ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TRUQAP 160 mg comprimidos recubiertos con película
TRUQAP 200 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

TRUQAP 160 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 160 mg de capivasertib.

TRUQAP 200 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 200 mg de capivasertib.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película (comprimido)

TRUQAP 160 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película, redondos, biconvexos, de color beige, grabados con “CAV” encima de “160” en una cara y lisos en la cara opuesta. Diámetro aproximado: 10 mm.

TRUQAP 200 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimidos recubiertos con película, con forma de cápsula, biconvexos, de color beige, grabados con “CAV 200” en una cara y lisos en la cara opuesta. Diámetro aproximado: 14,5 mm (largo) y 7,25 mm (ancho).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

TRUQAP está indicado en combinación con fulvestrant para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico con receptor de estrógeno (ER) positivo y HER2 negativo con una o más alteraciones *PIK3CA/AKT1/PTEN* tras recurrencia o progresión durante o después de un tratamiento endocrino (ver sección 5.1).

En mujeres pre o perimenopáusicas, TRUQAP más fulvestrant se debe combinar con un agonista de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH).

En hombres, se debe considerar la administración de un agonista de LHRH de acuerdo con los estándares de práctica clínica actuales.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con TRUQAP debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el uso de medicamentos oncológicos.

Se debe seleccionar los pacientes con cáncer de mama avanzado ER positivo y HER2 negativo para el tratamiento con TRUQAP basándose en la presencia de una o más alteraciones *PIK3CA/AKT1/PTEN* que deberán ser evaluadas mediante un IVD con marcado CE aceptado para ese uso. Si el IVD con el marcado CE no estuviera disponible, se deberá utilizar un test validado alternativo.

Posología

La dosis recomendada de TRUQAP es de 400 mg (dos comprimidos de 200 mg) dos veces al día, aproximadamente cada 12 horas (dosis diaria total de 800 mg), durante 4 días seguidos de 3 días sin tratamiento. Ver Tabla 1.

Tabla 1 Calendario de dosificación de TRUQAP para cada semana

Día	**1**	**2**	**3**	**4**	**5***	**6***	**7***
Mañana	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg			
Tarde	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg			

* No se administra los días 5, 6 y 7.

TRUQAP se debe administrar conjuntamente con fulvestrant. La dosis recomendada de fulvestrant es de 500 mg administrados los días 1, 15 y 29, y posteriormente una vez al mes. Consulte la ficha técnica de fulvestrant para obtener más información.

Dosis olvidada
Si se olvida una dosis de TRUQAP, ésta se puede tomar dentro de las 4 horas posteriores a la hora en que se toma habitualmente. Pasadas más de 4 horas, se debe omitir la dosis. La siguiente dosis de TRUQAP se debe tomar a la hora habitual. Debe haber al menos 8 horas entre dosis.

Vómitos
Si el paciente vomita, no se debe tomar una dosis adicional. La siguiente dosis de TRUQAP se debe tomar a la hora habitual.

Duración del tratamiento
El tratamiento con capivasertib debe continuar hasta que la enfermedad progrese o se produzca una toxicidad inaceptable.

Ajustes de dosis
El tratamiento con TRUQAP se puede interrumpir para controlar las reacciones adversas y se puede considerar una reducción de la dosis. Las reducciones de dosis de TRUQAP se deben llevar a cabo como se describen en la Tabla 2. La dosis de capivasertib se puede reducir hasta dos veces. En las Tablas 3-5 se presentan pautas para la modificación de la dosis para reacciones adversas específicas.

Tabla 2 Pautas de reducción de dosis de TRUQAP para reacciones adversas

TRUQAP	**Dosis y programa**	**Número y concentración de los comprimidos**
Dosis inicial	400 mg dos veces al día durante 4 días seguido de 3 días sin tratamiento.	Dos comprimidos de 200 mg dos veces al día
Primera reducción de dosis	320 mg dos veces al día durante 4 días seguido de 3 días sin tratamiento.	Dos comprimidos de 160 mg dos veces al día

Segunda reducción de dosis	200 mg dos veces al día durante 4 días seguido de 3 días sin tratamiento.	Un comprimido de 200 mg dos veces al día

Hiperglucemia

Tabla 3 Modificación de dosis de TRUQAP recomendada para hiperglucemia[a]

Grado de CTCAE[b] y valores de glucosa en ayunas (GA)[c] antes de la dosis de TRUQAP	**Recomendaciones[d]**
Grado 1 > LSN-160 mg/dl o > LSN-8,9 mmol/l o HbA1C > 7%	No se requiere ajuste de dosis de TRUQAP. Considere el inicio o intensificación del tratamiento antidiabético oral[e].
Grado 2 > 160-250 mg/dl o > 8,9-13,9 mmol/l	Suspenda TRUQAP e inicie o intensifique el tratamiento antidiabético oral. Si se alcanza una mejoría a ≤ 160 mg/dl (o ≤ 8,9 mmol/l) antes de 28 días, reinicie TRUQAP al mismo nivel de dosis y mantenga el tratamiento antidiabético iniciado o intensificado. Si se alcanza una mejoría a ≤ 160 mg/dl (o ≤ 8,9 mmol/l) después de 28 días, reinicie TRUQAP con un nivel de dosis más bajo y mantenga el tratamiento antidiabético iniciado o intensificado.
Grado 3 > 250-500 mg/dl o > 13,9-27,8 mmol/l	Suspenda TRUQAP y consulte a un endocrino. Inicie o intensifique el tratamiento antidiabético oral. Considere medicamentos antidiabéticos adicionales, como insulina[f], si están indicados clínicamente. Considere la hidratación intravenosa y proporcione un manejo clínico adecuado según las recomendaciones locales. Si la GA disminuye a ≤ 160 mg/dl (o ≤ 8,9 mmol/l) en 28 días, reinicie TRUQAP a un nivel de dosis más bajo y mantenga el tratamiento antidiabético iniciado o intensificado. Si la GA no disminuye a ≤ 160 mg/dl (o ≤ 8,9 mmol/l) en los 28 días siguientes al tratamiento adecuado, suspenda permanentemente TRUQAP.
Grado 4 > 500 mg/dl o > 27,8 mmol/l	Suspenda TRUQAP y consulte con un endocrino. Inicie o intensifique el tratamiento antidiabético adecuado. Considere la insulina[f] (dosis y duración según esté indicada clínicamente), la hidratación intravenosa y proporcione un manejo clínico adecuado según las recomendaciones locales. Si la GA disminuye a ≤ 500 mg/dl (o ≤ 27,8 mmol/l) en 24 horas, siga las instrucciones de la tabla para el grado correspondiente. Si se confirma GA en > 500 mg/dl (o ≥ 27,8 mmol/l) después de 24 horas, suspenda permanentemente el tratamiento con TRUQAP.

[a] Para el manejo de la cetoacidosis diabética (DKA) sospechada o confirmada, ver sección 4.4.
[b] Clasificación según NCI CTCAE Versión 4.03.
[c] También se deben considerar los aumentos en la HbA1C.

[d] Ver sección 4.4 para más recomendaciones sobre la monitorización de la glucemia y otros parámetros metabólicos.
[e] Se debe considerar el consultar con un endocrino para seleccionar el medicamento antidiabético. Se debe tener en cuenta la posibilidad de hipoglucemia con la administración del medicamento antidiabético en los días sin dosificación de TRUQAP. Los pacientes también deben considerar el consultar a un dietista para realizar cambios en el estilo de vida que puedan reducir la hiperglucemia (ver sección 4.4).
Actualmente, la metformina es el antidiabético oral preferido recomendado para el tratamiento de la hiperglucemia en pacientes que participan en estudios de capivasertib. La dosificación y tratamiento de los pacientes que reciben la combinación de metformina y capivasertib requiere precaución. Debido a la potencial interacción de metformina y capivasertib (causada por la inhibición de los transportadores renales [por ej., OCT2] involucrados en la excreción de metformina), cuando se toma capivasertib y metformina al mismo tiempo, se recomienda un control semanal de la creatinina después del inicio de metformina, durante 3 semanas y a partir de entonces, el Día 1 de cada ciclo.
La metformina sólo se debe administrar los días en que también se administra capivasertib (la vida media de capivasertib es de aproximadamente 8 horas) y se debe suspender cuando se suspende el tratamiento con capivasertib, a menos que esté indicado clínicamente de otra manera.
[f] Existe experiencia limitada en pacientes que reciben insulina mientras están siendo tratados con TRUQAP.

Diarrea
Se debe considerar la profilaxis secundaria en pacientes con diarrea recurrente (ver sección 4.4).

Tabla 4 Modificación de dosis de TRUQAP recomendada para diarrea

Grado CTCAE[a]	Recomendaciones
Grado 1	No se requiere ajuste de dosis de TRUQAP. Inicie una terapia antidiarreica adecuada, maximice los cuidados de apoyo y realice un seguimiento según esté indicado clínicamente.
Grado 2	Inicie o intensifique el tratamiento antidiarreico adecuado, controle al paciente y si está clínicamente indicado, interrumpa la dosis de TRUQAP durante al menos 28 días hasta la recuperación a ≤ Grado 1 y reanude la dosis de TRUQAP a la misma dosis o a un nivel de dosis más bajo, según esté indicado clínicamente. Si la diarrea de Grado 2 es persistente o recurrente, mantenga el tratamiento médico adecuado y reinicie TRUQAP con el siguiente nivel de dosis más bajo, según esté indicado clínicamente.
Grado 3	Interrumpa TRUQAP. Inicie o intensifique el tratamiento antidiarreico adecuado y monitorice según esté indicado clínicamente. Si los síntomas mejoran a ≤ Grado 1 en 28 días, reanude TRUQAP a un nivel de dosis más bajo. Si el síntoma no mejora a ≤ Grado 1 en 28 días, suspenda permanentemente TRUQAP.
Grado 4	Suspenda TRUQAP de forma permanente.

[a] Clasificación según NCI CTCAE Versión 5.0.

Erupción cutánea y otras reacciones cutáneas al medicamento.
Se debe considerar la consulta con un dermatólogo para todos los grados de reacciones cutáneas al medicamento, independientemente de su gravedad. En pacientes con erupción persistente y/o aparición previa de erupción de grado 3, se debe considerar la profilaxis secundaria continuando con antihistamínicos orales y/o esteroides tópicos (ver sección 4.4).

Tabla 5 Modificación de dosis de TRUQAP recomendada para erupción cutánea y otras reacciones cutáneas al medicamento

Grado CTCAE[a]	Recomendaciones
Grado 1	No se requiere ajuste de dosis de TRUQAP. Inicie emolientes y considere agregar un tratamiento antihistamínico oral no sedante según esté indicado clínicamente para controlar los síntomas.
Grado 2	Inicie o intensifique el tratamiento con esteroides tópicos y considere antihistamínicos orales no sedantes. Si no mejora con el tratamiento, suspenda TRUQAP. Reanude al mismo nivel de dosis una vez que la erupción sea clínicamente tolerable.
Grado 3	Interrumpa TRUQAP. Inicie tratamiento dermatológico adecuado con esteroides tópicos de potencia moderada/alta, antihistamínicos orales no sedantes y/o esteroides sistémicos. Si los síntomas mejoran en 28 días a ≤ Grado 1, reinicie TRUQAP con un nivel de dosis más bajo. Si los síntomas no mejoran a ≤ Grado 1 en 28 días, suspenda TRUQAP. En pacientes con reaparición de erupción intolerable ≥ Grado 3, considere la suspensión permanente de TRUQAP.
Grado 4	Interrumpa TRUQAP de forma permanente.

[a] Clasificación según CTCAE Versión 5.0

Otras toxicidades

Tabla 6 Modificación de dosis recomendada y manejo de otras toxicidades (excluyendo hiperglucemia, diarrea, erupción y otras reacciones cutáneas al medicamento)

Grado CTCAE[a]	Recomendaciones
Grado 1	No se requiere ajuste de dosis de TRUQAP, inicie la terapia médica adecuada y realice un control según clínicamente indicado.
Grado 2	Interrumpa TRUQAP hasta que los síntomas mejoren hasta ≤ Grado 1.
Grado 3	Interrumpa TRUQAP hasta que los síntomas mejoren hasta ≤ Grado 1. Si los síntomas mejoran, reinicie TRUQAP a la misma dosis o un nivel de dosis más bajo, según sea clínicamente apropiado.
Grado 4	Suspenda TRUQAP de forma permanente.

[a] Clasificación según NCI CTCAE Versión 5.0.

Administración conjunta con inhibidores potentes y moderados de CYP3A4

Debe evitarse la administración conjunta de TRUQAP con inhibidores potentes de CYP3A4. Si no se puede evitar la administración conjunta, la dosis de TRUQAP se debe reducir a 320 mg dos veces al día (equivalente a una dosis diaria total de 640 mg).

La dosis de TRUQAP se debe reducir a 320 mg dos veces al día (equivalente a una dosis diaria total de 640 mg) cuando se administra conjuntamente con inhibidores moderados de CYP3A4.

Tras la interrupción del inhibidor potente o moderado de CYP3A4, se debe reiniciar la dosis de TRUQAP (después de 3 a 5 semividas del inhibidor) que se tomaba antes de iniciar el inhibidor potente o moderado de CYP3A4.

Ver sección 4.5 para más información.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada
No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2). Hay datos limitados en pacientes de ≥ 75 años.

Insuficiencia renal
No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se recomienda TRUQAP en pacientes con insuficiencia renal grave, ya que no se han estudiado la seguridad y la farmacocinética en estos pacientes (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática
No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Se dispone de datos limitados para pacientes con insuficiencia hepática moderada; TRUQAP se debe administrar a pacientes con insuficiencia hepática moderada sólo si el beneficio supera el riesgo y estos pacientes se deben monitorizar estrechamente para detectar signos de toxicidad. No se recomienda TRUQAP en pacientes con insuficiencia hepática grave, ya que no se han estudiado la seguridad y la farmacocinética en estos pacientes (ver sección 5.2).

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de TRUQAP en niños de 0 a 18 años. No hay datos disponibles.

Forma de administración
TRUQAP es para administración por vía oral. Los comprimidos se pueden tomar con o sin alimentos (ver sección 5.2). Se deben tragar enteros con agua y no masticarlos, triturarlos, disolverlos ni dividirlos. Ningún comprimido se debe ingerir si está roto, agrietado o no intacto en cualquier forma porque estos métodos no se han estudiado en ensayos clínicos.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hiperglucemia

No se ha estudiado la seguridad ni la eficacia de TRUQAP en pacientes con diabetes tipo 1 preexistente o diabetes tipo 2 que requieren insulina y/o en pacientes con HbA1C > 8,0% (63,9 mmol/mol), ya que estos pacientes fueron excluidos del estudio clínico de fase III. Este estudio incluyó a 21 (5,9%) pacientes en el grupo de TRUQAP más fulvestrant con HbA1C ≥ 6,5%. La hiperglucemia se notificó con mayor frecuencia en pacientes con una HbA1C inicial ≥ 6,5% (28,6% de los pacientes) que en aquellos con una HbA1C inicial <6,5% (15,4%). En pacientes tratados con TRUQAP se produjo hiperglucemia grave asociada a cetoacidosis diabética (DKA) y con resultados mortales (ver sección 4.8). La DKA puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento con TRUQAP. En algunos casos notificados, la DKA se desarrolló en menos de 10 días. Los pacientes con antecedentes de diabetes mellitus pueden requerir un tratamiento antidiabético intensificado y deben

ser monitorizados estrechamente. Se recomienda que los pacientes con diabetes consulten con un endocrino o un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de la hiperglucemia.

Antes de iniciar el tratamiento con TRUQAP, se debe informar a los pacientes sobre el potencial de TRUQAP para provocar hiperglucemia (ver sección 4.8) y solicitar que contacten de forma inmediata con su profesional sanitario si presentan síntomas de hiperglucemia (p. ej., sed excesiva, orinar con más frecuencia de lo habitual o mayor cantidad de orina de lo habitual, o aumento del apetito con pérdida de peso). En el contexto de comorbilidades y tratamientos adicionales (p. ej., deshidratación, desnutrición, quimioterapia/esteroides concurrentes, sepsis), el riesgo de que la hiperglucemia progrese a cetoacidosis diabética puede ser mayor. La DKA se debe considerar como uno de los diagnósticos diferenciales en caso de síntomas no específicos adicionales, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, dificultad para respirar, aliento con olor afrutado, confusión, fatiga inusual o somnolencia. En pacientes en los que se sospecha DKA, el tratamiento con TRUQAP se debe interrumpir inmediatamente. Si se confirma la DKA, se debe suspender permanentemente la administración de TRUQAP.

Se deben realizar pruebas a los pacientes para determinar los niveles de glucosa en sangre en ayunas (GA) y HbA1C antes del inicio del tratamiento con TRUQAP y de acuerdo con los intervalos especificados en la Tabla 7. Según la gravedad de la hiperglucemia, la administración de TRUQAP se puede interrumpir, reducir o suspender permanentemente (ver sección 4.2, Tabla 3).

Se recomienda un control más frecuente de la glucemia en pacientes que desarrollen hiperglucemia durante el tratamiento, en aquellos con factores de riesgo basales de DKA (incluidos, entre otros, diabetes mellitus, prediabetes, aquellos que reciben esteroides orales de forma regular) y en aquellos que desarrollen factores de riesgo de DKA durante el tratamiento (p. ej., infección, sepsis, aumento de la HbA1c) (ver Tabla 7). Además de la GA, se recomienda el control de las cetonas (preferiblemente en sangre) y otros parámetros metabólicos (según esté indicado) cuando un paciente presente hiperglucemia.

Además del tratamiento recomendado de la hiperglucemia descrito en la sección 4.2 Tabla 3, se recomienda asesorar sobre cambios en el estilo de vida a los pacientes con factores de riesgo al comienzo y a aquellos que desarrollen hiperglucemia durante el tratamiento con TRUQAP.

Tabla 7 Calendario de monitorización de los niveles de glucosa en ayunas y HbA1c en pacientes tratados con TRUQAP

	Calendario recomendado de monitorización de los niveles de glucosa en ayunas y HbA1c en todos los pacientes tratados con TRUQAP	**Calendario recomendado de monitorización de los niveles de glucosa en ayunas y HbA1c en pacientes diabéticos y tratados con TRUQAP[1]**
Durante el cribado, antes de iniciar el tratamiento con TRUQAP	Monitorizar los niveles de glucosa en sangre en ayunas (GA), HbA1c, y optimizar el nivel de glucosa en sangre del paciente (ver Tabla 3).	
Después de iniciar el tratamiento con TRUQAP	Monitorizar la glucosa en ayunas en las semanas 1, 2, 4, 6 y 8 después del inicio del tratamiento y mensualmente a partir de entonces. Se recomienda realizar una prueba de GA antes de la dosis en el Día 3 o 4 de la semana de administración. La HbA1c se debe monitorizar cada 3 meses.	

	Monitorización/autoanálisis de la glucosa en ayunas con regularidad, con mayor frecuencia en las primeras 4 semanas y especialmente durante las 2 primeras semanas de tratamiento, de acuerdo con las instrucciones del profesional sanitario*.	Monitorización/autoanálisis de la glucosa en ayunas durante las 2 primeras semanas de tratamiento. Después, continuar monitorizando la glucosa en ayunas con la frecuencia necesaria para controlar la hiperglucemia de acuerdo con las instrucciones del profesional sanitario*. Se recomienda realizar una prueba adicional de HbA1c en la semana 4 en caso de diabetes, prediabetes o hiperglucemia al inicio del estudio.
Si se desarrolla hiperglucemia después de iniciar el tratamiento con TRUQAP	Monitorización de la glucosa en ayunas según esté indicado clínicamente (al menos dos veces por semana, es decir, en días con y sin tratamiento con capivasertib) hasta que la GA disminuya a los niveles iniciales[2]. Se debe considerar la consulta con un médico con experiencia en el tratamiento de la hiperglucemia. Según la gravedad de la hiperglucemia, la dosis de TRUQAP se puede interrumpir, reducir o suspender permanentemente (ver sección 4.2, Tabla 3).	
	Durante el tratamiento con medicamentos antidiabéticos, se debe controlar la GA al menos una vez por semana durante 2 meses, seguido de una vez cada 2 semanas o según esté clínicamente indicado.[2]	

*Toda la monitorización de la glucosa se debe realizar a criterio del médico según esté clínicamente indicado.

[1] Se requieren pruebas de GA más frecuentes en pacientes con historial de diabetes mellitus, en pacientes sin antecedentes de diabetes mellitus y que muestren GA de >LSN 160 mg/dl (>LSN 8,9 mmol/l) durante el tratamiento, en pacientes con uso concomitante de corticosteroides, o en aquellos con infecciones intercurrentes, u otras condiciones que pueden requerir un control intensificado de la glucemia para prevenir el empeoramiento del metabolismo alterado de la glucosa y posibles complicaciones como cetoacidosis diabética.

[2] Se recomienda realizar una prueba de GA antes de la dosis en el Día 3 o 4 de la semana de administración.

Diarrea

Se ha notificado diarrea en la mayoría de los pacientes tratados con TRUQAP (ver sección 4.8). Las consecuencias clínicas de la diarrea pueden incluir deshidratación, hipopotasemia y lesión renal aguda que han sido todos, junto con las arritmias cardíacas (con hipopotasemia como factor de riesgo), notificados durante el tratamiento con TRUQAP. Según la gravedad de la diarrea, la dosis de TRUQAP se puede interrumpir, reducir o suspender permanentemente (ver sección 4.2, Tabla 4). Aconseje a los pacientes que comiencen el tratamiento antidiarreico ante el primer signo de diarrea y aumenten los líquidos orales si presentan síntomas de diarrea mientras toman TRUQAP. Se requiere el mantenimiento de la normovolemia y el equilibrio electrolítico en pacientes con diarrea para evitar complicaciones relacionadas con la hipovolemia y los niveles bajos de electrolitos.

Erupción cutánea y otras reacciones cutáneas al medicamento

Se notificaron reacciones cutáneas al medicamento, incluyendo eritema multiforme y dermatitis exfoliativa generalizada, en pacientes que recibieron TRUQAP (ver sección 4.8). Se debe controlar a los pacientes para detectar signos y síntomas de erupción o dermatitis y, según la gravedad de las reacciones cutáneas al medicamento, la dosis se puede interrumpir, reducir o suspender permanentemente (sección 4.2, Tabla 5). Se recomienda la consulta temprana con un dermatólogo para garantizar una mayor precisión diagnóstica y un manejo adecuado.

Pacientes excluidos del estudio

La eficacia y seguridad de este medicamento no se han estudiado en pacientes con enfermedad visceral sintomática. Los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca clínicamente significativa, incluido QTcF > 470 ms, cualquier factor que aumentara el riesgo de prolongación del QTc o riesgo de eventos arrítmicos o riesgo de deterioro de la función cardíaca, o pacientes con diabetes tipo 1 o diabetes tipo 2 preexistente que requiriesen insulina y pacientes con HbA1C > 8,0% (63,9 mmol/mol) se excluyeron del estudio CAPItello-291. Esto se debe considerar si se prescribe TRUQAP en estos pacientes.

Otros medicamentos

La administración conjunta de inhibidores potentes o moderados de CYP3A4 con TRUQAP puede provocar una mayor exposición a capivasertib y, en consecuencia, un mayor riesgo de toxicidad. Consultar la sección 4.2 respecto a las modificaciones de dosis de TRUQAP cuando se administra conjuntamente con inhibidores de CYP3A4.

Por el contrario, la administración conjunta de inductores potentes y moderados de CYP3A4 puede provocar una disminución de la exposición a capivasertib. Se debe evitar la administración conjunta de inductores potentes y moderados de CYP3A4 y TRUQAP.

Contenido en sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Capivasertib se metaboliza principalmente por las enzimas CYP3A4 y UGT2B7. *In vivo*, capivasertib es un inhibidor débil de CYP3A tiempo-dependiente.

Medicamentos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de capivasertib

Inhibidores potentes de CYP3A4
La administración conjunta de TRUQAP con inhibidores potentes de CYP3A4 aumenta la concentración de capivasertib, lo que puede aumentar el riesgo de toxicidad con TRUQAP. Se debe evitar la administración conjunta con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ej., boceprevir, ceritinib, claritromicina, cobicistat, conivaptan, ensitrelvir, idelalisib, indinavir, itraconazol, josamicina, ketoconazol, lonafarnib, mibefradil, mifepristona, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ribociclib, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, troleandomicina, tucatinib, voriconazol, pomelo o zumo de pomelo). Si no se puede evitar la administración conjunta, se debe reducir la dosis de TRUQAP (ver sección 4.2). La administración conjunta de dosis múltiples de 200 mg del inhibidor potente de CYP3A4, itraconazol, aumentó la exposición total a capivasertib (AUC_{inf}) y la concentración máxima (C_{max}) en un 95% y un 70%, respectivamente, en comparación con capivasertib administrado solo.

Inhibidores moderados de CYP3A4
La administración conjunta de TRUQAP con inhibidores moderados de CYP3A4 aumenta la concentración de capivasertib, lo que puede aumentar el riesgo de toxicidad de TRUQAP. Se debe reducir la dosis de TRUQAP cuando se administre conjuntamente con un inhibidor moderado de CYP3A4 (p. ej., aprepitant, ciprofloxacino, ciclosporina, diltiazem, eritromicina, fluconazol, fluvoxamina, tofisopam, verapamilo) (ver sección 4.2).

Medicamentos que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de capivasertib

Inductores potentes de CYP3A4

Se debe evitar la administración conjunta de TRUQAP con inductores potentes de CYP3A4 (p. ej., carbamazepina, fenitoína, rifampicina, hierba de San Juan). La administración conjunta de capivasertib con enzalutamida, un inductor potente de CYP3A4, disminuyó el AUC de capivasertib aproximadamente de un 40% a un 50%.

Inductores moderados de CYP3A4
La administración conjunta de capivasertib con un inductor moderado de CYP3A4 tiene el potencial para disminuir la concentración de capivasertib. Esto puede reducir la eficacia de TRUQAP. Se debe evitar la administración conjunta de inductores moderados de CYP3A4 (p. ej., bosentan, cenobamato, dabrafenib, elagolix, etravirina, lersivirina, lesinurad, lopinavir, lorlatinib, metamizol, mitapivat, modafinilo, nafcilina, pexidartinib, fenobarbital, rifabutina, semagacestat, sotorasib, talviralina, telotristat etilo, tioridazina).

Medicamentos cuyas concentraciones plasmáticas pueden verse alteradas por capivasertib

Sustratos de CYP3A
La concentración de medicamentos que se eliminan principalmente a través del metabolismo CYP3A puede aumentar cuando se administran conjuntamente con TRUQAP, lo que puede provocar un aumento de la toxicidad, dependiendo de su ventana terapéutica. Capivasertib aumentó el AUC de midazolam entre un 15% y un 77% y, por tanto, es un inhibidor débil de CYP3A (ver sección 5.2). Es posible que sea necesario ajustar la dosis de medicamentos que se eliminan principalmente a través del metabolismo CYP3A y tienen una ventana terapéutica estrecha (por ejemplo, carbamazepina, ciclosporina, fentanilo, pimozida, simvastatina, tacrólimus). Se debe consultar la ficha técnica de los otros medicamentos para conocer las recomendaciones sobre la administración conjunta con inhibidores débiles de CYP3A4.

Sustratos de CYP2D6 con un índice terapéutico estrecho
Las evaluaciones *in vitro* indicaron que capivasertib tiene potencial para inhibir las actividades de las enzimas CYP2D6. Capivasertib se debe utilizar con precaución en combinación con sustratos sensibles de las enzimas CYP2D6 que presentan un índice terapéutico estrecho ya que capivasertib puede aumentar la exposición sistémica de estos sustratos.

Sustratos de CYP2B6 con un índice terapéutico estrecho
Las evaluaciones *in vitro* indicaron que capivasertib tiene potencial para inducir las actividades de las enzimas CYP2B6. Capivasertib se debe utilizar con precaución en combinación con sustratos sensibles de las enzimas CYP2B6 que presentan un índice terapéutico estrecho (por ej., bupropión) ya que capivasertib puede disminuir la exposición sistémica de estos sustratos.

Sustratos de UGT1A1 con un índice terapéutico estrecho.
Las evaluaciones *in vitro* indicaron que capivasertib tiene potencial para inhibir las actividades de las enzimas UGT1A1. Capivasertib se debe utilizar con precaución en combinación con sustratos sensibles de las enzimas UGT1A1 que presentan un índice terapéutico estrecho (por ej., irinotecán) porque capivasertib puede aumentar la exposición sistémica de estos sustratos.

Interacciones con transportadores hepáticos (BCRP, OATP1B1, OATP1B3)
La exposición a medicamentos que son sensibles a la inhibición de BCRP, OATP1B1 y/o OATP1B3 si son metabolizados por CYP3A4, puede aumentar mediante la administración conjunta con TRUQAP. Esto puede conducir a una mayor toxicidad. Dependiendo de su ventana terapéutica, puede ser necesario un ajuste de dosis para medicamentos que son sensibles a la inhibición de BCRP, OATP1B1 y/o OATP1B3 si se metabolizan por CYP3A4 (p. ej., simvastatina). Se debe consultar la ficha técnica de los demás medicamentos para conocer las recomendaciones relativas a la administración conjunta con inhibidores de CYP3A4, BCRP, OATP1B1 y OATP1B3.

Interacciones con transportadores renales (MATE1, MATE2K, OCT2)
La exposición a medicamentos que son sensibles a la inhibición de MATE1, MATE2K y/o OCT2 puede aumentar mediante la administración conjunta con TRUQAP. Esto puede conducir a una mayor toxicidad. Dependiendo de su ventana terapéutica, puede ser necesario ajustar la dosis de

medicamentos que sean sensibles a la inhibición de MATE1, MATE2K y OCT2 (p. ej., dofetilida, procainamida). Se debe consultar la ficha técnica de los demás medicamentos para conocer las recomendaciones relativas a la administración conjunta con inhibidores de MATE1, MATE2K y/o OCT2. Se pueden observar aumentos transitorios de creatinina sérica durante el tratamiento con TRUQAP debido a la inhibición de OCT2, MATE1 y MATE2K por capivasertib.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que eviten quedarse embarazadas mientras reciben TRUQAP. Se debe realizar una prueba de embarazo a las mujeres en edad fértil antes de iniciar el tratamiento y verificar que sea negativa. Se debe considerar volver a realizar la prueba durante el tratamiento.

Se debe recomendar a los pacientes que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el uso de TRUQAP y durante los siguientes períodos después de finalizar el tratamiento con TRUQAP: al menos 4 semanas para mujeres y 16 semanas para hombres.

Embarazo

No existen datos sobre el uso de TRUQAP en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Por lo tanto, no se recomienda TRUQAP durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen anticonceptivos.

Lactancia

Se desconoce si capivasertib o sus metabolitos se excretan en la leche materna. La exposición a capivasertib se confirmó en crías de rata lactantes, lo que puede indicar la excreción de capivasertib en la leche. No se puede excluir riesgo para el lactante (ver sección 5.3). Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con TRUQAP.

Fertilidad

No existen datos clínicos sobre fertilidad. En estudios con animales, no se observaron efectos adversos sobre los órganos reproductores femeninos, pero no se estudió el efecto sobre la fertilidad femenina en ratas. Capivasertib ha provocado toxicidad testicular y puede alterar la fertilidad en machos de potencial reproductivo (ver sección 5.3).

Por favor, consulte la sección 4.6 de la ficha técnica de fulvestrant.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de TRUQAP sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña, ya que se han notificado fatiga, mareos y síncope durante el tratamiento con capivasertib (ver sección 4.8)..

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El resumen del perfil de seguridad de TRUQAP se basa en datos de 355 pacientes que recibieron TRUQAP más fulvestrant en el estudio de fase III (CAPItello-291). La mediana de duración de la exposición a capivasertib en CAPItello-291 fue de 5,42 meses, con un 27% de pacientes expuestos ≥ 12 meses.

Las reacciones adversas más comunes, fueron diarrea (72,4%), erupción cutánea (40,3%), náuseas (34,6%), fatiga (32,1%), vómitos (20,6%), estomatitis (17,2 %), hiperglucemia (16,9%), cefalea (16,9%) y disminución del apetito (16,6%).

Las reacciones adversas de grado 3 o 4 más comunes fueron erupción cutánea (12,4%), diarrea (9,3%), hiperglucemia (2,3%), hipopotasemia (2,3%), anemia (2,0%) y estomatitis (2,0%).

Se observaron reacciones adversas graves en el 6,8% de los pacientes que recibieron TRUQAP más fulvestrant. Las reacciones adversas graves más comunes notificadas en pacientes que recibieron TRUQAP más fulvestrant incluyeron erupción cutánea (2,3%), diarrea (1,7%) y vómitos (1,1%).

Se notificaron reducciones de dosis debido a reacciones adversas en el 17,7% de los pacientes. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a una reducción de la dosis de TRUQAP fueron diarrea (7,9%) y erupción cutánea (4,5%).

La interrupción del tratamiento debido a reacciones adversas se produjo en el 9,6% de los pacientes. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la interrupción del tratamiento fueron erupción cutánea (4,5%), diarrea (2%) y vómitos (2%).

Tabla de reacciones adversas

La Tabla 8 muestra las reacciones adversas basadas en los datos agrupados de pacientes tratados con TRUQAP más fulvestrant en los estudios clínicos a la dosis recomendada.

Las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) están organizadas según la clasificación por órganos y sistemas (SOC) de MedDRA. Dentro de cada SOC, los términos preferentes se ordenan por frecuencia decreciente y por gravedad decreciente. Las frecuencias de aparición de reacciones adversas se definen como: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1 000 a <1/100); raros (≥1/10 000 a <1/1 000); muy raro (<1/10 000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 8 Reacciones adversas observadas en pacientes tratados con TRUQAP

SOC de MedDRA	Término MedDRA	Cualquier grado (%)
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto urinario[1]	Muy frecuente
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Anemia	Muy frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad[2]	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperglucemia[2]	Muy frecuente
	Apetito disminuido	Muy frecuente
	Hipopotasemia	Frecuente
	Cetoacidosis diabética[3]	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuente
	Disgeusia	Frecuente

SOC de MedDRA	Término MedDRA	Cualquier grado (%)
	Mareo	Frecuente
	Síncope	Frecuente
Trastornos renales y urinarios	Lesión renal aguda	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Boca seca	Frecuente
	Dolor abdominal	Frecuente
	Diarrea[2]	Muy frecuente
	Náuseas	Muy frecuente
	Vómitos	Muy frecuente
	Estomatitis[4]	Muy frecuente
	Dispepsia	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción[5]	Muy frecuente
	Prurito	Muy frecuente
	Piel seca	Frecuente
	Eritema multiforme	Frecuente
	Erupción medicamentosa	Poco frecuente
	Dermatitis	Poco frecuente
	Dermatitis exfoliativa generalizada	Poco frecuente
	Erupción cutánea tóxica	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga[6]	Muy frecuente
	Inflamación de la mucosa	Frecuente
	Pirexia	Frecuente
Exploraciones complementarias	Creatinina en sangre elevada	Frecuente

SOC de MedDRA	Término MedDRA	Cualquier grado (%)
	Hemoglobina glucosilada elevada	Frecuente

[1] Infección del tracto urinario incluye infección del tracto urinario y cistitis.
[2] Incluye otros términos relacionados.
[3] La cetoacidosis diabética incluye la cetoacidosis.
[4] Estomatitis incluye estomatitis, úlcera aftosa y ulceración de boca.
[5] Erupción incluye eritema, erupción, erupción eritematosa, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular y erupción prurítica.
[6] Fatiga incluye fatiga y astenia.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hiperglucemia
Se produjo hiperglucemia de cualquier grado en 60 (16,9%) pacientes y de grado 3 o 4 en 8 (2,3%) pacientes que recibieron TRUQAP. La mediana del tiempo hasta la primera aparición de hiperglucemia fue de 15 días (rango: 1 a 367). En el estudio, fue necesaria una reducción de dosis en 2 (0,60%) pacientes y 1 (0,30%) paciente interrumpió el tratamiento debido a hiperglucemia. De los 60 pacientes con hiperglucemia, 28 (46,7%) pacientes fueron tratados con medicación antihiperglucemiante (incluida insulina en el 16,7%). Ver sección 4.4.

Diarrea
Se produjo diarrea en 257 (72,4%) pacientes que recibieron TRUQAP. Se produjo diarrea de grado 3 y/o 4 en 33 (9,3%) pacientes. La mediana del tiempo transcurrido hasta la primera aparición fue de 8 días (rango de 1 a 519). Fue necesaria una reducción de la dosis en 28 (7,9%) pacientes y 7 (2,0%) pacientes interrumpieron el tratamiento con TRUQAP debido a la diarrea. En los 257 pacientes con diarrea, se requirió medicación antidiarreica en el 59% (151/257) de los pacientes para controlar los síntomas de la diarrea.

Erupción
Se notificó erupción (que incluye eritema, erupción cutánea, erupción eritematosa, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular y erupción prurítica) en 143 (40,3%) pacientes. La mediana del tiempo hasta la primera aparición de erupción fue de 12 días (rango 1-226). El grado 3 y/o 4 se produjo en 44 (12,4%) de los pacientes que recibieron capivasertib. El eritema multiforme ocurrió en 6 (1,7%) pacientes y el grado más alto fue el grado 3 en 3 (0,8%) de los pacientes. La dermatitis exfoliativa generalizada ocurrió en 2 (0,6%) pacientes, estos eventos fueron de grado 3 de gravedad. Se requirió una reducción de la dosis en 16 (4,5%) pacientes y 16 (4,5%) pacientes interrumpieron el tratamiento con TRUQAP debido a una erupción.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

Actualmente no existe ningún tratamiento específico en caso de una sobredosis con TRUQAP. Dosis mayores a la dosis indicada de capivasertib pueden aumentar el riesgo de reacciones adversas por capivasertib, incluyendo diarrea. Los médicos deben seguir las medidas generales de apoyo y los pacientes deben ser tratados sintomáticamente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, otros agentes antineoplásicos, código ATC: L01EX27.

Mecanismo de acción

Capivasertib es un inhibidor potente y selectivo de la actividad quinasa de las 3 isoformas de la serina/treonina quinasa AKT (AKT1, AKT2 y AKT3). AKT es un nodo fundamental en la cascada de señalización de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) que regula múltiples procesos celulares, incluida la supervivencia celular, la proliferación, el ciclo celular, el metabolismo, la transcripción de genes y la migración celular. La activación de AKT en tumores es el resultado de la activación previa de otras vías de señalización, mutaciones de *AKT1*, pérdida de la función fosfatasa y tensina homóloga (PTEN) y mutaciones en la subunidad catalítica de PI3K (*PIK3CA*).

Capivasertib reduce el crecimiento de líneas celulares derivadas de tumores sólidos y enfermedades hematológicas, incluyendo líneas celulares de cáncer de mama con y sin mutaciones *PIK3CA* o *AKT1*, o alteraciones de PTEN.

El tratamiento con capivasertib y fulvestrant demostró una respuesta antitumoral en una variedad de modelos PDX de cáncer de mama humano ER+ representativos de diferentes subconjuntos de cáncer de mama. Esto incluyó modelos con y sin mutaciones o alteraciones detectables en *PIK3CA*, *PTEN* o *AKT1*.

Electrofisiología cardíaca
Según un análisis de exposición-respuesta de datos de 180 pacientes con neoplasias malignas sólidas avanzadas que recibieron dosis de capivasertib de 80 a 800 mg, la prolongación prevista del QTcF fue de 3,87 ms en la $C_{máx}$ media en estado estacionario después de 400 mg dos veces al día.

Eficacia clínica

CAPItello-291 fue un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que reclutó a 708 pacientes, diseñado para estudiar la eficacia y seguridad de TRUQAP en combinación con fulvestrant en mujeres adultas, pre o posmenopáusicas y hombres adultos con cáncer de mama localmente avanzado (inoperable) o metastásico ER positivo y HER2 negativo (definido como IHC 0 o 1+, o IHC 2+/ISH-) de los cuales 289 pacientes presentaban tumores con una o más alteraciones de *PIK3CA/AKT1/PTEN* tras recurrencia o progresión durante o después de un tratamiento basado en inhibidores de la aromatasa (AI).

Los pacientes fueron excluidos si habían recibido más de 2 líneas de terapia endocrina para enfermedad localmente avanzada (inoperable) o metastásica, más de 1 línea de quimioterapia para enfermedad localmente avanzada (inoperable) o metastásica, tratamiento previo con inhibidores de AKT, PI3K, mTOR, fulvestrant y/u otros SERD, tenían anomalías clínicamente significativas del metabolismo de la glucosa (definidas como pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2 que requieren tratamiento con insulina y/o HbA1c > 8,0% (63,9 mmol/mol)), antecedentes de enfermedad cardíaca clínicamente significativa y enfermedad visceral sintomática o cualquier carga de enfermedad que haga que el paciente no sea elegible para la terapia endocrina.

Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir 400 mg de TRUQAP (N=355) o placebo (N=353) administrados dos veces al día durante 4 días, seguidos de 3 días sin tratamiento cada semana del ciclo de tratamiento de 28 días. Se administró fulvestrant 500 mg en los días 1 y 15 del ciclo 1, y luego en el día 1 de un ciclo de 28 días. Las mujeres pre o perimenopáusicas fueron tratadas con un agonista de la LHRH. La aleatorización se estratificó según la presencia de metástasis hepáticas, tratamiento previo con inhibidores de CDK4/6 y región geográfica. El tratamiento se administró hasta progresión de la enfermedad, muerte, retirada del consentimiento o toxicidad inaceptable. Se recogió una muestra del

tumor antes de la aleatorización para determinar el estado de alteración de *PIK3CA/AKT1/PTEN* retrospectivamente mediante pruebas centrales.

Las características demográficas y basales estuvieron bien equilibradas entre los brazos. De los 708 pacientes, la mediana de edad fue de 58 años (rango de 26 a 90 y el 30,7% eran mayores de 65 años); mujer (99%); blanco (57,5%), asiático (26,7%), negro (1,1%); Estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 (65,7%), 1 (34,2%), 21,8% eran pre- o perimenopáusicas. Todos los pacientes recibieron tratamiento previo con terapia endocrina (el 100% tratamiento basado en AI y el 44,1% recibió tamoxifeno). Se reportó que el 70,1% de los pacientes recibió un tratamiento previo con inhibidor de CDK4/6. Se reportó que el 18,2% de los pacientes recibió un tratamiento previo con quimioterapia para la enfermedad localmente avanzada (inoperable) o metastásica. Los datos demográficos de los pacientes del subgrupo con alteración de la vía *PIK3CA/AKT1/PTEN* fueron generalmente representativos de la población global del estudio.

Las variables primarias duales fueron la supervivencia libre de progresión (PFS) evaluada por el investigador en la población global y en el subgrupo con la vía *PIK3CA/AKT1/PTEN* alterada según los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST) v1.1.

En la fecha de corte de datos (DCO) del 15 de agosto de 2022, el estudio mostró una mejora estadísticamente significativa en la PFS para los pacientes que recibieron TRUQAP más fulvestrant en comparación con los pacientes que recibieron placebo más fulvestrant, tanto en la población global como en el subgrupo con la vía *PIK3CA/AKT1/PTEN* alterada (ver tabla 9). Un análisis exploratorio de la PFS en los 313 (44%) pacientes cuyos tumores no tenían alteraciones de *PIK3CA/AKT1/PTEN* mostró un HR de 0,79 (IC del 95%: 0,61, 1,02), lo que indica que la diferencia en la población global se atribuyó principalmente a los resultados observados en la población de pacientes cuyos tumores tienen alterada la vía *PIK3CA/AKT1/PTEN*. Los resultados de la PFS según la evaluación del investigador estuvieron respaldados por resultados consistentes de una evaluación de revisión central independiente y ciega (BICR). La ORR evaluada por el investigador en pacientes que recibieron TRUQAP más fulvestrant y placebo más fulvestrant fue de 22,9 % y 12,2 %, respectivamente, en la población global y de 28,8 % y 9,7 %, respectivamente, en el subgrupo con la vía alterada.

Un análisis intermedio preespecificado de OS (DCO 15 de abril de 2024, 59% de los pacientes habían muerto) mostró un HR de 0,88 (IC del 95%: 0,65, 1,19) en el subgrupo con la vía *PIK3CA/AKT1/PTEN* alterada.

Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 9 y en la Figura 1.

Tabla 9 Supervivencia libre de progresión, según la evaluación del investigador en el subgrupo con la vía *PIK3CA/AKT1/PTEN* alterada

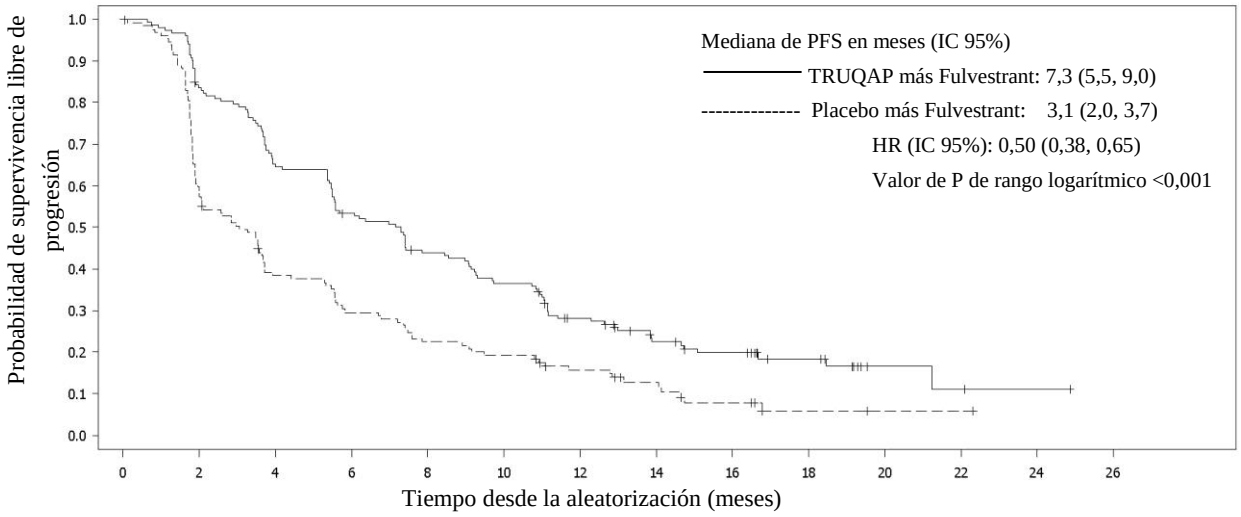
	***Subgrupo con la vía PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterada N = 289**	
	TRUQAP más fulvestrant N = 155	**Placebo más fulvestrant N = 134**
Número de acontecimientos de PFS – n (%)	121 (78,1)	115 (85,8)
Mediana de PFS (meses) (IC 95%)	7,3 (5,5, 9,0)	3,1 (2,0, 3,7)
Hazard ratio (IC 95%) [a]	0,50 (0,38, 0,65)	
Valor de p[b]	<0,001	

[a] Modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado. Un *hazard ratio* <1 favorece a capivasertib + fulvestrant. Para la población global, prueba de rango logarítmico y modelo de Cox estratificados por presencia de metástasis hepáticas (sí frente a no), uso previo de inhibidores de CDK4/6 (sí frente a no) y región geográfica (Región 1: Estados Unidos, Canadá, Europa Occidental, Australia e Israel, Región 2: América Latina, Europa del Este y Rusia frente a Región 3: Asia). Para la población alterada, prueba de rango

logarítmico y modelo de Cox estratificados según la presencia de metástasis hepáticas (sí frente a no) y el uso previo de inhibidores de CDK4/6 (sí frente a no).

[b] Prueba de rango logarítmico estratificada.

Figura 1 – Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión – CAPItello-291 (Evaluado por el investigador, subgrupo con la vía *PIK3CA/AKT1/PTEN* alterada)



Número de pacientes en riesgo

TRUQAP más Fulvestrant	155	127	99	80	65	54	38	26	21	12	3	2	1	0
Placebo más Fulvestrant	134	77	48	37	28	24	17	11	6	2	1	1	0	0

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con TRUQAP en todos los grupos de la población pediátrica en cáncer de mama (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de capivasertib se ha caracterizado en sujetos sanos y en pacientes con tumores sólidos. La exposición sistémica (AUC y C_{max}) aumentó proporcionalmente en el rango de dosis de 80 a 800 mg después de la administración de una dosis única en pacientes. Después de una administración de dosis múltiples de 80 a 600 mg dos veces al día, el AUC aumentó ligeramente más que en proporción a la dosis. Después de la dosificación intermitente de capivasertib 400 mg dos veces al día, 4 días de tratamiento seguido de 3 días de descanso, se prevé que las concentraciones de capivasertib en estado estacionario con un AUC de 8 069 hng/ml (37%) y la C_{max} de 1 371 ng/ml (30%), se alcancen el 3º y 4º día de administración de cada semana, a partir de la semana 2. Durante los días sin dosificación, las concentraciones plasmáticas son bajas (aproximadamente del 0,5% al 15% de la C_{max} en estado estacionario).

Absorción

Capivasertib se absorbe rápidamente observándose una concentración máxima (C_{max}) entre 1 y 2 horas aproximadamente en los pacientes. La biodisponibilidad absoluta media es del 29%.

Efecto de la comida

Cuando se administró capivasertib después de una comida rica en grasas y calorías (aproximadamente 1000 kcal), la proporción entre la administración con alimentos y en ayunas fue de 1,32 y 1,23, para el AUC y la C_{max}, respectivamente, en comparación con cuando se administró después de un ayuno

nocturno. Cuando capivasertib se administró después de una comida baja en grasas y calorías (aproximadamente 400 kcal), la exposición fue similar a la de después de una administración en ayunas con proporciones entre la administración con alimentos y en ayunas de 1,14 y 1,21, para AUC y C_{max}, respectivamente. La administración conjunta con alimentos no produjo cambios clínicamente relevantes en la exposición.

Distribución

El volumen medio de distribución fue de 2,6 l/Kg después de la administración intravenosa a sujetos sanos. Capivasertib no se une ampliamente a las proteínas plasmáticas (porcentaje libre 22%) y la proporción entre plasma y sangre es de 0,71.

Biotransformación

Capivasertib se metaboliza principalmente por las enzimas CYP3A4 y UGT2B7. El principal metabolito en el plasma humano era un éter glucurónido que representaba el 83% del material total relacionado con el fármaco. Se cuantificó un metabolito oxidativo menor en un 2% y capivasertib representó un 15% del material circulante total relacionado con el fármaco. No se han identificado metabolitos activos.

Eliminación

La vida media efectiva después de dosis múltiples en pacientes fue de 8,3 h. El aclaramiento plasmático total medio fue de 38 l/h después de una única administración intravenosa a sujetos sanos. El aclaramiento plasmático oral total medio fue de 60 l/h después de una administración oral única y disminuyó en un 8% después de dosis repetidas de 400 mg dos veces al día.

Después de una dosis oral única de 400 mg, la recuperación total media de la dosis radiactiva fue del 45% en la orina y del 50% en las heces. El aclaramiento renal fue del 21% del aclaramiento total. Capivasertib se elimina principalmente por metabolismo.

Poblaciones especiales

Efecto de la raza, edad, sexo y peso
Según el análisis farmacocinético de la población, el AUC y la C_{max} mostraron que la raza (incluidos los pacientes blancos y japoneses), el sexo o la edad no afectaron significativamente la exposición a capivasertib. Hubo una correlación estadísticamente significativa entre el aclaramiento oral aparente de capivasertib y el peso corporal. En comparación con un paciente con un peso corporal de 66 kg, se prevé que un paciente de 47 kg tendrá un AUC un 12% mayor. No hay fundamento para modificar la dosis en función del peso corporal, ya que el efecto previsto sobre la exposición a capivasertib fue pequeño.

Insuficiencia renal
Según los análisis farmacocinéticos poblacionales, el AUC y la C_{max} fueron un 1% más altos en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 60 a 89 ml/min), en comparación con los pacientes con función renal normal. El AUC y la C_{max} fueron un 16% más altos en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 59 ml/min), en comparación con los pacientes con función renal normal.

No hay datos sobre insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

Insuficiencia hepática
Según los análisis farmacocinéticos poblacionales, el AUC y la C_{max} fueron un 5% más altos en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina ≤ LSN y AST > LSN, o bilirrubina > 1 LSN a ≤ 1,5 LSN), en comparación con pacientes con función hepática normal (bilirrubina ≤ LSN y

AST ≤ LSN). El AUC fue del 17 % y la C_{max} fue un 13% mayor en pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina > 1,5 LSN a ≤ 3 LSN), en comparación con pacientes con función hepática normal. Hay datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática moderada y no hay datos en insuficiencia hepática grave.

Interacciones medicamentosas
La administración conjunta de una dosis única de 400 mg de capivasertib después de dosis repetidas de 20 mg de rabeprazol dos veces al día durante 3 días en sujetos sanos no produjo cambios clínicamente relevantes en la exposición a capivasertib.

Los estudios *in vitro* han demostrado que capivasertib se metaboliza principalmente por las enzimas CYP3A4 y UGT2B7. Los resultados de los estudios clínicos de interacción medicamentosa (DDI) que investigan la posible DDI basada en interacciones CYP3A4 (itraconazol y enzalutamida) se incluyen en la sección 4.5 anterior. No se han realizado estudios clínicos de DDI que investiguen posibles DDI basados en interacciones UGT2B7.

En los estudios *in vitro*, capivasertib inhibió las enzimas metabolizadoras CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 y UGT1A1 e indujo a CYP1A2, CYP2B6 y CYP3A4. También inhibió los transportadores de fármacos BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT3, OCT2, MATE1 y MATE2K *in vitro*. Los resultados del estudio clínico de DDI que investiga posibles DDI basadas en interacciones con CYP3A4 (midazolam) se incluyen en la sección 4.5 anterior. No se han realizado estudios clínicos de DDI que investiguen posibles DDI basados en interacciones con CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6, UGT1A1, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT3, OCT2, MATE1 y MATE2K.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad preclínica/a dosis repetidas

Los principales órganos o sistemas diana para la toxicidad fueron la señalización de la insulina (aumento de los niveles de glucosa e insulina en ratas y perros), los órganos reproductores masculinos (degeneración tubular en ratas y perros) y el sistema renal en ratas (poliuria, disminución del tamaño de células epiteliales tubulares, disminución del tamaño y peso del riñón). Los hallazgos presentes después de 1 mes de administración fueron en gran medida reversibles en 1 mes después de cesar la administración. Los hallazgos se produjeron en concentraciones plasmáticas inferiores o similares a las de humanos (aproximadamente 0,14 a 2 veces) con la dosis recomendada de 400 mg dos veces al día (basada en el AUC total). Se observaron efectos cardiovasculares (prolongación del intervalo QTc, aumento de la contractilidad cardíaca y disminución de la presión arterial) en perros a concentraciones plasmáticas de aproximadamente 1,4 a 2,7 veces la exposición clínica esperada en humanos a la dosis recomendada de 400 mg dos veces al día (basada en la $C_{máx}$ libre).

Mutagenicidad y carcinogenicidad

Capivasertib no mostró potencial mutagénico o genotóxico *in vitro*. Cuando se administró por vía oral a ratas, capivasertib indujo micronúcleos en la médula ósea mediante un modo de acción aneugénico.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con capivasertib.

Toxicidad reproductiva

Embriotoxicidad y toxicidad en el desarrollo fetal
En un estudio embriofetal en ratas, capivasertib provocó un aumento de las pérdidas posimplantación, un aumento de las muertes embrionarias tempranas, junto con una reducción del peso uterino y fetal grávido, y variaciones viscerales fetales menores. Estos efectos se observaron a un nivel de dosis de 150 mg/kg/día que provocó toxicidad materna, y donde las concentraciones plasmáticas fueron aproximadamente 0,8 veces la exposición en humanos a la dosis recomendada de 400 mg dos veces al día (basado en el AUC total). Cuando se administró capivasertib a ratas preñadas a 150 mg/kg/día

durante la gestación y durante la lactancia temprana, hubo una reducción en el peso de la camada y de las crías.

Se confirmó la exposición a capivasertib en cachorros lactantes, lo que puede indicar la posibilidad de excreción de capivasertib en la leche humana.

Fertilidad
Capivasertib ha provocado toxicidad testicular y puede afectar la fertilidad en hombres con potencial reproductivo. No se han estudiado los efectos sobre la fertilidad femenina en animales. En las hembras, los estudios de toxicidad a dosis repetidas han informado algunos cambios de peso del útero en ratas que se atribuyeron a cambios en el ciclo estral. El examen histopatológico realizado en estudios con ratas y perros no mostró ningún efecto relacionado con el tratamiento en los órganos reproductivos femeninos, lo que puede ser indicativo de un efecto adverso sobre la fertilidad femenina.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina (E460i)
Hidrógenofosfato de calcio
Croscarmelosa sódica (E468)
Estearato de magnesio (E470b)

Recubrimiento de la película

Hipromelosa
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol 3350
Polidextrosa
Copovidona
Triglicéridos de cadena media
Óxido de hierro negro (E172)
Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro amarillo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

4 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blister de aluminio/aluminio conteniendo 16 comprimidos recubiertos con película. Envase de 64 comprimidos (4 blisters).

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1820/001 comprimidos de 160 mg
EU1/24/1820/002 comprimidos de 200 mg

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 17 junio 2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu

ANEXO II

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Suecia

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TRUQAP 160 mg comprimidos recubiertos con película
capivasertib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 160 mg de capivasertib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película

64 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

Anotar el día de inicio aquí:

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

truqap 160 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TRUQAP 200 mg comprimidos recubiertos con película
capivasertib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 200 mg de capivasertib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película

64 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

Anotar el día de inicio aquí:

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

truqap 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLISTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TRUQAP 160 mg comprimidos
capivasertib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Día 1
Día 2
Día 3
Día 4

Símbolos de sol/luna

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLISTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TRUQAP 200 mg comprimidos
capivasertib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Día 1
Día 2
Día 3
Día 4

Símbolos de sol/luna

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

TRUQAP 160 mg comprimidos recubiertos con película
TRUQAP 200 mg comprimidos recubiertos con película
capivasertib

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es TRUQAP y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar TRUQAP
3. Cómo tomar TRUQAP
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de TRUQAP
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es TRUQAP y para qué se utiliza

Qué es TRUQAP

TRUQAP es un medicamento que se utiliza para tratar el cáncer. Contiene el principio activo capivasertib. Capivasertib pertenece a un grupo de medicamentos denominados inhibidores de AKT.

Para qué se utiliza TRUQAP

TRUQAP se utiliza en combinación con fulvestrant (otro medicamento anticancerígeno) para tratar pacientes adultos que tengan cáncer de mama con receptor de estrógeno (ER) positivo y HER2 negativo que esté avanzado o que se haya extendido a otras partes del cuerpo con uno o más genes "*PIK3CA", "AKT1", o "PTEN"* anormales y cuyo cáncer no esté respondiendo a otros medicamentos que bloquean la acción de las hormonas (terapia hormonal). Las mujeres que no han llegado a la menopausia también serán tratadas con un medicamento llamado agonista de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH). En los hombres, su médico decidirá si debe recibir tratamiento con un agonista de LHRH.

Su médico analizará su cáncer para ver si tiene al menos un gen *"PIK3CA", "AKT1" o "PTEN"* anormal para asegurarse de que TRUQAP sea adecuado para usted.

Cómo funciona TRUQAP

TRUQAP funciona bloqueando los efectos de unas proteínas denominadas quinasas AKT. Estas proteínas ayudan a las células cancerígenas a crecer y multiplicarse. Al bloquear su acción, TRUQAP puede reducir el crecimiento de las células cancerígenas.

Si tiene cualquier pregunta sobre cómo funciona TRUQAP o por qué se le ha prescrito este medicamento, consulte a su médico.

Qué otro medicamento se le administrará con TRUQAP

Cuando tome este medicamento, también se le administrará otro medicamento llamado fulvestrant.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar TRUQAP

No tome TRUQAP si:
Es alérgico al capivasertib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su profesional sanitario antes de empezar a tomar TRUQAP si:

- Tiene o ha tenido diabetes o niveles elevados de azúcar en sangre (hiperglucemia) o signos de niveles elevados de azúcar en sangre incluyendo tener mucha sed, tener la boca seca, necesidad de orinar más veces de lo habitual, orinar más cantidad de lo habitual, tener un aumento del con pérdida de peso.
- Tiene alguna infección actualmente.
- Tiene diarrea o heces blandas.
- Tiene una erupción u otras alteraciones de la piel.
- Tiene problemas de riñón o niveles altos de creatinina o ácido úrico en la sangre (observado en analíticas de sangre).
- Tiene problemas de hígado.

Pida a su médico que le proporcione el prospecto de fulvestrant ya que este contiene información importante sobre el medicamento.

Durante el tratamiento con TRUQAP, consulte a su médico de forma inmediata si experimenta los siguientes efectos adversos. Su médico puede necesitar tratar estos síntomas, interrumpir temporalmente su tratamiento, reducir su dosis o suspender de forma permanente su tratamiento con TRUQAP:
<u>Niveles elevados de azúcar en sangre (hiperglucemia)</u>

- Su médico le realizará un control de sus niveles de azúcar en sangre antes de que comience el tratamiento con TRUQAP, pero también regularmente durante su tratamiento con TRUQAP y de forma más frecuente en las primeras ocho semanas de tratamiento. Se debe monitorizar sus niveles de azúcar los días 3 o 4 de la semana de administración, antes de tomar TRUQAP. En función de los resultados, su médico tomará las acciones necesarias, tales como prescribirle un medicamento para disminuir los niveles de azúcar en sangre o consultando a un endocrino. Sus niveles de azúcar en sangre y su medicación necesitarán ser monitorizados más frecuentemente si tiene diabetes.
- Su médico le dirá exactamente cuándo y dónde realizar las analíticas de sangre. El tratamiento con TRUQAP solo puede iniciarse si los controles muestran que tiene los niveles correctos de azúcar en sangre. Esto es debido a que TRUQAP puede aumentar el azúcar en su sangre (hiperglucemia), lo que puede ser grave y provocar complicaciones con un resultado mortal.
- Los signos de niveles elevados de azúcar en sangre incluyen tener mucha sed, tener la boca seca, necesidad de orinar más veces de lo habitual, orinar más cantidad de lo habitual, tener un aumento del apetito con pérdida de peso. Síntomas adicionales tales como náuseas, vómitos, dolor de abdomen, dificultad para respirar, olor afrutado del aliento, confusión, fatiga inusual o sueño, pueden ser señales de una complicación aguda del aumento de azúcar en sangre.

Cualquier signo de diarrea

- Su médico o farmacéutico le aconsejarán que beba más líquidos o tome medicamentos para tratar la diarrea.
- Los signos de diarrea son heces blandas o acuosas.

Erupción y otras reacciones cutáneas al medicamento

- Los signos de erupción y otras reacciones cutáneas al medicamento incluyen erupción, enrojecimiento de la piel, ampollas en los labios, ojos o boca, descamación de la piel, piel seca, inflamación de la piel, descamación y/o escamación de la superficie de la piel.

Niños y adolescentes
No se recomienda el uso de TRUQAP en niños o adolescentes menores de 18 años de edad. La seguridad de TRUQAP y su eficacia no se ha estudiado en este grupo de edad.

Otros medicamentos y TRUQAP
Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento incluyendo medicamentos que no necesiten receta. Algunos medicamentos utilizados para tratar infecciones pueden aumentar el riesgo de efectos adversos de TRUQAP y su médico puede necesitar reducir la dosis de TRUQAP. Ver ejemplos a continuación:

- Ciertos antibióticos (por ej. claritromicina, telitromicina).
- Ciertos antifúngicos (por ej. ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol).
- Ciertos antivirales (por ej. boceprevir, nelfinavir, ritonavir, telaprevir).

Algunos medicamentos pueden reducir la efectividad de TRUQAP, por ejemplo, carbamazepina, fenitoína, hierba de San Juan (una hierba medicinal) y rifampicina.

TRUQAP puede incrementar también el riesgo de efectos adversos o alterar la eficacia de ciertos medicamentos tales como bupropion, carbamazepina, ciclosporina, fentanilo, irinotecán, simvastatina. El médico puede necesitar ajustar la dosis de esos medicamentos.

Los medicamentos listados aquí pueden no ser los únicos que pueden interaccionar con TRUQAP. Pregunte a su médico o farmacéutico si no está seguro de si su medicamento es uno de los medicamentos incluidos arriba.

Embarazo y fertilidad
No tome TRUQAP si está embarazada o tiene intención de quedarse embarazada. TRUQAP puede dañar al feto.
Si es una mujer que podría quedar embarazada, su médico le pedirá que proporcione una prueba de embarazo negativa antes de iniciar el tratamiento y le recomendará que realice una prueba de embarazo durante el tratamiento.

Anticoncepción en hombres y mujeres
Si es mujer, debe evitar quedarse embarazada mientras toma TRUQAP. Hable con su médico sobre métodos anticonceptivos si existe alguna posibilidad de que pueda quedarse embarazada. Si puede quedarse embarazada, debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con TRUQAP y durante 4 semanas después de la última dosis. Si se queda embarazada durante el tratamiento, informe a su médico de inmediato. Su médico le podrá aconsejar sobre los métodos apropiados de anticoncepción.

Si es hombre, debe usar condón cuando tenga relaciones sexuales con una pareja femenina que esté embarazada o pueda quedarse embarazada mientras esté tomando TRUQAP y durante 16 semanas después de la última dosis. Su pareja femenina también debe utilizar un método anticonceptivo adecuado. Debe informar a su médico si su pareja femenina queda embarazada.

Lactancia
Antes de tomar TRUQAP, informe a su médico si está en periodo de lactancia. Por la seguridad de su bebé, no debe amamantar durante el tratamiento con TRUQAP.

Conducción y uso de máquinas
TRUQAP puede afectar su capacidad para conducir y usar máquinas. Si se siente cansado mientras toma TRUQAP, debe tener especial precaución cuando conduzca o use herramientas o máquinas.

TRUQAP contiene sodio
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, esto es, esencialmente "exento de sodio".

3. Cómo tomar TRUQAP

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

- La dosis inicial habitual es 400 mg (dos comprimidos de 200 mg) tomados dos veces al día (un total de 4 comprimidos cada día) durante cuatro días seguidos de tres días sin administración. Ver la Tabla 1.
- Trague los comprimidos enteros con agua y tómelos con un intervalo de 12 horas (2 por la mañana y 2 por la tarde) aproximadamente a la misma hora los días de administración.
- No mastique, triture o divida los comprimidos antes de tragarlos. No trague ningún comprimido que esté roto, agrietado o dañado de cualquier manera ya que puede no estar tomando la dosis completa.
- Puede tomar los comprimidos con o sin alimentos.

Tabla 1 Calendario de dosificación de TRUQAP

Día	**1**	**2**	**3**	**4**	**5***	**6***	**7***
Mañana	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg			
Tarde	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg			

* No se toma los días 5, 6 y 7.

Anote el día que tome su primera dosis en el cartonaje.
Mientras tome TRUQAP, también recibirá otro medicamento denominado fulvestrant. Su médico determinará la dosis y el horario de fulvestrant.

Si vomita, no tome una dosis adicional. Tome la próxima dosis de TRUQAP a su hora habitual.
Evite el pomelo y el zumo de pomelo mientras esté tomando TRUQAP, ya que puede aumentar los efectos adversos de TRUQAP.

Dependiendo de cómo responda su cuerpo al tratamiento con TRUQAP, es posible que su médico ajuste su dosis de TRUQAP. Es muy importante seguir las instrucciones de su médico. Si tiene ciertos efectos adversos, su médico puede disminuir la dosis, interrumpir el tratamiento por un tiempo o suspender el tratamiento.

El número de comprimidos a tomar depende de la dosis prescrita como se indica a continuación:
- Dosis de 400 mg: dos comprimidos de 200 mg dos veces al día
- Dosis de 320 mg: dos comprimidos de 160 mg dos veces al día
- Dosis de 200 mg: un comprimido de 200 mg dos veces al día

Durante cuánto tiempo debe tomar TRUQAP
Tome TRUQAP durante el tiempo que su médico le indique.

Este es un tratamiento a largo plazo, que posiblemente dure meses o años. Su médico controlará periódicamente su estado para comprobar que el tratamiento está funcionando como se espera. Si tiene dudas sobre cuánto tiempo debe tomar TRUQAP, hable con su médico o con su farmacéutico.

Si toma más TRUQAP del que debe
Si toma demasiados comprimidos, o si otra persona toma su medicación, póngase en contacto con un médico u hospital para que le aconsejen inmediatamente. Muestre el envase de TRUQAP y este prospecto. Puede ser necesario tratamiento médico.

Si olvidó tomar TRUQAP
Si olvida una dosis, aun puede tomarla dentro de las 4 horas posteriores a la hora a la que la toma habitualmente.
Si han pasado más de 4 horas desde la hora que toma habitualmente su dosis, omita esa dosis. Tome la siguiente dosis a su hora habitual. Consulte la Tabla 1 para ver el calendario de dosificación. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con TRUQAP
No deje de tomar TRUQAP a menos que lo indique su médico. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.
Hable inmediatamente con su médico si experimenta los siguientes efectos adversos durante el tratamiento con TRUQAP. Es posible que su médico necesite tratar estos síntomas, interrumpir temporalmente su tratamiento, reducir su dosis o suspender permanentemente su tratamiento con TRUQAP.

Niveles altos de azúcar en sangre (hiperglucemia)
- Sed excesiva y boca seca
- Necesidad de orinar con más frecuencia de lo habitual
- Producir mayores cantidades de orina de lo habitual
- Aumento del apetito con pérdida de peso

Su médico o farmacéutico controlará sus niveles de azúcar en sangre antes de comenzar y durante el tratamiento con TRUQAP. Controlarán sus niveles de azúcar en sangre con más frecuencia si tiene diabetes.

Diarrea
- Heces blandas o acuosas

Su médico o farmacéutico le recomendará que beba más líquidos o tome medicamentos para tratar la diarrea.

Erupción cutánea y otras reacciones cutáneas al medicamento
- Erupción
- Enrojecimiento de la piel
- Ampollas en labios, ojos o boca
- Descamación de la piel
- Piel seca
- Inflamación de la piel con erupción
- Descamación y/o escamación de la superficie de la piel

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si nota alguno de los siguientes efectos adversos:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)
- Infección de partes del cuerpo que recogen y eliminan la orina (infección del tracto urinario)
- Nivel bajo de hemoglobina en sangre

- Pérdida de apetito
- Sensación de querer vomitar (náuseas)
- Vómitos
- Llagas o úlceras en la boca con inflamación de las encías (estomatitis)
- Picazón (prurito)
- Cansancio
- Dolor de cabeza

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)
- Sabor extraño en la boca (disgeusia)
- Malestar estomacal, indigestión (dispepsia)
- Erupciones cutáneas
- Dolor, enrojecimiento e hinchazón de las mucosas en diferentes partes del cuerpo, p.ej. de la mucosa genital (inflamación de la mucosa)
- Alto nivel de creatinina en sangre observada en analíticas de sangre, que puede ser un signo de problemas de riñón
- Nivel alto de hemoglobina glicosilada en sangre (un marcador del nivel de azúcar en sangre durante las últimas 8 a 12 semanas)
- Niveles reducidos de potasio en sangre
- Mareo
- Síncope (desmayos)
- Dolor de estómago
- Fiebre
- Problemas de riñón incluyendo una pérdida rápida de la función renal (lesión renal aguda)

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)
- Hipersensibilidad
- Erupciones cutáneas tóxicas (erupción alérgica)
- Cetoacidosis diabética (una complicación grave por un nivel alto de azúcar en sangre)

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de TRUQAP

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el cartonaje y blister después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

No utilice este medicamento si observa cualquier indicio visible de deterioro del embalaje o si el comprimido está roto, agrietado o no intacto de cualquier otra forma.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de TRUQAP
El principio activo de TRUQAP es capivasertib.
- Cada comprimido recubierto con película de 160 mg contiene 160 mg de capivasertib.
- Cada comprimido recubierto con película de 200 mg contiene 200 mg de capivasertib.

Los demás excipientes son:
- Núcleo del comprimido: celulosa microcristalina (E460i), hidrogenofosfato de calcio, croscarmelosa sódica (E468) y estearato de magnesio (E470b) (ver sección 2 "TRUQAP contiene sodio").
- Recubrimiento pelicular: hipromelosa, dióxido de titanio (E171), macrogol 3350, polidextrosa, copovidona, triglicéridos de cadena media, óxido de hierro negro (E172), óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro amarillo (E172).

Aspecto del producto y contenido del envase
TRUQAP 160 mg comprimidos recubiertos con película
Comprimidos recubiertos con película, redondos, biconvexos, de color beige, grabados con "CAV" encima de "160" en una cara y lisos en la cara opuesta. Diámetro aproximado: 10 mm.

TRUQAP 200 mg comprimidos recubiertos con película
Comprimidos recubiertos con película, con forma de cápsula, biconvexos, de color beige, grabados con "CAV 200" en una cara y lisos en la cara opuesta. Diámetro aproximado: 14,5 mm (largo) y 7,25 mm (ancho).

TRUQAP se suministra en blisters de aluminio (con símbolos del sol para la mañana/luna para la noche) conteniendo 16 comprimidos recubiertos con película. Cada envase contiene 64 comprimidos (4 blisters).

Titular de la autorización de comercialización
AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

Responsable de la fabricación
AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Suecia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

България
АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

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

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 hf.
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

Magyarország
AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu