

## **ANEXO I**

### **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

TRUQAP 160 mg comprimidos revestidos por película  
TRUQAP 200 mg comprimidos revestidos por película

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

TRUQAP 160 mg comprimidos revestidos por película  
Cada comprimido revestido por película contém 160 mg de capivasertib.

TRUQAP 200 mg comprimidos revestidos por película  
Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de capivasertib.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

TRUQAP 160 mg comprimido revestido por película

Comprimidos revestidos por película, redondos, biconvexos, beges, com a gravação “CAV” por cima de “160” num lado e liso no lado oposto. Diâmetro aproximado: 10 mm.

TRUQAP 200 mg comprimido revestido por película

Comprimidos revestidos por película, em forma de cápsula, biconvexos, beges, com a gravação “CAV 200” num lado e liso no lado oposto. Tamanho aproximado: 14,5 mm (comprimento), 7,25 mm (largura).

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

TRUQAP é indicado em associação com fulvestrant para o tratamento de doentes adultos com cancro da mama localmente avançado ou metastático, com recetor de estrogénio (RE)-positivo, HER2-negativo, com uma ou mais alterações *PIK3CA/AKT1/PTEN* após recorrência ou progressão durante ou após um regime com base em terapêutica endócrina (ver secção 5.1).

Em mulheres na pré ou perimenopausa, TRUQAP mais fulvestrant devem ser associados a um agonista da hormona libertadora da hormona luteína (LHRH).

Para os homens, a administração de um agonista LHRH de acordo com os padrões de prática clínica atuais deve ser considerada.

### 4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com TRUQAP deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência na utilização de medicamentos antineoplásicos.

Os doentes com cancro da mama avançado RE-positivo, HER2-negativo, devem ser seleccionados para tratamento com TRUQAP com base na presença de uma ou mais alterações *PIK3CA/AKT1/PTEN*, que devem ser avaliadas por um dispositivo médico para diagnóstico *in vitro* (DIV) com marcação CE com a finalidade pretendida correspondente. Se o DIV com marcação CE não estiver disponível, deve ser utilizado um teste alternativo validado.

### Posologia

A dose recomendada de TRUQAP é de 400 mg (dois comprimidos de 200 mg) duas vezes ao dia, com aproximadamente 12 horas de intervalo (dose diária total de 800 mg), durante 4 dias seguido de 3 dias sem tratamento. Ver Tabela 1.

**Tabela 1 Esquema posológico de TRUQAP para cada semana**

Dia	1	2	3	4	5*	6*	7*
<b>Manhã</b>	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg			
<b>Noite</b>	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg			

\* Sem administração nos dias 5, 6 e 7.

TRUQAP deve ser administrado concomitantemente com fulvestrant. A dose recomendada de fulvestrant é de 500 mg administrada nos Dias 1, 15 e 29 e, posteriormente, uma vez por mês. Para mais informação consultar o Resumo das Características do Medicamento (RCM) de fulvestrant.

### Dose esquecida

Caso seja esquecida uma dose de TRUQAP, esta pode ser tomada nas 4 horas seguintes à hora habitual. Após mais de 4 horas, a dose deve ser ignorada. A dose seguinte de TRUQAP deve ser tomada à hora habitual. Deve existir um intervalo de pelo menos 8 horas entre as doses.

### Vómitos

Se o doente vomitar, não deve ser tomada uma dose adicional. A dose seguinte de TRUQAP deve ser tomada à hora habitual.

### Duração do tratamento

O tratamento com capivasertib deve continuar até ocorrer progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

### Ajustes de dose

O tratamento com TRUQAP pode ser interrompido para a gestão de reações adversas e pode ser considerada a redução da dose. As reduções da dose de TRUQAP devem ser realizadas conforme descrito na Tabela 2. A dose de capivasertib pode ser reduzida até duas vezes. As orientações para a modificação da dose em caso de reações adversas específicas são apresentadas nas Tabelas 3-5.

**Tabela 2 Normas orientadoras para a redução da dose de TRUQAP em caso de reações adversas**

TRUQAP	Dose e regime	Número e dosagem dos comprimidos
Dose inicial	400 mg duas vezes ao dia durante 4 dias, seguidos de 3 dias sem tratamento	Dois comprimidos de 200 mg duas vezes ao dia
Primeira redução da dose	320 mg duas vezes ao dia durante 4 dias, seguidos de 3 dias sem tratamento	Dois comprimidos de 160 mg duas vezes ao dia
Segunda redução da dose	200 mg duas vezes ao dia durante 4 dias, seguidos de 3 dias sem tratamento	Um comprimido de 200 mg duas vezes ao dia

## Hiperglicemia

**Tabela 3 Modificação da dose recomendada para TRUQAP em caso de hiperglicemia<sup>a</sup>**

<b>Grau CTCAE<sup>b</sup> e valores de glucose em jejum (GJ)<sup>c</sup> antes da administração de TRUQAP</b>	<b>Recomendações<sup>d</sup></b>
<b>Grau 1</b> > LSN-160 mg/dl ou > LSN-8,9 mmol/l ou HbA1C > 7%	Não é necessário ajuste da dose de TRUQAP. Considerar iniciar ou intensificar o tratamento antidiabético oral <sup>e</sup>
<b>Grau 2</b> > 160-250 mg/dl ou > 8,9-13,9 mmol/l	Suspender TRUQAP e iniciar ou intensificar o tratamento antidiabético oral. Se for alcançada melhoria para ≤ 160 mg/dl (ou ≤ 8,9 mmol/l) em 28 dias, reiniciar TRUQAP no mesmo nível de dose e manter o tratamento antidiabético iniciado ou intensificado. Se for alcançada melhoria para ≤ 160 mg/dl (ou ≤ 8,9 mmol/l) após 28 dias, reiniciar TRUQAP num nível de dose inferior e manter o tratamento antidiabético iniciado ou intensificado.
<b>Grau 3</b> > 250-500 mg/dl ou > 13,9-27,8 mmol/l	Suspender TRUQAP e consultar um endocrinologista. Iniciar ou intensificar o tratamento antidiabético oral. Considerar medicamentos antidiabéticos adicionais, como a insulina <sup>f</sup> , conforme indicado clinicamente. Considerar hidratação intravenosa e gestão clínica adequada, segundo as orientações locais. Se a GJ diminuir para ≤ 160 mg/dl (ou ≤ 8,9 mmol/l) em 28 dias, reiniciar TRUQAP num nível de dose inferior e manter o tratamento antidiabético iniciado ou intensificado. Se a GJ não diminuir para ≤ 160 mg/dl (ou ≤ 8,9 mmol/l) em 28 dias após tratamento adequado, descontinuar permanentemente TRUQAP.
<b>Grau 4</b> > 500 mg/dl ou > 27,8 mmol/l	Suspender TRUQAP e consultar um endocrinologista. Iniciar ou intensificar o tratamento antidiabético adequado. Considerar insulina <sup>f</sup> (posologia e duração conforme indicado clinicamente), hidratação intravenosa e gestão clínica adequada, segundo as orientações locais. Se a GJ diminuir para ≤ 500 mg/dl (ou ≤ 27,8 mmol/l) em 24 horas, seguir as orientações da tabela para o grau relevante. Se a GJ for confirmada em > 500 mg/dl (ou > 27,8 mmol/l) após 24 horas, descontinuar permanentemente o tratamento com TRUQAP.

<sup>a</sup> Para a gestão da cetoacidose diabética (CAD) suspeita ou confirmada consultar a secção 4.4.

<sup>b</sup> Classificação de acordo com CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) do NCI (*National Cancer Institute*) Versão 4.03.

<sup>c</sup> Deve também ser dada atenção a aumentos na HbA1C.

<sup>d</sup> Ver secção 4.4 para recomendações adicionais sobre a monitorização da glicemia e outros parâmetros metabólicos.

<sup>e</sup> Deve ser considerada a consulta com um endocrinologista ao seleccionar o medicamento antidiabético. Deve ser tido em conta o potencial para hipoglicemia com a administração do medicamento antidiabético nos dias sem a administração de TRUQAP. Os doentes devem também considerar consultar um nutricionista para fazer alterações no estilo de vida que possam reduzir a hiperglicemia (ver secção 4.4).

A metformina é atualmente o antidiabético oral preferido recomendado para a gestão da hiperglicemia que ocorre em doentes que participam em estudos com capivasertib. A dosagem e a gestão dos doentes que recebem a associação de metformina e capivasertib requerem precaução. Devido à potencial interação entre a metformina e o capivasertib (causada pela inibição dos transportadores renais [p.ex. OCT2] envolvidos na excreção da metformina), ao tomar capivasertib e metformina concomitantemente, recomenda-se a monitorização semanal da creatinina após o início da metformina, até 3 semanas e, posteriormente, no Dia 1 de cada ciclo.

A metformina só deve ser administrada nos dias em que o capivasertib também é administrado (a semivida de capivasertib é de aproximadamente 8 horas) e deve ser retirada quando o tratamento com capivasertib for interrompido, salvo indicação clínica em contrário.

<sup>f</sup> Existe experiência limitada em doentes a receber insulina durante o tratamento com TRUQAP.

#### *Diarreia*

Deve ser considerada profilaxia secundária em doentes com diarreia recorrente (ver secção 4.4).

**Tabela 4 Modificação da dose recomendada para TRUQAP em caso de diarreia**

<b>Grau CTCAE<sup>a</sup></b>	<b>Recomendações</b>
<b>Grau 1</b>	Não é necessário ajuste da dose de TRUQAP. Iniciar a terapêutica antidiarreica adequada, maximizar os cuidados de suporte e monitorizar conforme indicado clinicamente.
<b>Grau 2</b>	Iniciar ou intensificar o tratamento antidiarreico adequado, monitorizar o doente e, se indicado clinicamente, interromper a administração de TRUQAP por até 28 dias até recuperação para ≤ Grau 1 e reiniciar a administração de TRUQAP na mesma dose, ou num nível de dose inferior, conforme indicado clinicamente. Caso a diarreia de Grau 2 seja persistente ou recorrente, manter a terapêutica médica adequada e reiniciar TRUQAP no nível de dose imediatamente inferior, conforme indicado clinicamente.
<b>Grau 3</b>	Interromper TRUQAP. Iniciar ou intensificar o tratamento antidiarreico adequado e monitorizar, conforme indicado clinicamente. Se os sintomas melhorarem para ≤ Grau 1 em 28 dias, reiniciar TRUQAP num nível de dose inferior. Se os sintomas não melhorarem para ≤ Grau 1 em 28 dias, descontinuar permanentemente TRUQAP.
<b>Grau 4</b>	Descontinuar permanentemente TRUQAP.

<sup>a</sup> Classificação de acordo com CTCAE do NCI Versão 5.0.

#### *Erupção cutânea e outras reações medicamentosas cutâneas*

Deve ser considerada a consulta com um dermatologista para todos os graus de reações adversas cutâneas independentemente da gravidade. Em doentes com erupção cutânea persistente e/ou ocorrência anterior de erupção cutânea de grau 3, deve ser considerada profilaxia secundária com a administração de anti-histamínicos orais e/ou esteroides tópicos (ver secção 4.4).

**Tabela 5 Modificação da dose recomendada para TRUQAP em caso de erupção cutânea e outras reações medicamentosas cutâneas**

<b>Grau CTCAE<sup>a</sup></b>	<b>Recomendações</b>
<b>Grau 1</b>	Não é necessário ajuste da dose de TRUQAP. Iniciar emolientes e considerar adicionar tratamento com anti-histamínicos orais não sedativos conforme indicado clinicamente, para gerir os sintomas.
<b>Grau 2</b>	Iniciar ou intensificar o tratamento com esteroides tópicos e considerar anti-histamínicos orais não sedativos. Se não houver melhoria com o tratamento, interromper TRUQAP. Reiniciar com o mesmo nível de dose assim que a erupção cutânea se tornar clinicamente tolerável.
<b>Grau 3</b>	Interromper TRUQAP. Iniciar tratamento dermatológico adequado com esteroides tópicos de potência moderada/elevada, anti-histamínicos orais não sedativos e/ou esteroides sistémicos. Se os sintomas melhorarem em 28 dias para $\leq$ Grau 1, reiniciar TRUQAP num nível inferior de dose. Se os sintomas não melhorarem para $\leq$ Grau 1 em 28 dias, descontinuar TRUQAP. Em doentes com recidiva de erupção cutânea intolerável $\geq$ Grau 3, considerar descontinuar permanentemente TRUQAP.
<b>Grau 4</b>	Descontinuar permanentemente TRUQAP.

<sup>a</sup>Classificação de acordo com CTCAE Versão 5.0.

#### *Outras toxicidades*

**Tabela 6 Modificação da dose recomendada e gestão em caso de outras toxicidades (excluindo hiperglicemia, diarreia, erupção cutânea e outras reações medicamentosas cutâneas)**

<b>Grau CTCAE<sup>a</sup></b>	<b>Recomendações</b>
<b>Grau 1</b>	Não é necessário ajuste da dose de TRUQAP, iniciar a terapêutica médica adequada e monitorizar conforme indicado clinicamente.
<b>Grau 2</b>	Interromper TRUQAP até melhoria dos sintomas para $\leq$ Grau 1.
<b>Grau 3</b>	Interromper TRUQAP até melhoria dos sintomas para $\leq$ Grau 1. Se os sintomas melhorarem, reiniciar TRUQAP na mesma dose ou num nível inferior de dose, conforme clinicamente adequado.
<b>Grau 4</b>	Descontinuar permanentemente TRUQAP.

<sup>a</sup>Classificação de acordo com CTCAE Versão 5.0.

#### Administração concomitante com inibidores fortes e moderados do CYP3A4

Deve ser evitada a administração concomitante de TRUQAP com inibidores fortes do CYP3A4. Caso não possa ser evitada a administração concomitante, a dose de TRUQAP deve ser reduzida para 320 mg duas vezes ao dia (equivalente a uma dose diária total de 640 mg).

A dose de TRUQAP deve ser reduzida para 320 mg duas vezes ao dia (equivalente a uma dose diária total de 640 mg) quando administrado concomitantemente com inibidores moderados do CYP3A4.

Após descontinuação de um inibidor forte ou moderado do CYP3A4, a administração de TRUQAP (após 3 a 5 semividas do inibidor), que foi administrada antes de iniciar o inibidor forte ou moderado do CYP3A4 deve ser reiniciada.

Ver secção 4.5 para mais informações.

#### Populações especiais

##### Idosos

Não é necessário ajuste da dose para doentes idosos (ver secção 5.2). Existem dados limitados em doentes com idade  $\geq 75$  anos.

##### Compromisso renal

Não é necessário ajuste da dose para doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. TRUQAP não é recomendado para doentes com compromisso renal grave, dado que a segurança e a farmacocinética não foram estudadas nestes doentes (ver secção 5.2).

##### Compromisso hepático

Não é necessário ajuste da dose para doentes com compromisso hepático ligeiro. Estão disponíveis dados limitados para doentes com compromisso hepático moderado; TRUQAP deve ser administrado a doentes com compromisso hepático moderado apenas se o benefício esperado ultrapassar o risco, e estes doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para sinais de toxicidade. TRUQAP não é recomendado para doentes com compromisso hepático grave, dado que a segurança e a farmacocinética não foram estudadas nestes doentes (ver secção 5.2).

##### População pediátrica

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

#### Modo de administração

TRUQAP é para administração por via oral. Os comprimidos podem ser tomados com ou sem alimentos (ver secção 5.2). Devem ser engolidos inteiros com água e não mastigados, esmagados, dissolvidos ou divididos. Não devem ser tomados comprimidos partidos, rachados ou que não estejam intactos, dado que estes métodos não foram estudados em ensaios clínicos.

### **4.3 Contraindicações**

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

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### **Hiperglicemia**

A segurança e eficácia de TRUQAP em doentes com diabetes Tipo 1 pré-existente ou diabetes Tipo 2 que necessitam de insulina e/ou em doentes com  $HbA1C > 8,0\%$  (63,9 mmol/mol) não foram estudadas, dado que estes doentes foram excluídos do estudo clínico de fase III. Este estudo incluiu 21 (5,9%) doentes no braço TRUQAP mais fulvestrant com  $HbA1C \geq 6,5\%$ . A hiperglicemia foi notificada mais frequentemente em doentes com uma  $HbA1C$  inicial  $\geq 6,5\%$  (33,3% dos doentes) do que naqueles com uma  $HbA1C$  inicial  $< 6,5\%$  (16,0%). Ocorreu hiperglicemia grave, associada à cetoacidose diabética (CAD) e com consequências fatais, em doentes tratados com TRUQAP (ver secção 4.8). A CAD pode ocorrer a qualquer altura durante o tratamento com TRUQAP. Em alguns casos notificados, a CAD desenvolveu-se em menos de 10 dias. Os doentes com história de diabetes *mellitus* podem necessitar de tratamento antidiabético intensificado e devem ser cuidadosamente

monitorizados. Recomenda-se a consulta com um endocrinologista ou um profissional de saúde com experiência no tratamento da hiperglicemia para os doentes com diabetes.

Antes de iniciar o tratamento com TRUQAP, os doentes devem ser informados sobre o potencial de TRUQAP para causar hiperglicemia (ver secção 4.8) e devem contactar imediatamente o seu profissional de saúde no caso de apresentarem sintomas de hiperglicemia (p.ex. sede excessiva, micção mais frequente que o habitual ou urina em maior quantidade que o habitual, ou aumento do apetite com perda de peso). Num contexto de comorbilidades e tratamentos adicionais (p.ex. desidratação, desnutrição, quimioterapia/esteroides concomitantes, sépsis), o risco de progressão de hiperglicemia para cetoacidose diabética pode ser mais elevado. A CAD deve ser considerada como um dos diagnósticos diferenciais no caso de sintomas adicionais inespecíficos, como náuseas, vómitos, dor abdominal, dificuldade em respirar, hálito com odor frutado, confusão, fadiga invulgar ou sonolência. Nos doentes com suspeita de CAD, o tratamento com TRUQAP deve ser interrompido imediatamente. Se a CAD for confirmada, TRUQAP deve ser permanentemente descontinuado.

Os doentes têm que realizar análises quanto aos níveis de glicemia em jejum (GJ) e HbA1c antes do início do tratamento com TRUQAP e de acordo com os intervalos indicados na Tabela 7. Com base na gravidade da hiperglicemia, a dose de TRUQAP pode ser interrompida, reduzida ou permanentemente descontinuada (ver secção 4.2, Tabela 3).

Recomenda-se uma monitorização mais frequente da glucose no sangue nos doentes que desenvolvem hiperglicemia durante o tratamento, nos doentes com fatores de risco de base para CAD (incluindo, mas não exclusivamente, diabetes *mellitus*, pré-diabetes, doentes que recebem esteroides orais regulares) e nos que desenvolvem fatores de risco para CAD durante o tratamento (p.ex. infeção, sépsis, HbA1c elevada) (ver Tabela 7). Para além da GJ, recomenda-se a monitorização das cetonas (preferencialmente no sangue) e de outros parâmetros metabólicos (conforme indicado) quando um doente apresenta hiperglicemia.

Para além da gestão recomendada da hiperglicemia descrita na Secção 4.2, Tabela 3, recomenda-se o aconselhamento sobre alterações no estilo de vida para os doentes com fatores de risco de base e para os que desenvolvem hiperglicemia durante o tratamento com TRUQAP.

**Tabela 7 Calendário de monitorização da glucose em jejum e níveis de HbA1c em doentes tratados com TRUQAP**

	<b>Calendário recomendado para a monitorização dos níveis de glucose em jejum e HbA1c em todos os doentes tratados com TRUQAP</b>	<b>Calendário de monitorização recomendado dos níveis de glucose em jejum e HbA1c em doentes diabéticos e tratados com TRUQAP<sup>1</sup></b>
<b>Na avaliação inicial, antes de iniciar o tratamento com TRUQAP</b>	Determinar os níveis de glucose em jejum (GJ), HbA1c, e otimizar os níveis de glicemia do doente (ver Tabela 3).	
<b>Após iniciar o tratamento com TRUQAP</b>	<p>Monitorizar a glucose em jejum nas semanas 1, 2, 4, 6 e 8 após o início do tratamento e depois mensalmente.</p> <p>Recomenda-se determinar a GJ no Dia 3 ou 4 da dose semanal.</p> <p>HbA1c deve ser monitorizada a cada 3 meses.</p>	



	<b>Calendário recomendado para a monitorização dos níveis de glucose em jejum e HbA1c em todos os doentes tratados com TRUQAP</b>	<b>Calendário de monitorização recomendado dos níveis de glucose em jejum e HbA1c em doentes diabéticos e tratados com TRUQAP<sup>1</sup></b>
	Monitorizar/automonitorizar a glucose 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 a glucose em jejum diariamente nas 2 primeiras semanas de tratamento. Depois continuar a monitorizar a glucose em jejum, tão frequentemente conforme necessário para gestão da hiperglicemia, de acordo com as indicações de um profissional de saúde*.  Recomenda-se a realização de testes adicionais de HbA1c na semana 4 em caso de diabetes, pré-diabetes ou hiperglicemia de base.
<b>Se se desenvolver hiperglicemia após iniciar o tratamento com TRUQAP</b>	Monitorizar a glucose em jejum conforme indicado clinicamente (pelo menos duas vezes por semana, ou seja, nos dias com ou sem tratamento com capivasertib) até que a GJ diminua para os níveis de base <sup>2</sup> .  Deve ser considerada a consulta com um profissional de saúde com experiência no tratamento da hiperglicemia.  Com base na gravidade da hiperglicemia, a administração de TRUQAP pode ser interrompida, reduzida ou descontinuada permanentemente (ver secção 4.2, Tabela 3).	
	Durante o tratamento com medicamentos hipoglicemiantes, a GJ deve ser monitorizada pelo menos uma vez por semana durante 2 meses, seguida por uma vez a cada 2 semanas ou conforme indicado clinicamente <sup>2</sup> .	
* Toda a monitorização da glucose deve ser realizada de acordo com o critério do médico e conforme clinicamente indicado.		
<sup>1</sup> São necessárias análises mais frequentes de GJ em doentes com história clínica de diabetes <i>mellitus</i> , em doentes sem história prévia de diabetes <i>mellitus</i> e que apresentam GJ >LSN 160 mg/dl (>LSN 8,9 mmol/l) durante o tratamento, em doentes com utilização concomitante de corticosteroides, ou nos doentes com infeções recorrentes, ou outras condições que possam necessitar de gestão intensificada da glicemia para prevenir o agravamento do compromisso do metabolismo da glucose e potenciais complicações, nomeadamente cetoacidose diabética.		
<sup>2</sup> Recomenda-se determinar a GJ no Dia 3 ou 4 da dose semanal.		

### Diarreia

Foi notificada diarreia na maioria dos doentes tratados com TRUQAP (ver secção 4.8). As consequências clínicas da diarreia podem incluir desidratação, hipocaliemia e lesão renal aguda, que juntamente com arritmias cardíacas (com hipocaliemia como fator de risco) foram notificadas durante o tratamento com TRUQAP. Com base na gravidade da diarreia, a administração de TRUQAP pode ser interrompida, reduzida ou descontinuada permanentemente (ver secção 4.2, Tabela 4). Aconselhar os doentes a iniciar o tratamento antidiarreico ao primeiro sinal de diarreia, aumentar a ingestão de líquidos orais se ocorrerem sintomas de diarreia enquanto estiverem a tomar TRUQAP. É necessária a manutenção da normovolemia e do equilíbrio eletrolítico em doentes com diarreia, para evitar complicações relacionadas com hipovolemia e níveis baixos de eletrólitos.

### Erupção cutânea e outras reações medicamentosas cutâneas

Foram notificadas reações medicamentosas cutâneas, incluindo eritema multiforme e dermatite exfoliativa generalizada, em doentes tratados com TRUQAP (ver secção 4.8). Os doentes devem ser

monitorizados para sinais e sintomas de erupção cutânea ou dermatite e, com base na gravidade das reações medicamentosas cutâneas, a administração pode ser interrompida, reduzida, ou descontinuada permanentemente (secção 4.2, Tabela 5). Recomenda-se a consulta precoce com um dermatologista para garantir uma maior precisão no diagnóstico e tratamento adequado.

#### Doentes excluídos do estudo

A eficácia e segurança deste medicamento não foram estudadas em doentes com doença visceral sintomática. Os doentes com história de doença cardíaca clinicamente significativa, incluindo QTcF > 470 mseg, quaisquer fatores que aumentem o risco de prolongamento do intervalo QTc ou o risco de acontecimentos arrítmicos ou o risco de compromisso da função cardíaca, ou doentes com diabetes Tipo 1 pré-existente e diabetes Tipo 2 a necessitar de insulina, e doentes com HbA1C > 8,0% (63,9 mmol/mol) foram excluídos do CAPItello-291. Esta situação deve ser considerada se TRUQAP for prescrito nestes doentes.

#### Outros medicamentos

A administração concomitante de inibidores fortes ou moderados do CYP3A4 com TRUQAP pode levar ao aumento da exposição de capivasertib e, conseqüentemente, a um maior risco de toxicidade. Consultar a secção 4.2 sobre a modificação da dose de TRUQAP quando administrado concomitantemente com inibidores do CYP3A4.

Pelo contrário, a administração concomitante de indutores fortes e moderados do CYP3A4 pode levar a uma diminuição da exposição de capivasertib. A administração concomitante de indutores fortes e moderados do CYP3A4 e de TRUQAP deve ser evitada.

#### Conteúdo em sódio

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

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Capivasertib é metabolizado principalmente pelas enzimas CYP3A4 e UGT2B7. *In vivo*, capivasertib é um inibidor fraco, dependente do tempo do CYP3A.

#### Medicamentos que podem aumentar as concentrações plasmáticas de capivasertib

##### *Inibidores fortes do CYP3A4*

A administração concomitante de TRUQAP com inibidores fortes do CYP3A4 aumenta a concentração de capivasertib, o que pode aumentar o risco de toxicidade de TRUQAP. A administração concomitante com inibidores fortes do CYP3A4 deve ser evitada (p.ex. boceprevir, ceritinib, claritromicina, cobicistate, conivaptano, ensitrelvir, idelalisib, indinavir, itraconazol, josamicina, cetoconazol, lonafarnib, mibefradil, mifepristona, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ribociclib, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, troleandomicina, tucatinib, voriconazol, toranja ou sumo de toranja). Caso não possa ser evitada a administração concomitante, a dose de TRUQAP deve ser reduzida (ver secção 4.2). A administração concomitante de múltiplas doses de 200 mg do inibidor forte do CYP3A4, itraconazol, aumentou a exposição total de capivasertib (AUCinf) e a concentração máxima (Cmax) em 95% e 70%, respetivamente, relativamente a capivasertib administrado isoladamente.

##### *Inibidores moderados do CYP3A4*

A administração concomitante de TRUQAP com inibidores moderados do CYP3A4 aumenta a concentração de capivasertib, o que pode aumentar o risco de toxicidade de TRUQAP. A dose de TRUQAP deve ser reduzida quando administrada concomitante com um inibidor moderado do CYP3A4 (p.ex. aprepitant, ciprofloxacina, ciclosporina, diltiazem, eritromicina, fluconazol, fluvoxamina, tofisopam, verapamil) (ver secção 4.2).

## Medicamentos que podem diminuir as concentrações plasmáticas de capivasertib

### Indutores fortes do CYP3A4

A administração concomitante de TRUQAP com indutores fortes do CYP3A4 (p.ex. carbamazepina, fenitoína, rifampicina, hipericão) deve ser evitada. A administração concomitante de capivasertib com o indutor forte do CYP3A4, enzalutamida, diminuiu a AUC de capivasertib em aproximadamente 40% a 50%.

### Indutores moderados do CYP3A4

A administração concomitante de capivasertib com um indutor moderado do CYP3A4 tem o potencial para diminuir a concentração de capivasertib. Isto pode reduzir a eficácia de TRUQAP. A administração concomitante de indutores moderados do CYP3A4 deve ser evitada (p.ex. bosentano, cenobamato, dabrafenib, elagolix, etravirina, lersivirina, lesinurad, lopinavir, lorlatinib, metamazol, mitapivato, modafinil, nafcilina, pexidartinib, fenobarbital, rifabutina, semagacestat, sotorasib, talviralina, telotristato de etilo, tioridazina).

## Medicamentos cujas concentrações plasmáticas podem ser alteradas por capivasertib

### Substratos do CYP3A

A concentração de medicamentos que são eliminados principalmente através do metabolismo do CYP3A pode aumentar quando administrados concomitantemente com TRUQAP, o que pode levar ao aumento da toxicidade, dependendo da sua janela terapêutica. Capivasertib aumentou a AUC de midazolam em 15% para 77% e é, portanto, um inibidor fraco do CYP3A (ver secção 5.2). Pode ser necessário o ajuste de dose para medicamentos que são eliminados principalmente através do metabolismo do CYP3A e que apresentem uma janela terapêutica estreita (p.ex. carbamazepina, ciclosporina, fentanil, pimizida, sinvastatina, tacrolímus). Deve ser consultado o RCM dos outros medicamentos para as recomendações sobre a administração concomitante com inibidores fracos do CYP3A4.

### Substratos do CYP2D6 com um índice terapêutico estreito

As avaliações *in vitro* indicaram que capivasertib tem um potencial para inibir as atividades das enzimas CYP2D6. Capivasertib deve ser utilizado com precaução em associação com substratos sensíveis das enzimas CYP2D6 que apresentem um índice terapêutico estreito, uma vez que capivasertib pode aumentar a exposição sistémica destes substratos.

### Substratos do CYP2B6 com um índice terapêutico estreito

As avaliações *in vitro* indicaram que capivasertib tem um potencial para induzir as atividades das enzimas CYP2B6. Capivasertib deve ser utilizado com precaução em associação com substratos sensíveis das enzimas CYP2B6 que apresentem um índice terapêutico estreito (p.ex. bupropiom), uma vez que capivasertib pode diminuir a exposição sistémica destes substratos.

### Substratos do UGT1A1 com um índice terapêutico estreito

As avaliações *in vitro* indicaram que capivasertib tem um potencial para inibir as atividades das enzimas UGT1A1. Capivasertib deve ser utilizado com precaução em associação com substratos sensíveis das enzimas UGT1A1 que apresentem um índice terapêutico estreito (p.ex. irinotecano), uma vez que capivasertib pode aumentar a exposição sistémica destes substratos.

### Interações com transportadores hepáticos (BCRP, OATP1B1, OATP1B3)

A exposição de medicamentos sensíveis à inibição de BCRP, OATP1B1 e/ou OATP1B3, caso sejam metabolizados pelo CYP3A4, pode aumentar com a administração concomitante de TRUQAP. Isto pode levar ao aumento da toxicidade. Dependendo da sua janela terapêutica, pode ser necessário ajuste da dose para os medicamentos sensíveis à inibição de BCRP, OATP1B1 e/ou OATP1B3 caso sejam metabolizados pelo CYP3A4 (p.ex. sinvastatina). Deve ser consultado o RCM dos outros medicamentos para as recomendações sobre a administração concomitante com inibidores do CYP3A4, BCRP, OATP1B1 e OATP1B3.

#### Interações com transportadores renais (MATE1, MATE2K, OCT2)

A exposição de medicamentos sensíveis à inibição de MATE1, MATE2K e/ou OCT2 pode aumentar com a administração concomitante de TRUQAP. Isto pode levar ao aumento da toxicidade. Dependendo da sua janela terapêutica, pode ser necessário ajuste da dose para os medicamentos sensíveis à inibição de MATE1, MATE2K e OCT2 (p.ex. dofetilida, procainamida). Deve ser consultado o RCM dos outros medicamentos para as recomendações sobre a administração concomitante com inibidores de MATE1, MATE2K e/ou OCT2. Pode ser observado um aumento transitório da creatinina sérica durante o tratamento com TRUQAP devido à inibição de OCT2, MATE1 e MATE2K pelo capivasertib.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Mulheres em idade fértil/Contraceção em homens e mulheres

As mulheres em idade fértil devem ser aconselhadas a evitar engravidar enquanto estiverem a receber TRUQAP. Nas mulheres em idade fértil deve ser realizado um teste de gravidez antes do início do tratamento, e verificado como negativo. Deverá ser considerada a repetição do teste durante o tratamento.

Os doentes devem ser aconselhados a utilizar métodos contraceptivos eficazes durante a utilização de TRUQAP e nos períodos seguintes após terminarem o tratamento com TRUQAP: pelo menos 4 semanas para as mulheres e 16 semanas para os homens.

##### Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de TRUQAP em mulheres grávidas. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Deste modo, TRUQAP não é recomendado durante a gravidez e em mulheres em idade fértil que não utilizem métodos contraceptivos.

##### Amamentação

Desconhece-se se capivasertib ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. Foi confirmada exposição a capivasertib em crias de rato a amamentar, o que pode indicar a excreção de capivasertib no leite. Não pode ser excluído um risco para a criança a amamentar (ver secção 5.3). A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com TRUQAP.

##### Fertilidade

Não existem dados clínicos na fertilidade. Em estudos animais, não foram observados efeitos adversos nos órgãos reprodutivos femininos, mas o efeito na fertilidade feminina em ratos não foi estudado. Capivasertib deu origem a toxicidade testicular e pode comprometer a fertilidade em homens com potencial reprodutivo (ver secção 5.3).

Consultar a secção 4.6 do RCM para fulvestrant.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

TRUQAP pode ter uma pequena influência sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas, uma vez que foram notificadas fadiga, tonturas e síncope, durante o tratamento com capivasertib (ver secção 4.8).

## 4.8 Efeitos indesejáveis

### Resumo do perfil de segurança

O resumo do perfil de segurança de TRUQAP é baseado em dados de 355 doentes que receberam TRUQAP mais fulvestrant no estudo de fase III (CAPItello-291). A duração mediana de exposição a capivasertib no CAPItello-291 foi de 5,42 meses, com 27% dos doentes com exposição  $\geq 12$  meses.

As reações adversas mais frequentes foram diarreia (72,4%), erupção cutânea (40,3%), náuseas (34,6%), fadiga (32,1%), vômitos (20,6%), estomatite (17,2%), hiperglicemia (17,2%), cefaleia (16,9%) e diminuição do apetite (16,6%).

As reações adversas mais frequentes de grau 3 ou 4 foram erupção cutânea (12,4%), diarreia (9,3%), hiperglicemia (2,3%), hipocaliemia (2,3%), anemia (2,0%) e estomatite (2,0%).

Foram observadas reações adversas graves em 7,0% dos doentes a receber TRUQAP mais fulvestrant. As reações adversas graves mais frequentes notificadas em doentes a receber TRUQAP mais fulvestrant incluíram erupção cutânea (2,3%), diarreia (1,7%) e vômitos (1,1%).

Foram notificadas reduções da dose devido a reações adversas em 17,7% dos doentes. As reações adversas mais frequentes que levaram a redução da dose de TRUQAP foram diarreia (7,9%) e erupção cutânea (4,5%).

Ocorreu descontinuação do tratamento devido a reações adversas em 9,9% dos doentes. As reações adversas mais frequentes que levaram a descontinuação do tratamento foram erupção cutânea (4,5%), diarreia (2%) e vômitos (2%).

### Lista tabelada de reações adversas

A Tabela 8 apresenta as reações adversas com base em dados agrupados de doentes tratados com TRUQAP mais fulvestrant em estudos clínicos na dose recomendada.

As Reações Adversas Medicamentosas (RAMs) estão organizadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos (CSO) segundo a base de dados MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*). Dentro de cada CSO, os termos preferenciais estão ordenados por ordem decrescente de frequência e depois por ordem decrescente de gravidade. As frequências de ocorrência das reações adversas estão definidas como: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10\,000$  a  $< 1/1000$ ); muito raros ( $< 1/10\,000$ ) e desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

**Tabela 8 Reações adversas medicamentosas observadas em doentes tratados com TRUQAP**

CSO MedDRA	Termo MedDRA	Qualquer grau (%)
Infeções e infestações	Infeção do trato urinário <sup>1</sup>	Muito frequente
Doenças do sangue e do sistema linfático	Anemia	Muito frequente
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade <sup>2</sup>	Frequente
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hiperglicemia <sup>3</sup>	Muito frequente
	Diminuição do apetite	Muito frequente
	Hipocaliemia <sup>4</sup>	Frequente

<b>CSO MedDRA</b>	<b>Termo MedDRA</b>	<b>Qualquer grau (%)</b>
	Cetoacidose diabética <sup>5</sup>	Pouco frequente
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	Cefaleia	Muito frequente
	Disgeusia	Frequente
	Tonturas	Frequente
	Síncope	Frequente
<b>Doenças renais e urinárias</b>	Lesão renal aguda	Frequente
<b>Doenças gastrointestinais</b>	Boca seca	Frequente
	Dor abdominal	Frequente
	Diarreia <sup>2</sup>	Muito frequente
	Náuseas	Muito frequente
	Vômitos	Muito frequente
	Estomatite <sup>6</sup>	Muito frequente
	Dispepsia	Frequente
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	Erupção cutânea <sup>7</sup>	Muito frequente
	Prurido	Muito frequente
	Pele seca	Frequente
	Eritema multiforme	Frequente
	Erupção medicamentosa	Pouco frequente
	Dermatite	Pouco frequente
	Dermatite exfoliativa generalizada	Pouco frequente
	Erupção cutânea tóxica	Pouco frequente
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	Fadiga <sup>8</sup>	Muito frequente
	Inflamação da mucosa	Frequente
	Pirexia <sup>9</sup>	Frequente

CSO MedDRA	Termo MedDRA	Qualquer grau (%)
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	Creatininemia aumentada	Frequente
	Peso diminuído	Frequente
	Hemoglobina glicosilada aumentada	Frequente

<sup>1</sup> Infecção do trato urinário inclui infecção do trato urinário e cistite.

<sup>2</sup> Inclui outros termos relacionados.

<sup>3</sup> Hiperglicemia inclui glicemia aumentada, diabetes *mellitus*, hiperglicemia, diabetes *mellitus* tipo 2.

<sup>4</sup> Hipocaliemia inclui caliemia diminuída e hipocaliemia.

<sup>5</sup> Cetoacidose diabética inclui cetoacidose diabética e cetoacidose.

<sup>6</sup> Estomatite inclui úlcera aftosa, ulceração da boca e estomatite.

<sup>7</sup> Erupção cutânea inclui eritema, erupção cutânea, erupção eritematosa, erupção maculosa, erupção maculopapular, erupção papulosa e erupção pruriginosa.

<sup>8</sup> Fadiga inclui astenia e fadiga.

<sup>9</sup> Pirexia inclui temperatura corporal aumentada e pirexia.

### Descrição de reações adversas selecionadas

#### Hiperglicemia

Ocorreu hiperglicemia de qualquer grau em 61 (17,2%) doentes e de grau 3 ou 4 ocorreu em 8 (2,3%) doentes que receberam TRUQAP. O tempo mediano até à primeira ocorrência de hiperglicemia foi de 15 dias (intervalo: 1 a 367). No estudo, foi necessária a redução da dose em 2 (0,60%) doentes e 1 (0,30%) doente descontinuou o tratamento devido a hiperglicemia. Dos 61 doentes com hiperglicemia, 29 (47,5%) doentes foram tratados utilizando medicação hipoglicemiante (incluindo insulina em 16,4%). Ver secção 4.4.

#### Diarreia

Ocorreu diarreia em 257 (72,4%) doentes que receberam TRUQAP. Ocorreu diarreia de grau 3 e/ou 4 em 33 (9,3%) doentes. O tempo mediano até à primeira ocorrência foi de 8 dias (intervalo 1 a 519). Foi necessária a redução da dose em 28 (7,9%) doentes e 7 (2,0%) doentes descontinuaram TRUQAP devido a diarreia. Nos 257 doentes com diarreia, foi necessária medicação antidiarreica em 59% (151/257) dos doentes para gerir os sintomas de diarreia.

#### Erupção cutânea

Foi notificada erupção cutânea (incluindo eritema, erupção cutânea, erupção eritematosa, erupção maculosa, erupção maculopapular, erupção papulosa e erupção pruriginosa) em 143 (40,3%) doentes. O tempo mediano até à primeira ocorrência de erupção cutânea foi de 12 dias (intervalo 1-226). Ocorreu erupção cutânea de grau 3 e/ou 4 em 44 (12,4%) doentes que receberam capivasertib. Ocorreu eritema multiforme em 6 (1,7%) doentes e o grau mais elevado foi grau 3 em 3 (0,8%) dos doentes. Ocorreu dermatite exfoliativa generalizada em 2 (0,6%) doentes, com gravidade de grau 3. Foi necessária redução da dose em 16 (4,5%) doentes e 16 (4,5%) doentes descontinuaram TRUQAP devido a erupção cutânea.

### 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**

Atualmente não existe tratamento específico em caso de sobredosagem com TRUQAP. Uma dose mais elevada que a indicada de capivasertib pode aumentar o risco de reações adversas a capivasertib,

incluindo diarreia. Os médicos devem seguir as medidas gerais de suporte e os doentes devem ser tratados de acordo com a sintomatologia.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos antineoplásicos, outros medicamentos antineoplásicos, código ATC: L01EX27.

#### Mecanismo de ação

Capivasertib é um inibidor seletivo potente, da atividade cinase das 3 isoformas da serina/treonina cinase AKT (*AKT1*, *AKT2* e *AKT3*). AKT é um ponto essencial na cascata de sinalização fosfatidilinositol 3-cinase (PI3K) que regula múltiplos processos celulares, incluindo sobrevivência celular, proliferação, ciclo celular, metabolismo, transcrição genética e migração celular. A ativação AKT nos tumores é resultado da ativação a jusante de outras vias de sinalização, mutações de *AKT1*, perda da função da Fosfatase Homóloga à Tensina (*PTEN*) e mutações na subunidade catalítica de PI3K (*PIK3CA*).

Capivasertib reduz o crescimento de linhas celulares derivadas de tumores sólidos e doença hematológica, incluindo linhas celulares de cancro da mama com e sem mutações *PIK3CA* ou *AKT1*, ou alterações de *PTEN*.

O tratamento com capivasertib e fulvestrant demonstrou resposta antitumoral em diversos modelos PDX de cancro da mama humano RE+ representativos de diferentes subgrupos de cancro da mama. Isto incluiu modelos com e sem mutações ou alterações detetáveis em *PIK3CA*, *PTEN* ou *AKT1*.

#### Eletrofisiologia cardíaca

Com base numa análise de dados de resposta à exposição de 180 doentes com neoplasias sólidas avançadas, que receberam doses de capivasertib de 80 a 800 mg, o prolongamento previsto do intervalo QTcF foi de 3,87 ms na concentração máxima ( $C_{max}$ ) média no estado estacionário após 400 mg duas vezes ao dia.

#### Eficácia clínica

CAPitello-291 foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, que incluiu 708 doentes, desenhado para estudar a eficácia e a segurança de TRUQAP em associação com fulvestrant em mulheres adultas, pré ou pós-menopausa, e homens adultos com cancro da mama localmente avançado (inoperável) ou metastático RE-positivo e HER2-negativo (definido como IHC 0 ou 1+, ou IHC 2+/ISH-), dos quais 289 doentes apresentavam tumores com uma ou mais alterações *PIK3CA/AKT1/PTEN* elegíveis, após recorrência ou progressão durante ou após tratamento com base no inibidor da aromatase (IA).

Os doentes foram excluídos se tivessem mais de 2 linhas de terapêutica endócrina para doença localmente avançada (inoperável) ou metastática, mais de 1 linha de quimioterapia para doença localmente avançada (inoperável) ou metastática, tratamento prévio com inibidores AKT, PI3K, mTOR, fulvestrant e/ou outros SERDs, anomalias clinicamente significativas no metabolismo da glucose (definido como doentes com diabetes *mellitus* Tipo 1 ou Tipo 2 a necessitar de tratamento com insulina, e/ou HbA1c > 8,0% (63,9 mmol/mol)), história de doença cardíaca clinicamente significativa, e doença visceral sintomática ou qualquer carga de doença que tornasse o doente inelegível para terapêutica endócrina.

Os doentes foram aleatorizados 1:1 para receber 400 mg de TRUQAP (N=355) ou placebo (N=353) administrado duas vezes ao dia durante 4 dias, seguido de 3 dias sem tratamento, a cada semana do ciclo de tratamento de 28 dias. Fulvestrant 500 mg foi administrado no ciclo 1, nos dias 1 e 15 e



depois no dia 1 de um ciclo de 28 dias. As mulheres na pré ou perimenopausa foram tratadas com um agonista LHRH. A aleatorização foi estratificada pela presença de metástases hepáticas, tratamento prévio com inibidores CDK4/6 e região geográfica. O tratamento foi administrado até progressão da doença, morte, revogação do consentimento ou toxicidade inaceitável. Foi recolhida uma amostra de tumor antes da aleatorização para determinar retrospectivamente o estado da alteração *PIK3CA/AKT1/PTEN*, através de testes centrais.

As características demográficas e iniciais foram bem equilibradas entre os braços. Nos 708 doentes, a idade mediana foi de 58 anos (intervalo 26 a 90 e 30,7% tinham mais de 65 anos de idade); sexo feminino (99%); Causasianos (57,5%), Asiáticos (26,7%), Negros (1,1%); Estado de desempenho do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0 (65,7%), 1 (34,2%), 21,8% eram mulheres na pré ou perimenopausa. Todos os doentes receberam terapêutica endócrina prévia (100% tratamento com base em IA e 44,1% receberam tamoxifeno). Foi notificado tratamento prévio com inibidor CDK4/6 em 70,1% dos doentes. Foi notificada quimioterapia para doença localmente avançada (inoperável) ou metastática em 18,2% dos doentes. Os dados demográficos para os doentes do subgrupo com alteração *PIK3CA/AKT1/PTEN* foram geralmente representativos da população global do estudo.

Os objetivos primários duplos foram a sobrevivência livre de progressão (PFS) avaliada pelo investigador na população global e a PFS no subgrupo com alteração *PIK3CA/AKT1/PTEN* segundo os Critérios de Avaliação da Resposta em Tumores Sólidos (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) (RECIST) v1.1.

Na data dos dados de *cut-off* (DCO) de 15 de agosto de 2022, o estudo demonstrou melhoria estatisticamente significativa na PFS para os doentes que receberam TRUQAP mais fulvestrant em comparação com os doentes que receberam placebo mais fulvestrant, tanto na população global quanto no subgrupo com alteração *PIK3CA/AKT1/PTEN* (ver tabela 9). Uma análise exploratória da PFS nos 313 (44%) doentes cujos tumores não apresentavam alterações *PIK3CA/AKT1/PTEN* mostrou uma *Hazard ratio* (HR) de 0,79 (IC 95%: 0,61; 1,02), indicando que a diferença na população global foi atribuída principalmente aos resultados observados na população de doentes cujos tumores apresentavam alteração *PIK3CA/AKT1/PTEN*. Os resultados da PFS pela avaliação do investigador foram apoiados por resultados consistentes de uma avaliação por revisão central independente em ocultação (BICR - *Blinded independent central review*). A Taxa de Resposta Objetiva (ORR) avaliada pelo investigador em doentes que receberam TRUQAP mais fulvestrant e placebo mais fulvestrant foi de 22,9% e de 12,2%, respetivamente, na população global e de 28,8% e 9,7%, respetivamente, no subgrupo com alterações.

Uma análise interina predefinida da OS (DCO 15 de abril de 2024, 59% dos doentes tinham morrido) mostrou uma HR de 0,88 (IC 95%: 0,65; 1,19) no subgrupo com alterações em *PIK3CA/AKT1/PTEN*.

Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 9 e na Figura 1.

**Tabela 9 Sobrevivência livre de progressão, por avaliação do investigador no subgrupo com alterações *PIK3CA/AKT1/PTEN***

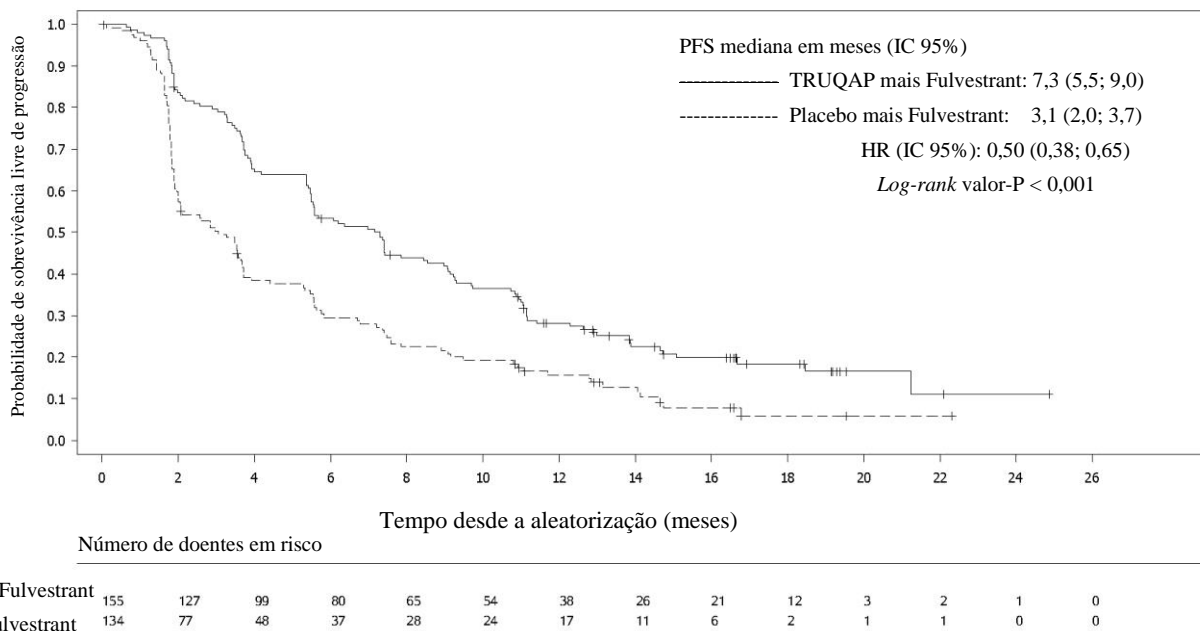
	<b>Subgrupo com alterações <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> N = 289</b>	
	<b>TRUQAP mais fulvestrant N = 155</b>	<b>Placebo mais fulvestrant N = 134</b>
Número de acontecimentos de PFS – n (%)	121 (78,1)	115 (85,8)
PFS mediana, meses (IC 95%)	7,3 (5,5; 9,0)	3,1 (2,0; 3,7)
<i>Hazard ratio</i> (IC 95%) <sup>a</sup>	0,50 (0,38; 0,65)	
Valor-p <sup>b</sup>	< 0,001	

<sup>a</sup> Modelo de riscos proporcionais de Cox estratificado. Uma *hazard ratio* (razão de risco) < 1 favorece capivasertib + fulvestrant. Para a população Global, teste de *log-rank* e modelo de Cox estratificados pela presença de metástases hepáticas (sim vs. não), utilização prévia de inibidores CDK4/6 (sim vs. não) e região

geográfica (Região 1: Estados Unidos, Canadá, Europa Ocidental, Austrália e Israel; Região 2: América Latina, Europa de Leste e Rússia vs. Região 3: Ásia). Para a população com alterações, teste *log rank* e modelo de Cox estratificados pela presença de metástases hepáticas (sim vs. não), e utilização prévia de inibidores CDK4/6 (sim vs. não).

<sup>b</sup> Teste *log-rank* estratificado.

**Figura 1 – Curva de Kaplan-Meier da sobrevivência livre de progressão – CAPItello-291 (avaliação do investigador, subgrupo com alterações *PIK3CA/AKT1/PTEN*)**



## População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com TRUQAP em todos os subgrupos da população pediátrica no cancro da mama (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética de capivasertib foi caracterizada em indivíduos saudáveis e em doentes com tumores sólidos. A exposição sistémica (AUC e  $C_{max}$ ) aumentou proporcionalmente ao longo do intervalo de doses de 80 a 800 mg após a administração de dose única em doentes. Após a administração de dose múltiplas de 80 a 600 mg duas vezes ao dia, a AUC aumentou ligeiramente mais do que proporcionalmente à dose. Após a administração intermitente de capivasertib 400 mg duas vezes ao dia, 4 dias com e 3 dias sem tratamento, prevê-se que as concentrações de capivasertib no estado estacionário com AUC de 8069 hng/ml (37%) e  $C_{max}$  de 1371 ng/ml (30%), sejam alcançadas no 3º e 4º dia de administração de cada semana, com início na semana 2. Durante os dias sem administração, as concentrações plasmáticas são baixas (aproximadamente 0,5% a 15% da  $C_{max}$  no estado estacionário).

### Absorção

Capivasertib é rapidamente absorvido, com o pico de concentração ( $C_{max}$ ) observado nos doentes em aproximadamente 1-2 horas. A biodisponibilidade absoluta média é de 29%.

### Efeito dos alimentos

Quando capivasertib foi administrado após uma refeição rica em gorduras e em calorias (aproximadamente 1000 kcal), a razão entre administração após alimentos e jejum foi de 1,32 e 1,23, para a AUC e a  $C_{max}$ , respetivamente, em comparação com a administração após um jejum noturno.

Quando capivasertib foi administrado após uma refeição com baixo teor de gorduras e calorias (aproximadamente 400 kcal), a exposição foi semelhante à obtida após administração em jejum com razão entre administração após alimentos e em jejum de 1,14 e 1,21, para a AUC e  $C_{max}$ , respectivamente. A administração concomitante com alimentos não resultou em alterações clinicamente relevantes na exposição.

### Distribuição

O volume médio de distribuição foi de 2,6 l/kg após administração intravenosa a indivíduos saudáveis. Capivasertib não se liga extensivamente às proteínas plasmáticas (percentagem não ligada de 22%) e a razão entre plasma e sangue é de 0,71.

### Biotransformação

Capivasertib é metabolizado principalmente pelas enzimas CYP3A4 e UGT2B7. O principal metabolito no plasma humano foi um éter glucurônido que representou 83% do total de material relacionado com o fármaco. Foi quantificado um metabolito oxidativo *minor* em 2%, e capivasertib representou 15% do total de material em circulação relacionado com o fármaco. Não foram identificados metabolitos ativos.

### Eliminação

A semivida efetiva após múltiplas doses em doentes foi de 8,3 h. A depuração plasmática total média foi de 38 l/h após uma administração IV única em indivíduos saudáveis. A depuração plasmática total oral média foi de 60 l/h após administração oral única e diminuiu para 8% após doses repetidas de 400 mg duas vezes ao dia.

Após dose oral única de 400 mg, a recuperação total média da dose radioativa foi de 45% na urina e de 50% nas fezes. A depuração renal foi de 21% da depuração total. Capivasertib é eliminado principalmente por metabolismo.

### Populações especiais

#### *Efeito da raça, idade, sexo e peso*

Com base na análise farmacocinética da população, a AUC e a  $C_{max}$  demonstraram que a raça (incluindo doentes Caucasianos e Japoneses), o sexo ou a idade não tiveram impacto significativo na exposição a capivasertib. Houve uma correlação estatisticamente significativa entre a depuração oral aparente de capivasertib e o peso corporal. Em comparação com um doente com um peso corporal de 66 kg, prevê-se que um doente com 47 kg tenha uma AUC 12% mais elevada. Não existe base para a modificação da dose com base no peso corporal, dado que o efeito previsto na exposição a capivasertib foi pequeno.

#### *Compromisso renal*

Com base em análises farmacocinéticas da população, a AUC e a  $C_{max}$  foram 1% superiores em doentes com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina 60 a 89 ml/min), em comparação com os doentes com função renal normal. A AUC e a  $C_{max}$  foram 16% superiores em doentes com compromisso renal moderado (depuração da creatinina 30 a 59 ml/min), em comparação com os doentes com função renal normal.

Não existem dados no compromisso renal grave ou na doença renal em fase terminal (depuração da creatinina < 30 ml/min).

#### *Compromisso hepático*

Com base em análises farmacocinéticas da população, a AUC e a  $C_{max}$  foram 5% superiores em doentes com compromisso hepático ligeiro (bilirrubina  $\leq$  LSN e AST  $>$  LSN, ou bilirrubina  $>$  1 LSN a  $\leq$  1,5 LSN), em comparação com os doentes com função hepática normal (bilirrubina  $\leq$  LSN e AST  $\leq$  LSN). A AUC foi 17% e a  $C_{max}$  foi 13% superior em doentes com compromisso hepático moderado (bilirrubina  $>$  1,5 LSN a  $\leq$  3 LSN), em comparação com os doentes com função hepática normal.

Existem dados limitados em doentes com compromisso hepático moderado e não existem dados no compromisso hepático grave.

#### Interações medicamentosas

A administração concomitante de uma dose única de capivasertib 400 mg após a administração repetida do agente redutor de ácido rabeprazol 20 mg duas vezes ao dia (BID) durante 3 dias em indivíduos saudáveis não resultou em alterações clinicamente relevantes na exposição a capivasertib.

Estudos *in vitro* demonstraram que capivasertib é metabolizado principalmente pelas enzimas CYP3A4 e UGT2B7. Os resultados dos estudos clínicos de interação medicamentosa (IM) que investigaram o potencial de IM com base nas interações com o CYP3A4 (itraconazol e enzalutamida) foram incluídos na secção 4.5, acima. Não foram realizados estudos clínicos de IM para investigar potenciais IMs com base em interações com a UGT2B7.

Capivasertib inibiu as enzimas metabolizadoras CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 e UGT1A1 e induziu as CYP1A2, CYP2B6 e CYP3A4 em estudos *in vitro*. Inibiu também os transportadores de fármacos BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT3, OCT2, MATE1 e MATE2K *in vitro*. Os resultados do estudo clínico de IM que investigou IMs potenciais com base nas interações com o CYP3A4 (midazolam) estão incluídos na secção 4.5, acima. Não foram realizados estudos clínicos de IM que investigaram IMs potenciais com base nas interações com CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6, UGT1A1, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT3, OCT2, MATE1 e MATE2K.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

#### Toxicidade não clínica/de dose repetida

Os principais órgãos ou sistemas alvo de toxicidade foram alterações da insulina (aumento dos níveis de glucose e insulina em ratos e cães), os órgãos reprodutivos masculinos (degeneração tubular em ratos e cães) e o sistema renal em ratos (poliúria, diminuição do tamanho das células epiteliais tubulares, diminuição do tamanho e do peso do rim). Os resultados presentes após 1 mês de administração, foram amplamente reversíveis até 1 mês após a cessação da administração. Os resultados ocorreram em concentrações plasmáticas inferiores ou semelhantes às do ser humano (aproximadamente 0,14 a 2 vezes) na dose recomendada de 400 mg duas vezes ao dia (com base na AUC total).

Foi observada degenerescência do cristalino em ratos machos no estudo de carcinogenicidade de 2 anos em exposições inferiores às do ser humano (0,1 vezes) na dose recomendada de 400 mg duas vezes ao dia (com base na AUC total) e pode estar relacionada com níveis elevados de glucose.

Foram observados efeitos cardiovasculares (prolongamento do intervalo QTc, aumento da contratilidade cardíaca e tensão arterial diminuída) em cães, com concentrações plasmáticas aproximadamente 1,4 a 2,7 vezes a exposição clínica esperada no ser humano, com a dose recomendada de 400 mg duas vezes ao dia (com base na C<sub>max</sub> não ligada).

#### Mutagenicidade e carcinogenicidade

Capivasertib não apresentou potencial mutagénico ou genotóxico *in vitro*. Quando administrado por via oral em ratos, capivasertib induziu micronúcleos na medula óssea através de um mecanismo de ação aneugénico.

Num estudo de carcinogenicidade de 2 anos em ratos, verificou-se um aumento da incidência e/ou gravidade da hipertrofia/hiperplasia dos ilhéus de Langerhans (machos e fêmeas) e resultados neoplásicos nos testículos em machos. Os resultados foram observados em exposições inferiores às do ser humano (0,2 a 0,5 vezes) na dose recomendada de 400 mg duas vezes ao dia (com base na AUC total).

## Toxicidade reprodutiva

### Toxicidade embriofetal/no desenvolvimento

Num estudo embriofetal em ratos, capivasertib causou um aumento na perda pós-implantação, um aumento em mortes embrionárias precoces, em conjunto com a redução dos pesos uterino e fetal na gravidez, e pequenas variações viscerais fetais. Estes efeitos foram observados com uma dose de 150 mg/kg/dia que causou toxicidade materna, e onde as concentrações plasmáticas foram aproximadamente 0,8 vezes a exposição no ser humano na dose recomendada de 400 mg duas vezes ao dia (com base na AUC total). Quando capivasertib foi administrado a ratos fêmeas grávidas na dose de 150 mg/kg/dia durante a gestação e no início da amamentação, houve uma redução no peso da ninhada e das crias.

Foi confirmada exposição a capivasertib em crias a amamentar, o que pode indicar o potencial de excreção de capivasertib no leite humano.

### Fertilidade

Capivasertib resultou em toxicidade testicular e pode comprometer a fertilidade em homens com potencial reprodutivo. Não foram estudados em animais os efeitos na fertilidade feminina. Nas fêmeas, os estudos de toxicidade de dose repetida registraram algumas alterações no peso do útero em ratos, que foram atribuídas a alterações no ciclo estral. Exames histopatológicos realizados em ratos e em cães não revelaram quaisquer efeitos relacionados com o tratamento nos órgãos reprodutores femininos, o que pode ser indicativo de um efeito adverso na fertilidade feminina.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina (E460i)  
Hidrogenofosfato de cálcio  
Croscarmellose sódica (E468)  
Estearato de magnésio (E470b)

#### Revestimento por película

Hipromelose  
Dióxido de titânio (E171)  
Macrogol 3350  
Polidextrose  
Copovidona  
Triglicéridos, cadeia média  
Óxido de ferro negro (E172)  
Óxido de ferro vermelho (E172)  
Óxido de ferro amarelo (E172)

### **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 alumínio/alumínio contendo 16 comprimidos revestidos por película. Embalagem de 64 comprimidos (4 blisters).

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

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

### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suécia

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

EU/1/24/1820/001 160 mg comprimidos  
EU/1/24/1820/002 200 mg comprimidos

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

Data da primeira autorização: 17 de junho de 2024

### **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. FABRICANTE RESPONSÁVEL 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. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

AstraZeneca AB  
Gärtnavägen  
SE-152 57 Södertälje  
Suécia

## **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.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

## **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 Medicamentos
- 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****CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

TRUQAP 160 mg comprimidos revestidos por película  
capivasertib

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

Cada comprimido revestido por película contém 160 mg de capivasertib

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

Comprimido revestido por película

64 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral

Registar o dia de início aqui:

**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**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suécia

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

EU/1/24/1820/001 160 mg comprimidos

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

truqap 160 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****CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

TRUQAP 200 mg comprimidos revestidos por película  
capivasertib

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

Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de capivasertib

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

Comprimido revestido por película

64 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

Registar o dia de início aqui:

**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**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suécia

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

EU/1/24/1820/002 200 mg comprimidos

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

truqap 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 MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER****BLISTER****1. NOME DO MEDICAMENTO**

TRUQAP 160 mg comprimidos  
capivasertib

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AstraZeneca

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

Dia 1  
Dia 2  
Dia 3  
Dia 4

Símbolos sol/lua

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER**

**BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

TRUQAP 200 mg comprimidos  
capivasertib

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AstraZeneca

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

Dia 1  
Dia 2  
Dia 3  
Dia 4

Símbolos sol/lua



## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

### TRUQAP 160 mg comprimidos revestidos por película TRUQAP 200 mg comprimidos revestidos por película capivasertib

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

**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, 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, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

#### O que contém este folheto

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

#### 1. O que é TRUQAP e para que é utilizado

##### O que é TRUQAP

TRUQAP é um medicamento utilizado para tratar o cancro. Contém a substância ativa capivasertib. Capivasertib pertence a um grupo de medicamentos chamados inibidores AKT.

##### Para que é utilizado TRUQAP

TRUQAP é utilizado em associação com fulvestrant (outro medicamento para o cancro) para tratar doentes adultos com cancro da mama com recetor de estrogénio (RE) positivo, HER2 negativo, avançado ou que se disseminou para outras partes do corpo, com um ou mais genes “*PIK3CA*”, “*AKT1*” ou “*PTEN*” anormais e cujo cancro não responde a outros medicamentos que bloqueiam a ação de hormonas (terapêutica hormonal). As mulheres que ainda não estão na menopausa serão igualmente tratadas com um medicamento chamado agonista da hormona libertadora da hormona luteína (LHRH). Para os homens, o seu médico irá decidir se deve ser tratado com um agonista da LHRH.

O seu profissional de saúde irá testar o seu cancro para verificar se apresenta pelo menos um dos genes “*PIK3CA*”, “*AKT1*” ou “*PTEN*” anormais para ter a certeza de que TRUQAP é adequado para si.

##### Como atua TRUQAP

TRUQAP atua bloqueando os efeitos de proteínas chamadas cinases AKT. Estas proteínas ajudam as células cancerígenas a crescer e a multiplicar-se. Ao bloquear a sua ação, TRUQAP pode reduzir o crescimento das células cancerígenas.

Se tiver quaisquer questões sobre como TRUQAP atua ou porque é que este medicamento lhe foi receitado fale com o seu médico.

## **Com que outro medicamento TRUQAP é administrado**

Quando tomar este medicamento, também lhe será administrado outro medicamento chamado fulvestrant.

## **2. O que precisa de saber antes de tomar TRUQAP**

### **Não tome TRUQAP se:**

Tem alergia a capivasertib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

### **Advertências e precauções**

#### **Antes de tomar TRUQAP, fale com o seu profissional de saúde, se:**

- Tem ou alguma vez teve diabetes ou açúcar elevado no sangue (hiperglicemia) ou sinais de açúcar elevado no sangue, incluindo sede excessiva, ter a boca seca, necessidade de urinar mais frequentemente do que o habitual, urinar mais do que o habitual, ter aumento do apetite com perda de peso.
- Tem alguma infeção atual.
- Tem diarreia ou fezes moles.
- Tem uma reação na pele ou outras anomalias da pele.
- Tem problemas renais ou níveis elevados de creatinina ou ácido úrico no seu sangue (observados em análises ao sangue).
- Tem problemas no fígado.

Peça ao seu médico para lhe disponibilizar o folheto informativo de fulvestrant, pois contém informação importante sobre o medicamento.

Durante o seu tratamento com TRUQAP fale com o seu médico imediatamente se apresentar os seguintes efeitos indesejáveis. O seu médico poderá ter de tratar estes sintomas, interromper temporariamente o tratamento, reduzir a sua dose ou interromper permanentemente o tratamento com TRUQAP:

#### **Níveis elevados de açúcar no sangue (hiperglicemia)**

- O seu médico irá monitorizar os seus níveis de açúcar no sangue antes de iniciar o tratamento com TRUQAP, mas também regularmente durante o tratamento com TRUQAP e mais frequentemente nas primeiras oito semanas de tratamento. Os seus níveis de açúcar no sangue devem ser monitorizados nos dias 3 ou 4 da semana de tratamento, antes de tomar TRUQAP. Com base nos resultados, o seu médico tomará as medidas necessárias, como a prescrição de um medicamento para baixar os níveis de açúcar no sangue e procurar aconselhamento de um diabetologista. Os seus níveis de açúcar no sangue e a medicação terão de ser monitorizados mais frequentemente se tem diabetes.
- O seu médico irá informá-lo exatamente quando e onde deve fazer as análises ao sangue. O tratamento com TRUQAP só pode ser iniciado se as análises mostrarem que tem os níveis de açúcar no sangue adequados. Isto porque TRUQAP pode aumentar o açúcar no seu sangue (hiperglicemia) que poderá ser grave e causar complicações com consequências fatais.
- Os sinais de açúcar elevado no sangue incluem ter muita sede, ter a boca seca, necessidade de urinar mais frequentemente do que o habitual, urinar em maior quantidade do que o habitual, ter aumento do apetite com perda de peso. Sintomas adicionais, como náuseas, vômitos, dor abdominal, dificuldade em respirar, hálito com cheiro frutado, confusão, cansaço involuntário ou sonolência podem ser sinais de uma complicação aguda do aumento de açúcar no sangue.

#### Quaisquer sinais de diarreia

- O seu médico ou farmacêutico irão aconselhar a beber mais líquidos ou a tomar medicamentos para tratar a diarreia.
- Os sinais de diarreia são fezes moles ou líquidas.

#### Erupção na pele e outras reações na pele causadas por medicamentos

- Os sinais de erupção na pele e outras reações na pele causadas por medicamentos incluem erupção na pele, vermelhidão da pele, bolhas nos lábios, olhos ou boca, descamação da pele, pele seca, inflamação da pele com erupção na pele, queda e/ou descamação da superfície da pele.

#### **Crianças e adolescentes**

TRUQAP não é recomendado para crianças ou adolescentes com idade inferior a 18 anos. A segurança de TRUQAP e a sua eficácia não foram estudados neste grupo etário.

#### **Outros medicamentos e TRUQAP**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos não sujeitos a receita médica. Alguns medicamentos utilizados para tratar uma infeção podem aumentar o risco de efeitos indesejáveis de TRUQAP e o seu médico pode necessitar de reduzir a dose de TRUQAP. Ver exemplos abaixo:

- Certos antibióticos (por ex. claritromicina, telitromicina).
- Certos antifúngicos (por ex. cetoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol).
- Certos antivirais (por ex. boceprevir, nelfinavir, ritonavir, telaprevir).

Alguns medicamentos podem reduzir a eficácia de TRUQAP, por exemplo, carbamazepina, fenitoína, hipericão (*Hypericum perforatum*) (um medicamento à base de plantas) e rifampicina.

TRUQAP pode também aumentar o risco de efeitos indesejáveis ou alterar a eficácia com certos outros medicamentos como bupropiom, carbamazepina, ciclosporina, fentanilo, irinotecano, sinvastatina. O médico pode necessitar de ajustar a dose destes medicamentos.

Os medicamentos mencionados aqui podem não ser os únicos a interagir com TRUQAP. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas se o medicamento que toma é algum dos medicamentos acima indicados.

#### **Gravidez e fertilidade**

Não tome TRUQAP se está grávida ou planeia engravidar. TRUQAP pode prejudicar o seu feto. Se é mulher em idade fértil, o seu médico irá pedir um teste de gravidez negativo antes do início do tratamento e aconselhar a realização de um novo teste de gravidez durante o tratamento.

#### **Contraceção para homens e mulheres**

Se é uma mulher, deve evitar engravidar enquanto toma TRUQAP. Fale com o seu médico sobre a contraceção se houver alguma possibilidade de engravidar. Se estiver em condições de engravidar, deve utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com TRUQAP e nas 4 semanas após a última dose. Se engravidar durante o tratamento, informe imediatamente o seu médico. O seu médico pode aconselhá-la sobre os métodos contraceptivos adequados.

Se é um homem, deve utilizar um preservativo durante as relações sexuais com uma parceira que está grávida ou pode engravidar, enquanto toma TRUQAP e nas 16 semanas após a última dose. A sua parceira deve utilizar igualmente um método contraceptivo adequado. Informe o seu médico se a sua parceira engravidar.

#### **Amamentação**

Antes de tomar TRUQAP, informe o seu médico se está a amamentar. Para a segurança do seu bebé, não deve amamentar durante o tratamento com TRUQAP.

### Condução de veículos e utilização de máquinas

TRUQAP pode afetar a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Se sentir cansaço enquanto estiver a tomar TRUQAP, tenha especial cuidado ao conduzir ou a utilizar ferramentas ou máquinas.

### TRUQAP contém sódio

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

## 3. Como tomar TRUQAP

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

- A dose inicial habitual é de 400 mg (dois comprimidos de 200 mg) tomados duas vezes ao dia (um total de 4 comprimidos por dia) durante quatro dias, seguido por três dias sem medicação. Ver Tabela 1.
- Engula os comprimidos inteiros com água e tome-os com 12 horas de intervalo (2 de manhã e 2 à noite) aproximadamente à mesma hora do dia, nos dias em que toma o medicamento.
- Não mastigue, esmague ou divida os comprimidos antes de engolir. Não tome nenhum comprimido partido, rachado ou de alguma forma danificado, pois pode não estar a tomar a dose completa.
- Pode tomar os comprimidos com ou sem alimentos.

**Tabela 1 Esquema posológico de TRUQAP**

Dia	1	2	3	4	5*	6*	7*
Manhã	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg			
Noite	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg			

\* Sem administração nos dias 5, 6 e 7.

Registe na embalagem exterior o dia em que toma a primeira dose.

Enquanto toma TRUQAP, vai receber também outro medicamento chamado fulvestrant. O seu médico irá determinar a dose e o esquema de administração de fulvestrant.

Se vomitar, não tome uma dose adicional. Tome a dose seguinte de TRUQAP no horário habitual. Evite ingerir toranja ou sumo de toranja enquanto está a tomar TRUQAP, uma vez que pode aumentar os efeitos indesejáveis de TRUQAP.

Dependendo da forma como o seu organismo responde ao tratamento com TRUQAP, o seu médico pode ajustar a sua dose de TRUQAP. É muito importante seguir as instruções do seu médico. Se tiver certos efeitos indesejáveis, o seu médico pode reduzir a sua dose, suspender o tratamento durante algum tempo ou interromper o tratamento.

O número de comprimidos a tomar depende da dose prescrita, como indicado abaixo:

- Dose de 400 mg: dois comprimidos de 200 mg duas vezes ao dia
- Dose de 320 mg: dois comprimidos de 160 mg duas vezes ao dia
- Dose de 200 mg: um comprimido de 200 mg duas vezes ao dia

### Durante quanto tempo tomar TRUQAP

Tome TRUQAP durante o tempo indicado pelo seu médico.

Este é um tratamento de longo prazo, que pode durar possivelmente meses ou anos. O seu médico irá monitorizar regularmente a sua condição para verificar se o tratamento está a funcionar como esperado. Se tiver questões sobre durante quanto tempo deve tomar TRUQAP, fale com o seu médico ou farmacêutico.

**Se tomar mais TRUQAP do que deveria**

Se tomar demasiados comprimidos, ou se alguém tomar o seu medicamento, contacte imediatamente um médico ou o hospital para aconselhamento. Mostre a embalagem de TRUQAP e este folheto informativo. Poderá ser necessário tratamento médico.

**Caso se tenha esquecido de tomar TRUQAP**

Caso se esqueça de tomar uma dose, pode tomar os comprimidos dentro de 4 horas a partir do momento em que toma habitualmente o medicamento.

Se passaram mais de 4 horas após a hora habitual para tomar a sua dose, esqueça a dose em falta. Tome a próxima dose à hora habitual. Consultar a tabela 1 para o esquema posológico. Não tome duas doses para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

**Se parar de tomar TRUQAP**

Não pare de tomar TRUQAP a não ser 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.

Fale com o seu médico imediatamente, se tiver algum dos seguintes efeitos indesejáveis durante o tratamento com TRUQAP. O seu médico poderá ter de tratar estes sintomas, suspender temporariamente o tratamento, reduzir a dose ou interromper permanentemente o tratamento com TRUQAP.

**Níveis elevados de açúcar no sangue (hiperglicemia)**

- Sede excessiva e boca seca
- Necessidade de urinar mais frequentemente do que o habitual
- Produção de maior quantidade de urina do que o habitual
- Aumento do apetite com perda de peso

O seu médico ou farmacêutico irá monitorizar os seus níveis de açúcar no sangue antes de iniciar e durante o tratamento com TRUQAP. Os seus níveis de açúcar no sangue serão monitorizados mais frequentemente se tem diabetes.

**Diarreia**

- Fezes moles ou líquidas

O seu médico ou farmacêutico irá aconselhar a ingestão de mais líquidos ou tomar medicamentos para tratar a diarreia.

**Erupção na pele e outras reações na pele causadas por medicamentos**

- Erupção na pele
- Vermelhidão da pele
- Bolhas nos lábios, olhos ou boca
- Descamação da pele
- Pele seca
- Inflamação na pele com erupção na pele
- Queda e/ou descamação da superfície da pele

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver algum dos seguintes efeitos indesejáveis:

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

- Infecção de partes do organismo que recolhem e passam urina (infecção do trato urinário)
- Baixo nível de glóbulos vermelhos no sangue

- Perda de apetite
- Sensação de doença (náuseas)
- Vômitos
- Feridas ou úlceras na boca com inflamação das gengivas (estomatite)
- Comichão (prurido)
- Cansaço
- Dor de cabeça

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

- Sabor estranho na boca (disgeusia)
- Mal-estar no estômago, indigestão (dispepsia)
- Erupções na pele
- Dor, vermelhidão e inchaço da mucosa em diferentes partes do corpo, por ex., na mucosa genital (inflamação da mucosa)
- Nível elevado de creatinina no sangue observado em análises ao sangue, que pode ser um sinal de problemas nos rins.
- Nível elevado de hemoglobina glicosilada (um marcador do nível de açúcar no sangue nas últimas 8 a 12 semanas)
- Nível reduzido de potássio no sangue
- Tonturas
- Síncope (desmaio)
- Dor no estômago
- Febre
- Problemas nos rins, incluindo perda rápida da função renal (lesão renal aguda)
- Perda de peso

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

- Hipersensibilidade
- Erupção na pele tóxica (erupção alérgica)
- Cetoacidose diabética (uma complicação grave do nível elevado de açúcar no sangue)

**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 TRUQAP**

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, após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não utilize este medicamento se verificar que a embalagem se encontra danificada ou se o comprimido estiver partido, rachado ou de alguma forma não estiver intacto.

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 TRUQAP

A substância ativa de TRUQAP é capivasertib.

- Cada comprimido revestido por película de TRUQAP 160 mg contém 160 mg de capivasertib.
- Cada comprimido revestido por película de TRUQAP 200 mg contém 200 mg de capivasertib.

Os outros componentes são:

- Núcleo do comprimido: celulose microcristalina (E460i), hidrogenofosfato de cálcio, croscarmellose sódica (E468) e estearato de magnésio (E470b) (ver secção 2 “TRUQAP contém sódio”).
- Revestimento por película: hipromelose, dióxido de titânio (E171), macrogol 3350, polidextrose, copovidona, triglicéridos de cadeia média, óxido de ferro negro (E172), óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro amarelo (E172).

### Qual o aspeto de TRUQAP e conteúdo da embalagem

#### TRUQAP 160 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película, redondos, biconvexos, beges, com a gravação “CAV” por cima de “160” num lado e liso no lado oposto. Diâmetro aproximado: 10 mm.

#### TRUQAP 200 mg comprimido revestido por película

Comprimidos revestidos por película, em forma de cápsula, biconvexos, beges, com a gravação “CAV 200” num lado e liso no lado oposto. Tamanho aproximado: 14,5 mm (comprimento), 7,25 mm (largura).

TRUQAP é acondicionado em blisters de alumínio (com os símbolos sol para a dose da manhã/lua para a dose da noite) contendo 16 comprimidos revestidos por película. Cada embalagem contém 64 comprimidos (4 blisters).

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suécia

### Fabricante

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-152 57 Södertälje  
Suécia

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

#### **België/Belgique/Belgien**

AstraZeneca S.A./N.V.  
Tel: +32 2 370 48 11

#### **Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

#### **България**

АстраЗенека България ЕООД  
Тел.: +359 24455000

#### **Luxembourg/Luxemburg**

AstraZeneca S.A./N.V.  
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

#### **Česká republika**

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.  
Tel: +420 222 807 111

#### **Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500



**Danmark**

AstraZeneca A/S  
Tlf.: +45 43 66 64 62

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 40 809034100

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 210 6871500

**España**

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.  
Tel: +34 91 301 91 00

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Hrvatska**

AstraZeneca d.o.o.  
Tel: +385 1 4628 000

**Ireland**

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland)  
DAC  
Tel: +353 1609 7100

**Ísland**

Vistor  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

AstraZeneca S.p.A.  
Tel: +39 02 00704500

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 85 808 9900

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**Polska**

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 245 73 00

**Portugal**

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel.: +351 21 434 61 00

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

AstraZeneca AB, o.z.  
Tel: +421 2 5737 7777

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**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>