Todos os doentes que tiveram ONM foram expostos prévia ou concomitantemente a bifosfonatos (por ex. ácido zoledrónico) ou inibidores do ligando do RANK (ex. denosumab). Como tal, nos doentes a receber Piqray e bifosfonatos ou inibidores do ligando do RANK, não se pode excluir um aumento do risco de desenvolvimento de ONM.

Populações especiais

Idosos

Em doentes ≥ 65 anos de idade tratados com alpelisib mais fulvestrant, houve uma maior incidência de hiperglicemia de grau 3-4 (45,3%) comparado com os doentes < 65 anos de idade (34,7%), enquanto que em doentes < 75 anos de idade, hiperglicemia de grau 3-4 foi 36,8% em comparação com 55,9% em doentes ≥ 75 anos de idade.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Sintomas

As reações adversas associadas a sobredosagem foram consistentes com o perfil de segurança de Piqray e incluíram hiperglicemia, náuseas, astenia e erupção cutânea.

Gestão

Devem ser iniciadas medidas sintomáticas e de suporte gerais em todos os casos de sobredosagem que seja necessário. Não existe um antídoto conhecido para Piqray.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, inibidores da proteína quinase, inibidores da fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K), código ATC: L01EM03

Mecanismo de ação

Alpelisib é um inibidor α -específico da fosfatidilinositol-3-quinase de classe I (PI3K α). As mutações com ganho de função no gene que codifica a subunidade α catalítica da PI3K (PIK3CA) levam à ativação da PI3K α e à sinalização AKT, à transformação celular e à geração de tumores em modelos *in vitro* e *in vivo*.

Em linhas celulares de cancro da mama, o alpelisib inibiu a fosforilação de alvos PI3K *downstream* incluindo AKT, e mostrou atividade em linhas celulares contendo mutação PIK3CA.

In vivo, o alpelisib inibiu a via de sinalização PI3K/AKT e reduziu o crescimento do tumor em modelos de xeno enxerto, incluindo modelos de cancro da mama.

A inibição da PI3K pelo tratamento com alpelisib tem mostrado induzir um aumento na transcrição do recetor de estrogénio (ER) em células de cancro da mama. A associação de alpelisib com fulvestrant demonstrou atividade anti tumoral aumentada em comparação com qualquer um dos tratamentos isolados em modelos xeno enxerto derivados de linhas celulares de cancro da mama ER-positivo com PIK3CA mutada.

A via de sinalização PI3K/AKT é responsável pela homeostase da glicose e a hiperglicemia é uma reação adversa esperada da inibição alvo da PI3K.

Eficácia e segurança clínicas

Piqray foi avaliado num estudo principal de fase III, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, de alpelisib em associação com fulvestrant em mulheres pós-menopáusicas, e homens, com cancro da mama avançado (recaída locorregional ou metastático) HR+, HER2- cuja doença tinha progredido ou recorrido durante ou após tratamento de base com um inibidor da aromatase (com ou sem associação CDK4/6).

Foram incluídos em duas coortes um total de 572 doentes, uma coorte com mutação PIK3CA e uma coorte sem mutação PIK3CA no cancro da mama. Os doentes foram aleatorizados na razão 1:1 para receber alpelisib 300 mg mais fulvestrant ou placebo mais fulvestrant. A aleatorização foi estratificada de acordo com a presença de metástases no pulmão e/ou fígado e com tratamento prévio com inibidor(es) CDK4/6.

Na coorte com mutação PIK3CA, 169 doentes com uma ou mais mutações PIK3CA (C420R, E542K, E545A, E545D [1635G>T apenas], E545G, E545K, Q546E, Q546R, H1047L, H1047R ou H1047Y) foram aleatorizados para receber alpelisib em associação com fulvestrant e 172 doentes foram aleatorizados para receber placebo em associação com fulvestrant. Nesta coorte 170 (49,9%) doentes tinham metástases no fígado/pulmão e 20 (5,9%) doentes tinham recebido tratamento prévio com inibidor CDK4/6.

Os doentes tinham uma mediana de idade de 63 anos (intervalo: 25 a 92 anos). 44,9% doentes tinham 65 anos de idade ou mais e ≤ 85 anos. Os doentes incluídos eram Caucasianos (66,3%), Asiáticos (21,7%) e Negros ou Afro-americanos (1,2%). A população do estudo incluiu um indivíduo do sexo masculino na coorte com mutação PIK3CA e tratado com alpelisib e fulvestrant. 66,0% e 33,4% dos indivíduos tinha o estado de desempenho ECOG de 0 e 1, respetivamente.

97,7% dos doentes tinham recebido terapêutica endócrina prévia. Em 67,7% dos indivíduos, a última terapêutica antes da inclusão no estudo foi terapêutica endócrina. As terapêuticas endócrinas mais frequentemente usadas foram letrozol e anastrozol. O contexto para o último tratamento endócrino antes da inclusão no estudo foi terapêutico em 47,8% dos indivíduos e terapêutico adjuvante em 51,9% dos indivíduos. De forma geral, considerou-se que 85,6% dos doentes tinham doença resistente a terapêutica endócrina; observou-se resistência endócrina primária (resistência *de novo*) em 13,2% dos doentes e resistência endócrina secundária (recidiva/progressão após uma resposta inicial) em 72,4% dos doentes.

As características demográficas e de doença inicial, o estado de desempenho ECOG, a carga tumoral e terapêutica anti-neoplásica prévia foram equilibradas entre os grupos do estudo.

Durante a fase de tratamento aleatorizado, foi administrado por via oral alpelisib 300 mg ou placebo uma vez por dia de forma contínua. Fulvestrant 500 mg foi administrado por via intramuscular nos dias 1 e 15 do ciclo 1 e depois no dia 1 do ciclo de 28 dias durante a fase de tratamento (administração ± 3 dias).

Os doentes não foram autorizados a alterar de placebo para alpelisib durante o estudo ou após progressão da doença.

O parâmetro de avaliação primário do estudo foi sobrevivência livre de progressão (SLP) utilizando *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST v1.1)*, com base na avaliação do investigador nos doentes com mutação PIK3CA. O parâmetro de avaliação secundário principal foi sobrevivência global (SG) nos doentes com mutação PIK3CA.

Outros parâmetros de avaliação secundários incluíram SLP nos doentes sem mutação PIK3CA, SG nos doentes sem mutação PIK3CA.

Análise primária de eficácia

O estudo alcançou o seu objetivo primário na análise final da SLP (data de *cut-off* 12-jun-2018), demonstrando uma melhoria estatisticamente significativa da SLP, de acordo com a avaliação do investigador, na coorte de doentes com mutação PIK3CA a receber alpelisib mais fulvestrant, em comparação com os doentes a receber placebo mais fulvestrant, com uma redução de risco de progressão de doença ou morte estimada de 35% a favor do tratamento com alpelisib mais fulvestrant (ver tabela 8).

Tabela 8 Análise de eficácia primária do Estudo C2301– Resumo dos resultados de eficácia com base no RECIST (FAS, coorte com mutação PIK3CA). *Cut-off* dos dados a 12-jun-2018

	Piqray + fulvestrant (n=169)	Placebo + fulvestrant (n=172)
Sobrevivência livre de progressão(SLP) mediana (meses, IC 95%)		
Avaliação radiológica pelo investigador [#]		
Coorte com mutação PIK3CA (N=341)	11,0 (7,5 a 14,5)	5,7 (3,7 a 7,4)
Hazard ratio (IC 95%)	0,65 (0,50 a 0,85)	
valor-p ^a	0,00065	
Avaliação em ocultação pelo comité de revisão independente* [#]		
Coorte com mutação PIK3CA (N=173)	11,1 (7,3 a 16,8)	3,7 (2,1 a 5,6)
Hazard ratio (IC 95%)	0,48 (0,32 a 0,71)	
valor-p	N/A	
IC = intervalo de confiança; N = número de doentes; N/A = não é aplicável		
^a valor-p é obtido através de teste de <i>logrank</i> estratificado unilateral.		
[#] De acordo com RECIST 1.1		
* Com base em abordagem de auditoria por amostragem 50%		

Na coorte com mutação PIK3CA, na avaliação pelo investigador, a análise da SLP por subgrupos de acordo com os fatores de estratificação da aleatorização, mostrou um efeito de tratamento de forma geral consistente, que favorece o grupo do alpelisib, independentemente da presença ou ausência de metástases no pulmão/fígado.

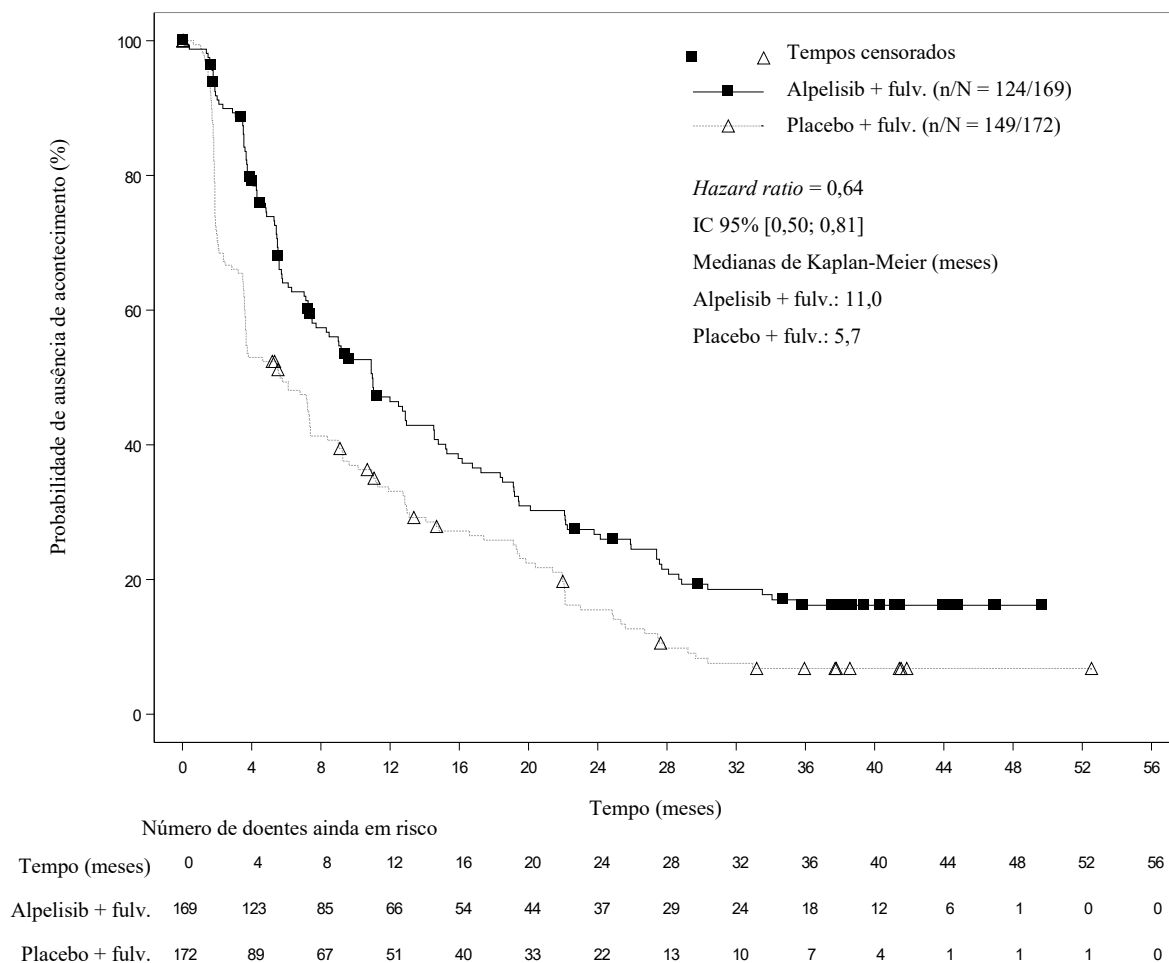
Entre 20 doentes com utilização prévia de inibidores CDK4/6 o *hazard ratio* (HR) para a SLP foi de 0,48 (IC 95%: 0,17; 1,36); a SLP mediana foi 1,8 meses (IC 95%: 1,7; 3,6) no grupo de placebo mais fulvestrant e 5,5 meses (IC 95%: 1,6; 16,8) no grupo de alpelisib mais fulvestrant.

Utilizando a data de *cut-off* dos dados de 12 de junho de 2018, os resultados da SLP para o subgrupo de doentes com resistência endócrina (HR=0,64; IC 95%: 0,49; 0,85, n=292) e doentes sensíveis à terapêutica endócrina (HR=0,87; IC 95%: 0,35; 2,17, n=39) foram favoráveis para o grupo de alpelisib mais fulvestrant. O número de doentes sensíveis à terapêutica endócrina com mutação PIK3CA foi limitado (n=39) e os resultados devem ser interpretados com precaução.

Utilizando a data de *cut-off* de dados de 12 de junho de 2018, a taxa de resposta global em doentes com doença mensurável no início do estudo foi 35,7% (IC 95%: 27,4; 44,7) no grupo alpelisib mais fulvestrant e 16,2% (IC 95%: 10,4; 23,5) no grupo placebo mais fulvestrant.

No momento em que a análise final de SG foi realizada (*cut-off* dos dados de 23-abr-2020) foi realizada uma análise descritiva de eficácia dos dados de SLP. Com uma mediana de duração desde a aleatorização até ao *cut-off* dos dados de aproximadamente 42 meses, os resultados da SLP notificados foram consistentes com os resultados da análise primária de SLP. Houve uma redução de risco de progressão de doença ou morte estimada de 36%, a favor do tratamento com alpelisib mais fulvestrant (HR=0,64, IC 95%: 0,50; 0,81) (Figura 1).

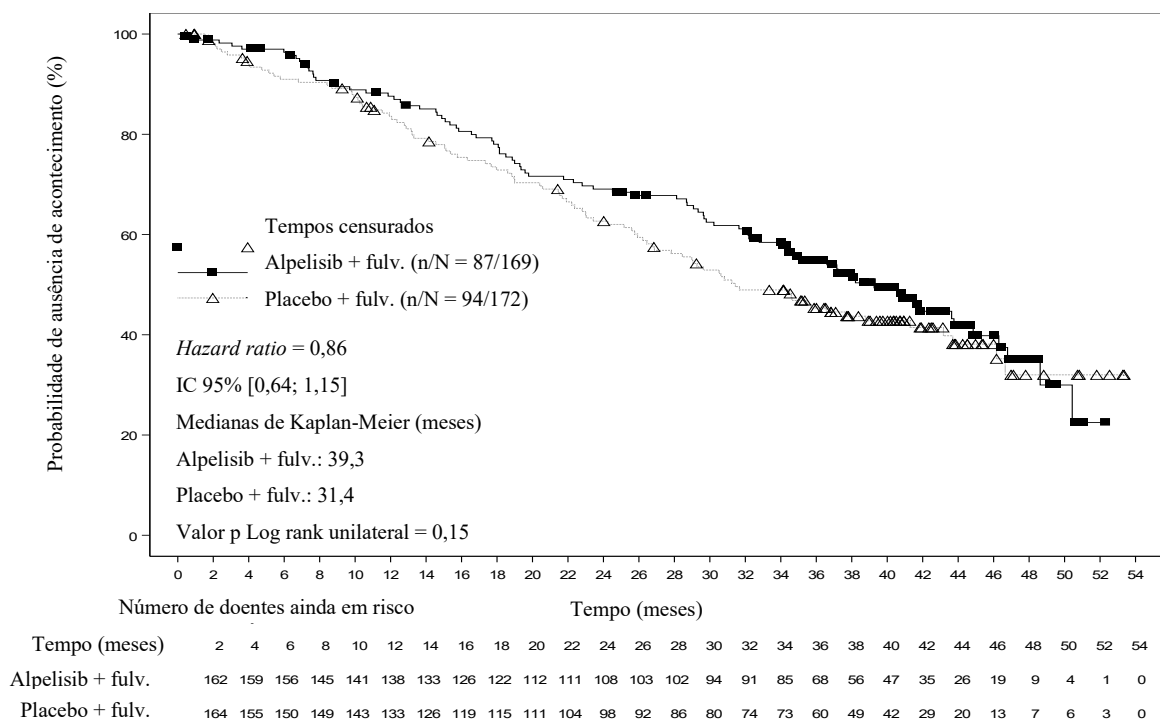
Figura 1 Estudo C2301 – Curvas de *Kaplan-Meier* de SLP de acordo com a avaliação do investigador (FAS, coorte com mutação PIK3CA): atualização descritiva com data de *cut-off* de 23-abr-2020



Análise final da sobrevivência global

Na análise final da SG, o estudo não atingiu o seu objetivo secundário principal. Desde a data do *cut-off* dos dados de 23-abr-2020, foram notificadas um total de 87 (51,5%) mortes no grupo de alpelisib mais fulvestrant e 94 (54,7%) no grupo de placebo mais fulvestrant. O HR foi 0,86 (IC 95%: 0,64; 1,15; $p=0,15$, unilateral) e o limite de eficácia de O'Brien Fleming pré-especificado de $p \leq 0,0161$ não foi ultrapassado. A SG mediana foi 39,3 meses (IC 95%: 34,1; 44,9) no grupo de alpelisib mais fulvestrant e 31,4 meses (IC 95%: 26,8; 41,3) no grupo de placebo mais fulvestrant (Figura 2).

Figura 2 Análise secundária principal do estudo C2301 – Curvas de Kaplan-Meier de SG (FAS, na coorte com mutação PIK3CA) com data de *cut-off* de 23-abr-2020



Em doentes com tratamento CDK4/6i anterior (n=20), a SG mediana no grupo de alpelisib mais fulvestrant foi 29,8 meses (IC 95%: 6,7; 38,2) em comparação com 12,9 meses (IC 95%: 2,5; 34,6) no grupo de placebo mais fulvestrant (HR=0,67; IC 95%: 0,21; 2,18).

Coorte sem mutação PIK3CA

Não se observou benefício na SLP nos doentes cujos tumores não tinham mutação PIK3CA no tecido.

Utilização prévia de fulvestrant no estudo CBYL719X2102

Doentes com tratamento prévio com fulvestrant não foram incluídos no estudo principal. No estudo de fase I CBYL719X2101, 39 indivíduos reportaram utilização prévia de fulvestrant. As melhores respostas globais ao tratamento com alpelisib mais fulvestrant para os 21 indivíduos com mutações PIK3CA e doença mensurável no início do estudo, foram resposta parcial em 7 indivíduos, doença estável em 11 indivíduos e doença progressiva em 2 indivíduos. Assim, a evidência de eficácia deste tratamento em doentes previamente tratados com fulvestrant não está estabelecida devido aos dados limitados neste momento (ver secção 4.4).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Piqray em todos os subgrupos da população pediátrica em cancro da mama (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética de alpelisib foi investigada em doentes em regime posológico oral variando entre 30 a 450 mg por dia. Os indivíduos saudáveis receberam doses únicas orais variando entre 300 a 400 mg. A farmacocinética foi comparável em doentes oncológicos e indivíduos saudáveis.

Absorção

Após administração oral de alpelisib, a mediana do tempo até atingir o pico de concentração plasmática (T_{max}) variou entre 2,0 a 4,0 horas, independentemente da dose, tempo ou regime. Com base em modelação da absorção estimou-se que a biodisponibilidade seja muito elevada (>99%) com alimentos mas baixa em condições de jejum (~68,7% na dose de 300 mg). Pode esperar-se que o estado estacionário dos níveis plasmáticos de alpelisib após dosagem diária seja atingido no dia 3 após início da terapêutica na maioria dos doentes.

Efeito dos alimentos

A absorção de alpelisib é afetada pelos alimentos. Em voluntários saudáveis após uma dose única oral de 300 mg de alpelisib, em comparação com um estado de jejum, uma refeição rica em gorduras e em calorias (HFHC - *high-fat high-calorie*) (985 calorias com 58,1 g de gordura) aumentou a AUC_{inf} em 73% e a C_{max} em 84%, e uma refeição LFLC (334 calorias com 8,7 g de gordura) aumentou a AUC_{inf} em 77% e a C_{max} em 145%. Não foram encontradas diferenças significativas na AUC_{inf} entre LFLC e HFHC com uma taxa média geométrica de 0,978 (IC: 0,876; 1,09), mostrando que nem o conteúdo em gordura nem a ingestão global de calorias tem um impacto considerável na absorção. O aumento da solubilidade gastrointestinal pela biliar, segregada em resposta à ingestão de alimentos, é a causa potencial para o efeito dos alimentos. Assim, Piqray deve ser tomado imediatamente após ingestão de alimentos aproximadamente à mesma hora todos os dias.

Distribuição

O alpelisib liga-se moderadamente às proteínas com uma fração livre de 10,8% independentemente da concentração. O alpelisib foi igualmente distribuído entre glóbulos vermelhos e plasma com uma razão sangue-para-plasma média de 1,03 *in vivo*. Como o alpelisib é um substrato dos transportadores de efluxo humanos, a penetração da barreira hemato-encefálica não é esperada em humanos. O volume de distribuição do alpelisib no estado estacionário (V_{ss}/F) estima-se em 114 litros (49% CV interindivíduo).

Biotransformação

Estudos *in vitro* demonstraram que a formação do metabolito de hidrólise BZG791 por hidrólise química e enzimática das amidas é uma via metabólica principal, seguida da hidroxilação mediada pela CYP3A4. A hidrólise do alpelisib ocorre sistemicamente por decomposição química e hidrólise enzimática através de enzimas de expressão ubíqua e elevada capacidade (esterases, amidases, colinesterase) não limitadas ao fígado. Metabolitos e glucoronidos mediados pela CYP3A4 representaram ~15% da dose; BZG791 representou ~40-45% da dose. A restante dose, que foi encontrada como alpelisib inalterado na urina e nas fezes, foi excretada como alpelisib ou não foi absorvida.

Eliminação

Com base numa análise farmacocinética de população com ingestão de alimentos, alpelisib apresenta uma eliminação baixa com 9,2 l/h (21% CV). O tempo de semivida derivado da população, independentemente da dose e do tempo, foi 8 a 9 horas no estado estacionário com 300 mg uma vez por dia.

Num estudo de equilíbrio de massa em humanos, após administração oral, o alpelisib e os seus metabolitos foram encontrados principalmente nas fezes (81,0%), como alpelisib, ou metabolizado como BZG791. A excreção na urina é mínima (13,5%), com alpelisib inalterado (2%). Após uma dose oral única de [^{14}C]-alpelisib, 94,5% da dose radioativa total administrada foi recuperada em 8 dias.

Linearidade/não linearidade

A farmacocinética mostrou ser linear no que diz respeito à dose e tempo, em condições de ingestão com alimentos entre 30 e 450 mg. Após doses múltiplas, a exposição ao alpelisib (AUC) no estado estacionário é apenas ligeiramente superior à de uma dose única, com uma acumulação média de 1,3 a 1,5 com um regime posológico diário.

Interação metabólica

Substratos CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2B6

Num estudo de interações medicamentosas, a coadministração de doses repetidas de alpelisib 300 mg com uma dose única de substratos sensíveis da CYP3A4 (midazolam), CYP2C8 (repaglinida), CYP2C9 (varfarina), CYP2C19 (omeprazol) e CYP2B6 (bupropiom), administrados como um cocktail, demonstraram que não existe uma interação farmacocinética clinicamente significativa. Os dados do substrato CYP2B6 (bupropiom) devem ser interpretados com precaução devido à pequena dimensão da amostra.

Em voluntários saudáveis, a coadministração de um substrato CYP2C9 (S-varfarina) com doses repetidas de 300 mg de alpelisib no estado estacionário, aumentaram, em média, a exposição da S-varfarina em 34% e 19% for AUC_{inf} e C_{max} respetivamente, comparado com a administração de S-varfarina isoladamente. Isto indica que o alpelisib é um inibidor ligeiro da CYP2C9.

Num estudo de interação medicamentosa com o substrato sensível a CYP3A4 e gp-P, everolímus, em doentes com tumores sólidos avançados, a AUC diminuiu em 11,2%. Não se espera alteração com significado clínico em resultado da interação medicamentosa com substratos da CYP3A4.

Indutores CYP3A4

Num estudo de interação medicamentosa, a co-administração de alpelisib e rifampicina, um indutor forte da CYP3A4, confirmou que há uma interação farmacocinética clinicamente significativa entre alpelisib e indutores fortes da CYP3A4 (ver secção 4.5).

Interações com base no transportador

Com base nos dados *in vitro*, a inibição do transportador renal de aniões orgânicos OAT3 pelo alpelisib (e/ou o seu metabolito BZG791) não pode ser descartada em doentes na dose terapêutica.

In vitro o alpelisib mostrou apenas inibição fraca dos transportadores de efluxo de expressão ubíqua (gp-P, BCRP, MRP2, BSEP), transportadores de soluto na entrada do fígado (OATP1B1, OATP1B3, OCT1) e transportadores de soluto no rim (OAT1, OCT2, MATE1, MATE2K). Uma vez que as concentrações sistémicas da fração livre no estado estacionário (ou as concentrações na entrada do fígado) na dose terapêutica e na dose máxima tolerada são significativamente mais baixas que as constantes de inibição da fração livre ou CI_{50} determinadas experimentalmente, a inibição não terá significado clínico. Devido às concentrações elevadas de alpelisib no lúmen intestinal, não pode ser excluído um efeito na gp-P e BCRP intestinais.

Populações especiais

Efeito da idade, peso e género

A análise farmacocinética da população mostrou que a idade, peso corporal ou género não têm efeitos clinicamente relevantes na exposição sistémica ao alpelisib que necessitassem de ajuste da dose de Piqray.

População pediátrica (abaixo dos 18 anos)

A farmacocinética de Piqray em crianças com idade 0-18 anos não foi estabelecida. Não existem dados disponíveis.

Idosos (idade 65 anos ou mais)

Dos 284 doentes que receberam Piqray no estudo de fase III (no grupo alpelisib mais fulvestrant), 117 doentes tinham ≥ 65 anos de idade e 34 doentes tinham entre 75 e 87 anos de idade. De forma geral não se observaram diferenças na exposição a Piqray entre estes doentes e doentes mais jovens (ver secção 4.2).

Raça/Etnia

A análise farmacocinética da população e análise farmacocinética de um estudo de fase I em doentes Japoneses com cancro mostrou que não existem efeitos clinicamente relevantes da etnia na exposição sistémica a Piqray.

Após doses diárias únicas e múltiplas de Piqray os parâmetros farmacocinéticos não-compartimentais para doentes Japoneses foram muito semelhantes aos reportados na população Caucasiana.

Compromisso renal

Com base numa análise farmacocinética da população que incluiu 117 doentes com função renal normal (TFGe ≥ 90 ml/min/1,73 m²) / (CLcr ≥ 90 ml/min), 108 doentes com compromisso renal ligeiro (TFGe 60 a < 90 ml/min/1,73 m²) / (CLcr 60 a < 90 ml/min), e 45 doentes com compromisso renal moderado (TFGe 30 a < 60 ml/min/1,73 m²), o compromisso renal ligeiro e moderado não tiveram efeito na exposição ao alpelisib (ver secção 4.2).

Compromisso hepático

Com base num estudo farmacocinético em doentes com compromisso hepático, o compromisso hepático moderado e grave teve um efeito negligenciável na exposição ao alpelisib (ver secção 4.2). A exposição média ao alpelisib aumentou 1,26 vezes em doentes com compromisso hepático grave (GMR: 1,00 para C_{max}; 1,26 para AUC_{last}/AUC_{inf}).

Com base numa análise farmacocinética da população que incluiu 230 doentes com função hepática normal, 41 doentes com compromisso hepático ligeiro e nenhum doente com compromisso hepático moderado, de suporte adicional aos resultados do estudo dedicado ao compromisso hepático, o compromisso hepático ligeiro e moderado não teve efeito na exposição ao alpelisib (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Farmacologia de segurança e toxicidade de dose repetida

A maioria dos efeitos do alpelisib observados relacionaram-se com a atividade farmacológica do alpelisib como um inibidor p110 α -específico da via PI3K, tais como a influência na homeostase da glicose, que resulta em hiperglicemia, e o risco de tensão arterial aumentada. A medula óssea e tecido linfóide, pâncreas e alguns órgãos reprodutores de ambos os géneros foram os alvos principais para acontecimentos adversos. Os efeitos na medula óssea e tecido linfóide foram geralmente reversíveis após cessação do tratamento. Os efeitos no pâncreas e órgãos reprodutores não reverteram completamente mas mostraram uma tendência para a reversão. Em estudos exploratórios com ratos, foi encontrada evidência de alterações inflamatórias na pele.

Farmacologia de segurança cardiovascular

In vitro foi demonstrada inibição de canais hERG (CI₅₀ de 9,4 μ M) em concentrações ~13-vezes mais altas que a exposição em humanos, na dose recomendada de 300 mg/dia. Não foi observado um efeito eletrofisiológico relevante em cães.

Genotoxicidade / Carcinogenicidade

Os resultados dos estudos *in vitro* de genotoxicidade padrão com alpelisib foram negativos. Alpelisib não foi genotóxico num estudo de toxicidade de dose repetida em ratos, em que foi integrada uma análise de micronúcleos, até níveis de exposição aproximadamente duas vezes a exposição estimada (AUC) em humanos na dose recomendada de 300 mg.

Alpelisib não foi carcinogénico num estudo de carcinogenicidade de 2 anos realizado em ratos quando administrado diariamente através de alimentação oral por sonda em doses até 4 mg/kg (aproximadamente 0,2 vezes a exposição clínica em doentes na dose mais alta recomendada de 300 mg/dia com base na AUC).

Toxicidade reprodutiva

Estudos de desenvolvimento embriofetal em ratos e coelhos demonstraram que a administração oral de alpelisib durante a organogénese induziu embriotoxicidade, fetotoxicidade e teratogenicidade. Em ratos e coelhos, após exposição pré-natal ao alpelisib, observaram-se incidências aumentadas de perdas pré e pós-implantação, pesos fetais reduzidos e incidências aumentadas de malformações fetais (ventrículo cerebral aumentado, ossificação diminuída e malformações esqueléticas), com início a uma exposição inferior à verificada em humanos na dose mais alta recomendada de 300 mg, indicativo de potencial relevância clínica.

Nos estudos de toxicidade de dose repetida observaram-se acontecimentos adversos nos órgãos reprodutivos, tais como atrofia vaginal ou uterina e variações do ciclo estral em ratos, diminuições no peso da próstata e testículos em ratos e cães, e atrofia da próstata em cães com doses clinicamente relevantes com base na AUC.

Nos estudos de fertilidade realizados em ratos macho e fêmea, foram observados efeitos semelhantes na fertilidade. Nas fêmeas, foi observado um aumento de perdas pré e pós-implantação, o que levou a um número reduzido de locais de implantação e de embriões vivos, em níveis de exposição (AUC) aproximadamente duas vezes a dose recomendada em humanos de 300 mg. Nos machos, a fertilidade e o desempenho reprodutivo, incluindo a contagem de esperma e os parâmetros de motilidade, não foram afetados com níveis de exposição aproximadamente duas vezes a exposição estimada (AUC) em humanos na dose recomendada de 300 mg. Contudo, com níveis de exposição (AUC) iguais ou abaixo da dose recomendada em humanos de 300 mg, os pesos das glândulas acessórias (vesículas seminais, próstata) foram reduzidos e correlacionados microscopicamente com atrofia e/ou secreção reduzida na próstata e vesículas seminais, respetivamente.

Fototoxicidade

Um ensaio de fototoxicidade *in vitro* em linhas celulares de fibroblasto Balb/c 3T3 do ratinho não identificou um potencial de fototoxicidade relevante para o alpelisib.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina
Manitol
Carboximetilamido sódico
Hipromelose
Estearato de magnésio

Revestimento por película

Hipromelose
Óxido de ferro, preto (E 172)
Óxido de ferro, vermelho (E 172)
Dióxido de titânio (E 171)
Macrogol
Talco

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de PVC/PCTFE/alu (polivinilcloreto/policlorotrifluoroetileno/alumínio) selados numa embalagem de cartão contendo 14 comprimidos revestidos por película.

Piqray 50 mg e 200 mg comprimidos revestidos por película

Embalagens contendo 28 comprimidos revestidos por película (14 de 50 mg e 14 de 200 mg) ou 56 comprimidos revestidos por película (28 de 50 mg e 28 de 200 mg).

Embalagens múltiplas contendo 168 comprimidos revestidos por película (3x 56, cada uma contendo 28 comprimidos de 50 mg e 28 comprimidos de 200 mg).

Piqray 150 mg comprimidos revestidos por película

Embalagens contendo 28 ou 56 comprimidos revestidos por película.

Embalagens múltiplas contendo 168 (3x 56) comprimidos revestidos por película.

Piqray 200 mg comprimidos revestidos por película

Embalagens contendo 14 ou 28 comprimidos revestidos por película.

Embalagens múltiplas contendo 84 (3x 28) comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1455/001-009

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 27 de julho de 2020

Data da última renovação: 07 de fevereiro de 2025

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu/>

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberga
Alemanha

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova ulica 57
1000 Ljubljana
Eslovénia

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamento;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR DAS EMBALAGENS CONTENDO COMPRIMIDOS DE 150 MG****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Piqray 150 mg comprimidos revestidos por película
alpelisib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de alpelisib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

28 comprimidos

Fornecimento de 14 dias para uma **dose diária de 300 mg.**

56 comprimidos

Fornecimento de 28 dias para uma **dose diária de 300 mg.**

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1455/001 28 comprimidos revestidos por película de 150 mg

EU/1/20/1455/002 56 comprimidos revestidos por película de 150 mg

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Piqray 150 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR DE EMBALAGEM MÚLTIPLA CONTENDO COMPRIMIDOS DE 150 MG (COM *BLUE BOX*)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Piqray 150 mg comprimidos revestidos por película
alpelisib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de alpelisib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

Embalagem múltipla: 168 (3x 56) comprimidos
Fornecimento de 3x28 dias para uma **dose diária de 300 mg**.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1455/003

168 (3x 56) comprimidos revestidos por película de 150 mg

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Piqray 150 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

**EMBALAGEM INTERMÉDIA DE EMBALAGEM MÚLTIPLA CONTENDO
COMPRIMIDOS DE 150 MG (SEM *BLUE BOX*)**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Piqray 150 mg comprimidos revestidos por película
alpelisib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de alpelisib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

56 comprimidos

Fornecimento de 28 dias para uma **dose diária de 300 mg.**

Componente de embalagem múltipla. Não pode ser vendido separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1455/003

168 (3x 56) comprimidos revestidos por película de 150 mg

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Piqray 150 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER CARTONADO DAS EMBALAGENS CONTENDO COMPRIMIDOS DE 150 MG

1. NOME DO MEDICAMENTO

Piqray 150 mg comprimidos
alpelisib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Seg
Ter
Qua
Qui
Sex
Sab
Dom

Tome ambos os comprimidos na linha colorida imediatamente após ingestão de alimentos no dia indicado.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR DE EMBALAGENS CONTENDO COMPRIMIDOS DE 200 MG****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Piqray 200 mg comprimidos revestidos por película
alpelisib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de alpelisib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

14 comprimidos

Fornecimento de 14 dias para uma **dose diária de 200 mg.**

28 comprimidos

Fornecimento de 28 dias para uma **dose diária de 200 mg.**

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1455/007

EU/1/20/1455/008

14 comprimidos revestidos por película de 200 mg

28 comprimidos revestidos por película de 200 mg

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Piqray 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR DE EMBALAGEM MÚLTIPLA CONTENDO COMPRIMIDOS DE 200 MG (COM *BLUE BOX*)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Piqray 200 mg comprimidos revestidos por película
alpelisib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de alpelisib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

Embalagem múltipla: 84 (3x 28) comprimidos
Fornecimento de 3x28 dias para uma **dose diária de 200 mg**.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1455/009

84 (3x 28) comprimidos revestidos por película de 200 mg

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Piqray 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM INTERMÉDIA DE EMBALAGEM MÚLTIPLA CONTENDO
COMPRIMIDOS DE 200 MG (SEM *BLUE BOX*)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Piqray 200 mg comprimidos revestidos por película
alpelisib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de alpelisib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

28 comprimidos

Fornecimento de 28 dias para uma **dose diária de 200 mg.**

Componente de embalagem múltipla. Não pode ser vendido separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1455/009

84 (3x 28) comprimidos revestidos por película de 200 mg

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Piqray 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER CARTONADO DAS EMBALAGENS CONTENDO COMPRIMIDOS DE 200 MG

1. NOME DO MEDICAMENTO

Piqray 200 mg comprimidos
alpelisib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Seg
Ter
Qua
Qui
Sex
Sab
Dom

Tome um comprimido imediatamente após a ingestão de alimentos no dia indicado.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR DAS EMBALAGENS CONTENDO COMPRIMIDOS DE 50 MG E 200 MG****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Piqray 50 mg comprimidos revestidos por película
Piqray 200 mg comprimidos revestidos por película
alpelisib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 50 mg ou 200 mg de alpelisib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

14 comprimidos de 50 mg
14 comprimidos de 200 mg
Fornecimento de 14 dias para uma **dose diária de 250 mg.**
28 comprimidos de 50 mg
28 comprimidos de 200 mg
Fornecimento de 28 dias para uma **dose diária de 250 mg.**

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1455/004	14 comprimidos revestidos por película de 50 mg + 14 comprimidos revestidos por película de 200 mg
EU/1/20/1455/005	28 comprimidos revestidos por película de 50 mg + 28 comprimidos revestidos por película de 200 mg

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Piqray 50 mg + 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR DE EMBALAGEM MÚLTIPLA CONTENDO COMPRIMIDOS DE 50 MG E 200 MG (COM *BLUE BOX*)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Piqray 50 mg comprimidos revestidos por película
Piqray 200 mg comprimidos revestidos por película
alpelisib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 50 mg ou 200 mg de alpelisib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

Embalagem múltipla:
84 (3x28) comprimidos de 50 mg
84 (3x28) comprimidos de 200 mg
Fornecimento de 3x28 dias para uma dose diária de 250 mg.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1455/006

84 (3x28) comprimidos revestidos por película de 50 mg + 84 (3x28) comprimidos revestidos por película de 200 mg (3x 28 + 28)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Piqray 50 mg + 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

**EMBALAGEM INTERMÉDIA DE EMBALAGEM MÚLTIPLA CONTENDO
COMPRIMIDOS DE 50 MG E 200 MG (SEM *BLUE BOX*)**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Piqray 50 mg comprimidos revestidos por película
Piqray 200 mg comprimidos revestidos por película
alpelisib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 50 mg ou 200 mg de alpelisib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

28 comprimidos de 50 mg
28 comprimidos de 200 mg
Fornecimento de 28 dias para uma **dose diária de 250 mg**.
Componente de embalagem múltipla. Não pode ser vendido separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1455/006

84 comprimidos revestidos por película de 50 mg + 84 comprimidos revestidos por película de 200 mg (3x 28 + 28)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Piqray 50 mg + 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

**BLISTER CARTONADO DAS EMBALAGENS CONTENDO COMPRIMIDOS DE 50 MG E
200 MG**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Piqray 50 mg comprimidos
Piqray 200 mg comprimidos
alpelisib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Europharm Limited

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Seg
Ter
Qua
Qui
Sex
Sab
Dom

Tome ambos os comprimidos na linha colorida imediatamente após ingestão de alimentos no dia indicado.

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Piqray 50 mg comprimidos revestidos por película
Piqray 150 mg comprimidos revestidos por película
Piqray 200 mg comprimidos revestidos por película
alpelisib

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, ou farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, ou farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Piqray e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Piqray
3. Como tomar Piqray
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Piqray
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Piqray e para que é utilizado

O que é Piqray

Piqray contém a substância ativa alpelisib, que pertence a um grupo de medicamentos denominado inibidores da fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K).

Para que é utilizado Piqray

Piqray é utilizado para o tratamento de mulheres pós-menopáusicas, e homens, com um tipo de cancro da mama denominado cancro da mama avançado com recetor hormonal (HR)-positivo, com recetor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2)-negativo. Piqray é utilizado em associação com fulvestrant, uma terapêutica anticancerígena hormonal, em doentes cujo cancro não respondeu a outros tratamentos hormonais e que tenham certas alterações (mutações) num gene denominado PIK3CA.

O seu médico irá recolher uma amostra do seu sangue e/ou tecido tumoral, que será analisada em relação a estas mutações PIK3CA. Se o resultado for positivo é provável que o seu cancro responda ao tratamento com Piqray.

Como atua Piqray

Piqray atua através do bloqueio dos efeitos de enzimas denominadas fosfatidilinositol-3-quinases (PI3K). Estas enzimas ajudam as células cancerígenas a crescer e a multiplicar-se. Através do bloqueio da sua ação, Piqray pode reduzir o crescimento e disseminação do cancro e ajudar a destruir as células cancerígenas.

Se tiver questões sobre como atua Piqray ou porque lhe foi receitado este medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

2. O que precisa de saber antes de tomar Piqray

Siga cuidadosamente as instruções do seu médico. Estas podem ser diferentes da informação geral neste folheto. Confirme com o seu médico se não tiver a certeza.

Não tome Piqray

- se tem alergia ao alpelisib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6). Se pensa que pode ser alérgico, procure aconselhamento do seu médico.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Piqray.

Se alguma das seguintes situações se aplicar a si antes de tomar Piqray, informe o seu médico ou farmacêutico:

- Se tiver ou alguma vez tiver tido níveis de açúcar no sangue aumentados ou diabetes (ou sinais de aumento dos níveis de açúcar, tais como sede excessiva e boca seca, necessidade de urinar mais frequentemente que o habitual, produção de urina em quantidade maior que o habitual, cansaço, náuseas, aumento do apetite com perda de peso).
- Se alguma vez tiver tido síndrome de Stevens-Johnson (SSJ, uma reação muito grave com sintomas semelhantes aos da gripe e erupção dolorosa que afeta a pele, boca, olhos e órgãos genitais), eritema multiforme (EM, uma reação na pele que causa manchas vermelhas ou manchas na pele, que podem parecer um alvo ou um “bullseye” com um centro vermelho escuro rodeado por anéis vermelhos mais pálidos), reação ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistémicos (*DRESS*, uma reação na pele combinada com febre, inchaço da face, nódulos linfáticos aumentados e lesão renal ou hepática) ou necrólise epidérmica tóxica (NET; uma reação na pele grave, pele vermelha, formação de bolhas nos lábios, olhos ou boca, descamação da pele, com ou sem febre, erupção na pele).
- Se tiver uma doença óssea grave que afeta o maxilar (osteonecrose da mandíbula, ONM).

Se alguma das seguintes situações se aplicar a si após o início do tratamento com Piqray, informe o seu médico ou farmacêutico imediatamente:

- Erupção na pele, comichão, erupção da pele com comichão, falta de ar, dificuldade em respirar, pieira, tosse, sensação de desmaio iminente, tonturas, alterações do estado de consciência, tensão arterial baixa, vermelhidão na pele, inchaço da face ou garganta, coloração azul dos lábios, língua ou pele (sinais possíveis de reações alérgicas graves).
- Problemas respiratórios novos ou que se alteram tais como respiração difícil ou dolorosa, tosse, respiração rápida, coloração azul dos lábios, língua ou pele, soluços (sinais possíveis de uma pneumonite não-infecciosa ou pneumonia).
- Aumento da sede e boca seca, urinar mais frequentemente que o habitual, cansaço, aumento do apetite com perda de peso, confusão, náuseas, vômitos, hálito com odor frutado, dificuldade em respirar e pele seca ou ruborizada, o que podem ser sinais de aumento dos níveis de açúcar no sangue (hiperglicemia) e das suas complicações.
- Erupção na pele, vermelhidão da pele, formação de bolhas nos lábios, olhos ou boca, descamação da pele, algumas vezes com febre (sinais possíveis de uma das seguintes condições da pele: síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), eritema multiforme (EM), reação ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistémicos (*DRESS*) ou necrólise epidérmica tóxica (NET)).
- Sintomas novos ou agravamento de sintomas que afetam a sua boca (como dentes soltos, dor ou inchaço, não cicatrização de feridas, ou pus).
- Diarreia grave ou dor abdominal grave ou fezes com muco ou sangue, que podem ser sinais de inflamação no seu intestino (colite).

O seu médico pode ter que tratar estes sintomas, interromper temporariamente o seu tratamento, reduzir a sua dose ou parar o seu tratamento com Piqray de forma permanente.

Análises sanguíneas antes e durante o seu tratamento com Piqray

O seu médico irá realizar-lhe análises sanguíneas antes e durante o tratamento com Piqray de forma regular para monitorizar os seus níveis de açúcar. Com base nos resultados, o seu médico irá tomar as medidas necessárias, tais como receitar um medicamento para baixar os níveis de açúcar no sangue. Se

necessário, o seu médico pode decidir interromper temporariamente o tratamento com Piqray ou reduzir a sua dose de Piqray para permitir a diminuição do açúcar no sangue. O seu médico pode também decidir interromper o tratamento com Piqray de forma permanente.

Assegure-se que verifica regularmente o seu açúcar no sangue antes de iniciar o tratamento, durante o tratamento e após parar o tratamento com Piqray.

- O seu médico irá informá-lo sobre exatamente quando e onde realizar as análises sanguíneas. O tratamento com Piqray apenas pode ser iniciado se as análises mostrarem que tem os níveis de açúcar no sangue adequados. Isto porque Piqray pode aumentar o açúcar no seu sangue (hiperglicemia), o que pode ser grave e necessitar de tratamento. Apenas análises sanguíneas regulares realizadas em jejum podem indicar ao médico se está a desenvolver hiperglicemia.
- O seu médico irá informá-lo sobre quando e onde deve verificar o seu açúcar no sangue. Tal será necessário com maior frequência nas primeiras 4 semanas de tratamento e especialmente nas primeiras 2 semanas de tratamento com Piqray. Posteriormente, as análises sanguíneas serão necessárias pelo menos uma vez por mês, dependendo dos seus níveis de açúcar no sangue.

Crianças e adolescentes

Piqray não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Piqray

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Incluindo em particular:

- eltrombopag, um medicamento utilizado para tratar a contagem baixa de plaquetas
- medicamentos utilizados para tratar o cancro da mama (tais como lapatinib, ribociclib)
- everolimus, apalutamida, enzalutamida e mitotano, medicamentos usados para tratar certos tipos de cânceros
- pantoprazol, um medicamento utilizado para tratar a azia e reduzir a quantidade de ácido produzido no seu estômago
- midazolam, um medicamento utilizado para sedação ou em distúrbios do sono
- rifampicina, um medicamento para tratar a tuberculose e outras infeções graves
- carbamazepina e fenitoína, medicamentos usados para tratar convulsões
- Erva de S. João, um produto à base de plantas usado para tratar a depressão e outras condições
- encorafenib, um medicamento utilizado para tratar um tipo de cancro na pele
- varfarina, um medicamento utilizado para reduzir a capacidade de coagulação do sangue

Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas se o medicamento que toma é algum dos enumerados acima.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Piqray não deve ser utilizado por mulheres que estão ou possam estar grávidas ou a amamentar. Piqray pode ser prejudicial ao feto em gestação. Se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento. As mulheres não devem amamentar durante o tratamento e durante pelo menos 1 semana após a última dose de Piqray. O seu médico irá falar consigo sobre os potenciais riscos de tomar Piqray durante a gravidez ou a amamentação.

Se for uma mulher com potencial para engravidar, o seu médico vai excluir a existência de uma gravidez antes de iniciar o seu tratamento com Piqray. Tal pode incluir a realização de um teste de gravidez.

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento e pelo menos 1 semana após parar Piqray. Consulte o seu médico sobre métodos contraceptivos adequados. Se pensa que pode estar grávida após iniciar o tratamento com Piqray, consulte de imediato o seu médico.

Os doentes do sexo masculino devem utilizar preservativo nas relações sexuais com parceiras do sexo feminino que possam engravidar, durante o tratamento e pelo menos 1 semana após parar o

tratamento. Se a parceira de um doente do sexo masculino suspeita que engravidou durante este período, deve informar de imediato um médico.

Condução de veículos e utilização de máquinas

O tratamento com Piqray pode provocar cansaço ou visão turva. Por este motivo, deve tomar precaução ao conduzir ou utilizar máquinas durante o tratamento com Piqray.

Piqray contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido revestido por película ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Piqray

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

Que quantidade de Piqray tomar

A dose inicial habitual de Piqray é 300 mg uma vez por dia. O seu médico irá decidir qual a dose mais adequada para si.

Dependendo da dose prescrita, o número de comprimidos a tomar é o seguinte:

- dose de 300 mg: dois comprimidos de 150 mg
- dose de 250 mg: um comprimido de 200 mg e um comprimido de 50 mg
- dose de 200 mg: um comprimido de 200 mg

Dependendo da resposta do seu organismo ao tratamento com Piqray, o seu médico pode ajustar a sua dose de Piqray. É muito importante que siga as instruções do seu médico. Se tiver alguns efeitos indesejáveis, o seu médico pode pedir-lhe que tome uma dose mais baixa, que interrompa o tratamento durante algum tempo, ou que pare o tratamento.

O seu médico irá determinar a dose de fluvastatina que deve receber e quando deve recebê-la.

Quando tomar Piqray

Os comprimidos Piqray são fornecidos em embalagens contendo blisters em embalagem de cartão. Cada blister em embalagem de cartão mostra o(s) comprimido(s) a tomar em cada dia da semana. Siga as instruções na embalagem blister.

Tome Piqray uma vez por dia, imediatamente após ingestão de alimentos. Tomar Piqray todos os dias à mesma hora vai ajudá-lo a lembrar quando tomar o seu medicamento.

Como tomar Piqray

Os comprimidos Piqray devem ser engolidos inteiros, não devem ser mastigados, esmagados ou divididos antes de ingeridos. Não tome qualquer comprimido que esteja partido, fissurado ou de alguma forma danificado uma vez que poderá não estar a tomar a dose completa.

Se vomitar após tomar o(s) comprimido(s) de Piqray, não tome mais comprimidos até à próxima dose programada.

Durante quanto tempo tomar Piqray

Tome Piqray durante o tempo que lhe foi indicado pelo seu médico.

Este é um tratamento de longo prazo, possivelmente durará meses ou anos. O seu médico irá monitorizar regularmente a sua condição para verificar se o tratamento está a ter o efeito desejado.

Se tiver questões sobre durante quanto tempo deve tomar Piqray, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Se tomar mais Piqray do que deveria

Pessoas que tomaram demasiados comprimidos de Piqray tiveram efeitos que são efeitos indesejáveis conhecidos de Piqray, incluindo níveis de açúcar no sangue altos, náuseas, cansaço e erupção na pele. Se tomou acidentalmente demasiados comprimidos, ou se alguém tomou os seus comprimidos, contacte imediatamente um médico ou hospital para aconselhamento. Pode ser necessário tratamento médico.

Caso se tenha esquecido de tomar Piqray

Caso se tenha esquecido de tomar uma dose de Piqray, ainda pode tomar a dose esquecida, imediatamente após ingestão de alimentos, no prazo de até 9 horas após a hora a que devia ter tomado a dose. Caso se lembre mais de 9 horas após a hora a que devia ter tomado a dose esquecida, ignore a dose desse dia. No dia seguinte, tome a dose à hora habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Piqray

Parar o seu tratamento com Piqray pode provocar o agravamento da sua condição. Não pare de tomar Piqray a menos que o seu médico lhe diga para o fazer.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Alguns efeitos indesejáveis podem ser graves

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis graves, **pare de tomar este medicamento e informe o seu médico imediatamente.**

Muito frequentes (*podem afetar mais de 1 em 10 pessoas*):

- Sentir muita sede, urinar mais frequentemente que o habitual ou urinar em quantidade maior que o habitual, aumento do apetite com perda de peso (sintomas possíveis de níveis elevados de açúcar no sangue, também denominado por hiperglicemia)
- Febre, tosse, corrimento nasal, nódulos linfáticos aumentados, dor nas articulações, erupção na pele, suores noturnos, perda de peso (sintomas possíveis de nível baixo de linfócitos, um tipo de glóbulo branco)

Frequentes (*podem afetar até 1 em 10 pessoas*):

- Erupção na pele, comichão, erupção na pele com comichão, falta de ar, dificuldade em respirar, pieira, tosse, sensação de desmaio iminente, tonturas, alterações do estado de consciência, tensão arterial baixa, vermelhidão da pele, inchaço da face e/ou garganta, coloração azul dos lábios, língua ou pele (sinais possíveis de reações alérgicas graves).
- Dificuldade em respirar, dor de cabeça, náuseas, vômitos (sintomas possíveis de uma condição denominada cetoacidose que envolve níveis elevados de ácidos no sangue).
- Problemas respiratórios incluindo respiração difícil ou dolorosa, tosse, respiração rápida, coloração azul dos lábios, língua ou pele, soluços (sintomas possíveis de uma pneumonite).
- Urinar menos frequentemente que o habitual ou urinar em quantidade menor que o habitual, inchaço das pernas, tornozelos e à volta dos olhos, cansaço, confusão, náuseas, convulsões, dor no peito (sintomas possíveis de insuficiência renal aguda)
- Dor, inchaço ou dormência da mandíbula, sensação de peso na mandíbula ou de perda de um dente (sintomas possíveis de osteonecrose da mandíbula)
- Erupção na pele, vermelhidão da pele, formação de bolhas nos lábios, olhos ou boca, descamação da pele (sintomas possíveis de eritema multiforme)

Pouco frequentes (*podem afetar até 1 em 100 pessoas*):

- Dor grave na parte superior do estômago (sintomas possíveis de pancreatite)
- Erupção na pele, pele vermelha, formação de bolhas nos lábios, olhos ou boca, descamação da pele, febre (sintomas possíveis de síndrome de Stevens-Johnson)

Desconhecido (*a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis*):

- Diarreia, um número de movimentos intestinais maior do que o habitual, sangue nas suas fezes ou fezes mais escuras, dor ou sensibilidade na zona do estômago (possíveis sintomas de colite, inflamação dos intestinos)
- Confusão, boca seca, pele seca ou ruborizada, náuseas, vômitos, cansaço, urinar mais frequentemente que o habitual, sede (possíveis sintomas de síndrome hiperosmolar hiperglicêmica não-cetônica (SHHNC))
- Inchaço da sua cara ou garganta e dificuldade em respirar (possíveis sintomas de angioedema, um tipo de reação alérgica grave)
- Erupção na pele, febre (sintomas possíveis de reação a um medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS))
- Vermelhidão no olho, dor ocular, sensibilidade à luz, moscas volantes escuras no seu campo de visão, visão turva, diminuição da visão, pupila pequena (possíveis sintomas de uveíte)

Outros efeitos indesejáveis possíveis

Outros efeitos indesejáveis incluem os seguintes enumerados abaixo. Se estes efeitos indesejáveis se tornarem graves, informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Muito frequentes (*podem afetar mais de 1 em 10 pessoas*):

- Urinar com dor e de forma frequente (sintomas possíveis de uma infecção do trato urinário)
- Cansaço, pele pálida (sintomas possíveis de anemia, uma condição que envolve um nível baixo de glóbulos vermelhos)
- Hemorragia ou nódos negros espontâneos (sinais de nível baixo de trombócitos, também denominados plaquetas, no sangue)
- Perda de apetite
- Dor de cabeça
- Sabor estranho na boca (disgeusia)
- Diarreia
- Náuseas
- Vômitos
- Feridas na boca ou aftas com inflamação das gengivas (estomatite)
- Dor abdominal
- Mal estar no estômago, indigestão (dispepsia)
- Erupção na pele
- Queda de cabelo ou enfraquecimento do cabelo (alopecia)
- Comichão (prurido)
- Pele seca
- Cansaço (fadiga)
- Dor, vermelhidão ou inchaço das vias respiratórias ou tubo digestivo ou mucosa genital (inflamação da mucosa)
- Mãos, tornozelos ou pés inchados (edema periférico)
- Febre (pirexia)
- Secura da mucosa
- Diminuição de peso
- Nível de cálcio no sangue diminuído, que pode por vezes levar a câibras (hipocalcemia)
- Nível de potássio no sangue diminuído, associado a fraqueza muscular, espasmos musculares e/ou ritmo cardíaco anormal (hipocaliemia)
- Dor de cabeça, tonturas (sintomas possíveis de tensão arterial alta)

Frequentes (*podem afetar até 1 em cada 10 pessoas*):

- Desidratação
- Dificuldade em adormecer (insónia)

- Olho seco
- Visão desfocada
- Inchaço de parte ou de todo o seu braço (incluindo dos dedos) ou perna (incluindo dos dedos dos pés), sensação de peso, restrição de movimentos, desconforto, espessamento da pele e infecções recorrentes (sintomas possíveis de linfedema)
- Dor de dentes
- Gengivas sensíveis, aumentadas ou com hemorragias (sinais de inflamação das gengivas)
- Lábios fissurados, gretados (queilite)
- Dor gengival
- Vermelhidão na pele
- Inflamação da pele com erupção (dermatite)
- Avermelhar e/ou inchaço e possível descamação das palmas das mãos e plantas dos pés, que podem ser acompanhados de sensação de formiguelo e ardor (sinais de síndrome palmo-plantar)
- Espasmos musculares
- Dor muscular (mialgia)
- Inchaço generalizado (edema)

Durante o tratamento com Piqray, os resultados de algumas análises sanguíneas podem ser anormais do seguinte modo:

Muito frequentes (*podem afetar mais de 1 em 10 pessoas*):

- Níveis elevados das seguintes enzimas no sangue: gamaglutamiltransferase, alaninaminotransferase, lipase
- Nível elevado de açúcar no sangue
- Nível elevado de creatinina e/ou cálcio no sangue
- Nível baixo de linfócitos, plaquetas, açúcar, hemoglobina e/ou albumina no sangue
- Aumento do tempo de tromboplastina parcial ativada (um parâmetro que mede a capacidade do sangue para coagular)

Frequentes (*podem afetar até 1 em cada 10 pessoas*):

- Nível elevado de hemoglobina glicosilada (um marcador do nível de açúcar no sangue ao longo das últimas 8 a 12 semanas)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Piqray

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister cartonado, após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não utilize este medicamento se verificar que a embalagem se encontra danificada ou se tiver quaisquer sinais de adulteração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Piqray

- A substância ativa de Piqray é o alpelisib.
- Cada comprimido revestido por película Piqray 50 mg contém 50 mg de alpelisib.
- Cada comprimido revestido por película Piqray 150 mg contém 150 mg de alpelisib.
- Cada comprimido revestido por película Piqray 200 mg contém 200 mg de alpelisib.
- Os outros componentes são:
 - Núcleo do comprimido: celulose microcristalina, manitol, carboximetilamido sódico (ver secção 2 “Piqray contém sódio”), hipromelose, estearato de magnésio.
 - Material de revestimento: Hipromelose, óxido de ferro vermelho e preto (E172), dióxido de titânio (E171), macrogol, talco.

Qual o aspeto de Piqray e conteúdo da embalagem

Piqray 50 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos cor-de-rosa claro, redondos, com gravação “L7” numa face e “NVR” na outra face. Diâmetro aproximado: 7,2 mm.

Piqray 150 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos vermelho pálido, ovais, com gravação “UL7” numa face e “NVR” na outra face. Tamanho aproximado: 14,2 mm (comprimento); 5,7 mm (largura).

Piqray 200 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos vermelho claro, ovais, com gravação “YL7” numa face e “NVR” na outra face. Tamanho aproximado: 16,2 mm (comprimento); 6,5 mm (largura).

Piqray é fornecido na forma de comprimidos revestidos por película em blisters. Piqray está disponível nas seguintes apresentações:

- Embalagens contendo comprimidos revestidos por película de 50 mg e 200 mg (para doentes a tomar a dose diária de 250 mg):
 - Embalagens para 14 dias: 28 comprimidos revestidos por película (14 de 50 mg e 14 de 200 mg).
 - Embalagens para 28 dias: 56 comprimidos revestidos por película (28 de 50 mg e 28 de 200 mg).
 - Embalagens múltiplas contendo 168 comprimidos revestidos por película (3x 56, cada uma contendo 28 comprimidos de 50 mg e 28 comprimidos de 200 mg).
- Embalagens contendo comprimidos revestidos por película de 150 mg (para doentes a tomar a dose diária de 300 mg):
 - Embalagens para 14 dias: 28 comprimidos revestidos por película.
 - Embalagens para 28 dias: 56 comprimidos revestidos por película.
 - Embalagens múltiplas contendo 168 (3x 56) comprimidos revestidos por película.
- Embalagens contendo comprimidos revestidos por película de 200 mg (para doentes a tomar a dose diária de 200 mg):
 - Embalagens para 14 dias: 14 comprimidos revestidos por película.
 - Embalagens para 28 dias: 28 comprimidos revestidos por película.
 - Embalagens múltiplas contendo 84 (3x 28) comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberga
Alemanha

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

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova ulica 57
1000 Ljubljana
Eslovénia

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland 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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/>