

## **ANEXA I**

### **REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

TRUQAP 160 mg comprimate filmate

TRUQAP 200 mg comprimate filmate

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

TRUQAP 160 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține capivasertib 160 mg.

TRUQAP 200 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține capivasertib 200 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate (comprimat).

TRUQAP 160 mg comprimate filmate

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare bej, marcate cu „CAV” deasupra „160” pe o față și netede pe cealaltă față. Diametru aproximativ: 10 mm.

TRUQAP 200 mg comprimate filmate

Comprimate filmate cu formă de capsulă, biconvexe, de culoare bej, marcate cu „CAV 200” pe o față și netede pe cealaltă față. Dimensiune aproximativă: 14,5 mm (lungime), 7,25 mm (lățime).

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

TRUQAP este indicat în asociere cu fulvestrant pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer mamar în stadiu avansat local sau metastatic, cu receptori estrogenici (RE) pozitivi și cu receptorul 2 al factorului uman de creștere epidermică (HER2) negativ, cu una sau mai multe alterări *PIK3CA/AKT1/PTEN* după recidivă sau progresie apărută în timpul sau după un regim pe bază de tratament hormonal (vezi pct. 5.1).

La femeile în pre- sau perimenopauză, TRUQAP împreună cu fulvestrant trebuie asociate cu un agonist al hormonului de eliberare a hormonului luteinizant (LHRH).

La bărbați, administrarea unui agonist al LHRH conform standardelor curente de practică clinică trebuie luată în considerare.

## 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu TRUQAP trebuie inițiat și monitorizat de un medic cu experiență în utilizarea terapiilor antineoplazice.

Pacienții cu cancer mamar avansat RE pozitiv și HER2 negativ trebuie selectați pentru tratamentul cu TRUQAP pe baza prezenței uneia sau mai multor alterări *PIK3CA/AKT1/PTEN*, care trebuie evaluată cu un dispozitiv de diagnosticare *in vitro* cu marcaj CE corespunzător scopului vizat. Dacă dispozitivul de diagnosticare *in vitro* cu marcaj CE nu este disponibil, trebuie folosit un test alternativ validat.

### Doze

Doza recomandată de TRUQAP este de 400 mg (două comprimate de 200 mg) de două ori pe zi, la un interval de aproximativ 12 ore (doza totală zilnică este de 800 mg), timp de 4 zile, urmate de 3 zile fără tratament. Vezi Tabelul 1.

**Tabelul 1 Schema de administrare TRUQAP pentru fiecare săptămână**

Ziua	1	2	3	4	5*	6*	7*
Dimineața	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg			
Seara	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg			

\* Nu se administrează în zilele 5, 6 și 7.

TRUQAP trebuie administrat în asociere cu fulvestrant. Doza recomandată de fulvestrant este de 500 mg în zilele 1, 15 și 29 și apoi o dată pe lună. Vă rugăm să consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP) fulvestrant pentru informații suplimentare.

### Omiterea dozei

Dacă se omite administrarea unei doze de TRUQAP, aceasta poate fi administrată în interval de 4 ore față de momentul în care ar fi trebuit administrată în mod obișnuit. După un interval mai mare de 4 ore, doza trebuie omisă. Următoarea doză de TRUQAP trebuie administrată la ora obișnuită. Intervalul dintre doze trebuie să fie de cel puțin 8 ore.

### Vărsături

Dacă pacientul prezintă vărsături, nu trebuie administrată o doză suplimentară. Următoarea doză de TRUQAP trebuie administrată la ora obișnuită.

### Durata tratamentului

Tratamentul cu capivasertib trebuie continuat până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile.

### Ajustarea dozei

Tratamentul cu TRUQAP poate fi întrerupt pentru abordarea reacțiilor adverse și poate fi avută în vedere reducerea dozei. Reducerea dozei de TRUQAP trebuie realizată așa cum este descris în Tabelul 2. Doza de capivasertib poate fi redusă cel mult de două ori. Tabelele 3-5 prezintă recomandările privind modificarea dozei în cazul reacțiilor adverse specifice.

**Tabelul 2 Recomandări privind reducerea dozei de TRUQAP în cazul reacțiilor adverse**

TRUQAP	Doze și mod de administrare	Numărul comprimatelor și doza
Doza de inițiere	400 mg de două ori pe zi timp de 4 zile, urmate de 3 zile fără administrare	Două comprimate de 200 mg de două ori pe zi

Prima reducere a dozei	320 mg de două ori pe zi timp de 4 zile, urmate de 3 zile fără administrare	Două comprimate de 160 mg de două ori pe zi
A doua reducere a dozei	200 mg de două ori pe zi timp de 4 zile, urmate de 3 zile fără administrare	Un comprimat de 200 mg de două ori pe zi

### Hiperglicemie

**Tabelul 3 Ajustări recomandate ale dozelor de TRUQAP în cazul hiperglicemiei<sup>a</sup>**

<b>Grad<sup>b</sup> CTCAE și valori ale glicemiei à jeun<sup>c</sup> înainte de administrarea dozei de TRUQAP</b>	<b>Recomandări<sup>d</sup></b>
<b>Gradul 1</b> > LSN-160 mg/dl sau > LSN-8,9 mmol/l sau HbA1c > 7%	Nu este necesară ajustarea dozei de TRUQAP. Trebuie luată în considerare inițierea sau intensificarea tratamentului cu antidiabetice orale.
<b>Gradul 2</b> > 160-250 mg/dl sau > 8,9-13,9 mmol/l	Se întrerupe temporar tratamentul cu TRUQAP și se inițiază sau se intensifică tratamentul cu antidiabetice orale. Dacă se obține reducerea la $\leq 160$ mg/dl (sau $\leq 8,9$ mmol/l) în 28 de zile, se reia administrarea TRUQAP cu aceeași doză și se menține tratamentul inițiat sau intensificat cu antidiabetice orale. Dacă se obține reducerea la $\leq 160$ mg/dl (sau $\leq 8,9$ mmol/l) după 28 de zile, se reia administrarea TRUQAP la doza de la nivelul inferior următor și se menține tratamentul inițiat sau intensificat cu antidiabetice orale.
<b>Gradul 3</b> > 250-500 mg/dl sau > 13,9-27,8 mmol/l	Se întrerupe temporar tratamentul cu TRUQAP și se consultă un medic diabetolog. Se inițiază sau se intensifică tratamentul cu antidiabetice orale. Se ia în considerare un medicament antidiabetic suplimentar, cum ar fi insulina <sup>f</sup> , conform indicațiilor clinice. Trebuie avută în vedere hidratarea intravenoasă și trebuie asigurată o abordare terapeutică adecvată conform ghidurilor locale. Dacă glicemia à jeun scade la $\leq 160$ mg/dl (sau $\leq 8,9$ mmol/l) în decursul a 28 de zile, se reia administrarea TRUQAP la doza de la nivelul inferior următor și se menține tratamentul inițiat sau intensificat cu antidiabetice orale. Dacă glicemia à jeun nu scade la $\leq 160$ mg/dl (sau $\leq 8,9$ mmol/l) în 28 de zile după un tratament adecvat, se oprește definitiv administrarea TRUQAP.
<b>Gradul 4</b> > 500 mg/dl sau > 27,8 mmol/l	Se întrerupe temporar tratamentul cu TRUQAP și se consultă un medic diabetolog. Se inițiază sau se intensifică tratamentul adecvat cu antidiabetice. Se ia în considerare administrarea de insulină <sup>f</sup> (doza și durata de administrare conform indicațiilor clinice), hidratare intravenoasă și

<b>Grad<sup>b</sup> CTCAE și valori ale glicemiei à jeun<sup>c</sup> înainte de administrarea dozei de TRUQAP</b>	<b>Recomandări<sup>d</sup></b>
	<p>asigurarea unei abordări terapeutice adecvate conform ghidurilor locale.</p> <p>Dacă glicemia à jeun scade la <math>\leq 500</math> mg/dl (sau <math>\leq 27,8</math> mmol/l) în decursul a 24 de ore, atunci vor fi urmate recomandările din tabel, pentru gradul relevant.</p> <p>Dacă glicemia à jeun este confirmată la <math>&gt; 500</math> mg/dl (sau <math>\geq 27,8</math> mmol/l) după 24 de ore, se oprește definitiv administrarea TRUQAP.</p>

<sup>a</sup> Pentru abordarea terapeutică a cetoacidozei diabetice suspectate sau confirmate (CAD), consultați pct. 4.4.

<sup>b</sup> Stabilirea gradului conform NCI CTCAE versiunea 4.03.

<sup>c</sup> De asemenea, trebuie luate în considerare creșterile HbA1c.

<sup>d</sup> Vezi pct. 4.4 pentru recomandări suplimentare privind monitorizarea glicemiei și a altor parametri metabolici.

<sup>e</sup> Trebuie avută în vedere consultarea unui medic diabetolog când se alege tratamentul antidiabetic, precum și posibilitatea apariției hipoglicemiei sub tratamentul antidiabetic în zilele în care nu se administrează TRUQAP. Pacienții trebuie să ia în considerare consultarea unui nutriționist în vederea modificării stilului de viață care poate reduce hiperglicemia (vezi pct. 4.4).

Metformin este în prezent antidiabeticul oral preferat, recomandat pentru abordarea terapeutică a hiperglicemiei observată la pacienții care participă la studiile cu capivasertib. Administrarea și abordarea terapeutică în cazul pacienților care primesc metformin în asociere cu capivasertib necesită precauție. Din cauza unei posibile interacțiuni dintre metformin și capivasertib (determinată de inhibarea transportorilor renali [de exemplu, OCT2] implicați în excreția metformin), când se administrează concomitent capivasertib și metformin, se recomandă monitorizarea săptămânală a creatininei după inițierea tratamentului cu metformin, timp de până la 3 săptămâni și apoi în ziua 1 a fiecărui ciclu ulterior.

Metformin trebuie administrat doar în zilele în care se administrează și capivasertib (timpul de înjumătățire al capivasertib este de aproximativ 8 ore) și trebuie întrerupt odată cu întreruperea tratamentului cu capivasertib, cu excepția cazului în care se indică altfel din punct de vedere clinic.

<sup>f</sup> Experiența la pacienții tratați cu insulină în timpul administrării TRUQAP este limitată.

### Diaree

Profilaxia secundară trebuie luată în considerare la pacienții cu diaree recurentă (vezi pct. 4.4).

**Tabelul 4 Ajustări recomandate ale dozelor de TRUQAP în cazul diareei**

<b>Grad<sup>a</sup> CTCAE</b>	<b>Recomandări</b>
<b>Gradul 1</b>	Nu este necesară ajustarea dozei de TRUQAP. Se inițiază tratament antidiareic adecvat, se optimizează măsurile de îngrijire și se monitorizează conform indicațiilor clinice.
<b>Gradul 2</b>	Se inițiază sau se intensifică tratamentul antidiareic adecvat, se monitorizează pacientul și dacă este indicat din punct de vedere clinic se întrerupe administrarea TRUQAP maxim 28 de zile, până la recuperarea la grad $\leq 1$ și se reia administrarea TRUQAP cu aceeași doză sau la doza de la nivelul inferior următor, conform indicațiilor clinice. Dacă diareea de grad 2 este persistentă sau recurentă, se menține tratamentul adecvat și se reia administrarea TRUQAP cu doza de la nivelul inferior următor, conform indicațiilor clinice.
<b>Gradul 3</b>	Se întrerupe administrarea TRUQAP.

<b>Grad<sup>a</sup> CTCAE</b>	<b>Recomandări</b>
	Se inițiază sau se intensifică tratamentul antidiareic adecvat și se monitorizează pacientul conform indicațiilor clinice. Dacă simptomele se ameliorează până la grad $\leq 1$ în 28 de zile, atunci se reia administrarea TRUQAP cu doza de la nivelul inferior următor. Dacă simptomele nu se ameliorează până la grad $\leq 1$ în 28 de zile, se oprește definitiv administrarea TRUQAP.
<b>Gradul 4</b>	Se oprește definitiv administrarea TRUQAP.

<sup>a</sup> Stabilirea gradului conform NCI CTCAE versiunea 5.0.

#### *Erupție cutanată tranzitorie și alte reacții adverse cutanate*

Trebuie avut în vedere consultul dermatologic pentru reacții adverse cutanate indiferent de gradul de severitate. La pacienții cu erupții cutanate persistente și/sau recurență a erupțiilor de grad 3, trebuie luată în considerare profilaxia secundară prin continuarea administrării de antihistaminice orale și/sau corticosteroizi topici (vezi pct. 4.4).

**Tabelul 5 Ajustări recomandate ale dozelor de TRUQAP în cazul erupțiilor cutanate tranzitorii și altor reacții adverse cutanate**

<b>Grad<sup>a</sup> CTCAE</b>	<b>Recomandări</b>
<b>Gradul 1</b>	Nu este necesară ajustarea dozei de TRUQAP. Se inițiază tratament cu emolienți și se ia în considerare administrarea unui antihistaminic oral fără efect sedativ conform indicațiilor clinice pentru gestionarea simptomelor.
<b>Gradul 2</b>	Se inițiază sau se intensifică tratamentul cu corticosteroid topic și se ia în considerare tratamentul antihistaminic oral fără efect sedativ. Dacă nu se observă ameliorarea simptomelor, se întrerupe administrarea TRUQAP. Se reia administrarea cu aceeași doză dacă erupția cutanată devine tolerabilă din punct de vedere clinic.
<b>Gradul 3</b>	Se întrerupe administrarea TRUQAP. Se inițiază tratament dermatologic adecvat cu corticosteroid topic cu potență medie/mare, cu antihistaminice orale fără efect sedativ și/sau cu corticosteroizi sistemici. Dacă simptomele se ameliorează la grad $\leq 1$ în 28 de zile, se reia administrarea TRUQAP la doza de la nivelul inferior următor. Dacă simptomele nu se ameliorează la grad $\leq 1$ în 28 de zile, se întrerupe administrarea TRUQAP. La pacienții cu erupții recurente de grad $\geq 3$ care nu pot fi tolerate, se ia în considerare oprirea definitivă a tratamentului cu TRUQAP.
<b>Gradul 4</b>	Se oprește definitiv administrarea TRUQAP.

<sup>a</sup> Stabilirea gradului conform CTCAE versiunea 5.0.

#### *Alte toxicități*

**Tabelul 6 Ajustări recomandate ale dozelor de TRUQAP și gestionarea altor toxicități (cu excepția hiperglicemiei, diareei, erupțiilor cutanate tranzitorii și altor reacții adverse cutanate)**

Grad <sup>a</sup> CTCAE	Recomandări
<b>Gradul 1</b>	Nu este necesară ajustarea dozei de TRUQAP, se inițiază tratament medical adecvat și se monitorizează conform indicațiilor clinice.
<b>Gradul 2</b>	Se întrerupe administrarea TRUQAP până la ameliorarea simptomelor la grad $\leq 1$ .
<b>Gradul 3</b>	Se întrerupe administrarea TRUQAP până la ameliorarea simptomelor la grad $\leq 1$ . Dacă se ameliorează simptomele se reia administrarea TRUQAP cu aceeași doză sau cu doza de la nivel inferior următor, conform indicațiilor clinice adecvate.
<b>Gradul 4</b>	Se oprește definitiv administrarea TRUQAP.

<sup>a</sup> Stabilirea gradului conform CTCAE versiunea 5.0.

#### Administrarea concomitentă cu inhibitori moderați și puternici ai CYP3A4

Trebuie evitată administrarea concomitentă a TRUQAP cu inhibitori puternici ai CYP3A4. Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, doza de TRUQAP trebuie redusă la 320 mg de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 640 mg).

Doza trebuie redusă la 320 mg de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 640 mg) atunci când TRUQAP se administrează concomitent cu inhibitori moderați ai CYP3A4.

După întreruperea administrării inhibitorului moderat sau puternic al CYP3A4, administrarea TRUQAP (după o perioadă egală cu 3 până la 5 timpuri de înjumătățire plasmatică ai inhibitorului) cu doza utilizată anterior inițierii terapiei cu inhibitorul puternic sau moderat al CYP3A4 trebuie reluată.

Vezi pct. 4.5 pentru informații suplimentare.

#### Grupe speciale de pacienți

##### Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2). Există date limitate la pacienții cu vârsta de  $\geq 75$  ani.

##### Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. TRUQAP nu este recomandat la pacienții cu insuficiență renală severă, deoarece siguranța și farmacocinetica nu au fost studiate la această categorie de pacienți (vezi pct. 5.2).

##### Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Sunt disponibile date limitate pentru pacienții cu insuficiență hepatică moderată; TRUQAP trebuie administrat pacienților cu insuficiență hepatică moderată numai dacă beneficiul depășește riscul și acești pacienți trebuie monitorizați îndeaproape pentru apariția semnelor de toxicitate. TRUQAP nu este recomandat pacienților cu insuficiență hepatică severă, deoarece siguranța și farmacocinetica nu au fost studiate la această categorie de pacienți (vezi pct. 5.2).

##### Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea TRUQAP la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

## Mod de administrare

TRUQAP se administrează pe cale orală. Comprimatele pot fi administrate cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2). Acestea trebuie înghițite întregi împreună cu apă și nu trebuie mestecate, sfărâmate, dizolvate sau rupte. Comprimatele rupte, crăpate sau care nu sunt intacte nu trebuie înghițite, deoarece aceste situații nu au fost evaluate în studiile clinice.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Hiperglicemie

Siguranța și eficacitatea TRUQAP la pacienții cu diabet zaharat preexistent de tip 1 sau de tip 2 insulino-necitant și/sau la pacienții cu HbA1c > 8,0% (63,9 mmol/mol) nu au fost studiate, deoarece acești pacienți au fost excluși din studiul clinic de fază III. Acest studiu a inclus 21 de pacienți (5,9%) în brațul cu TRUQAP în asociere cu fulvestrant cu HbA1c  $\geq$  6,5%. Hiperglicemia a fost raportată mai frecvent la pacienții cu HbA1c  $\geq$  6,5% inițială (33,3% dintre pacienți) decât la cei cu HbA1c < 6,5% inițială (16,0%). La pacienții tratați cu TRUQAP s-a observat hiperglicemie severă, asociată cu cetoacidoză diabetică (CAD) și cazuri letale (vezi pct. 4.8). CAD poate apărea în orice moment în timpul tratamentului cu TRUQAP. În unele cazuri raportate, CAD s-a manifestat în mai puțin de 10 zile. Pacienții cu antecedente de diabet zaharat pot necesita intensificarea tratamentului antidiabetic și trebuie atent monitorizați. În cazul pacienților cu diabet zaharat se recomandă consultarea unui diabetolog sau a unui profesionist din domeniul sănătății cu experiență în tratamentul hiperglicemiei.

Înainte de inițierea tratamentului cu TRUQAP, pacienții trebuie informați cu privire la potențialul TRUQAP de a provoca hiperglicemie (vezi pct. 4.8) și trebuie să contacteze imediat profesionistul din domeniul sănătății dacă apar simptome ale hiperglicemiei (de exemplu, senzație intensă de sete, urinare mai frecventă decât de obicei sau eliminarea unei cantități mai mari de urină decât de obicei sau apetit alimentar crescut cu scădere în greutate). Într-un cadru de comorbidități și tratamente suplimentare (de exemplu deshidratare, malnutriție, administrare concomitentă de chimioterapie/corticosteroizi, sepsis), riscul ca hiperglicemia să progreseze la cetoacidoză diabetică poate fi mai mare. CAD ar trebui considerată ca unul dintre diagnosticele diferențiale în cazul unor simptome nespecifice suplimentare precum greață, vărsături, durere abdominală, dificultăți la respirație, respirație cu miros de fructe, confuzie, oboseală neobișnuită sau somnolență. La pacienții la care este suspectată CAD, tratamentul cu TRUQAP trebuie întrerupt imediat. Dacă se confirmă CAD, atunci tratamentul cu TRUQAP trebuie întrerupt definitiv.

Glicemia *à jeun* și HbA1c ale pacienților trebuie măsurate înainte de inițierea tratamentului cu TRUQAP și în conformitate cu intervalele specificate în Tabelul 7. În funcție de severitatea hiperglicemiei, administrarea TRUQAP poate fi întreruptă, redusă sau oprită definitiv (vezi pct. 4.2, Tabelul 3).

Se recomandă monitorizarea mai frecventă a glicemiei la pacienții care dezvoltă hiperglicemie în timpul tratamentului, la cei cu factori de risc preexistenți pentru CAD (inclusiv, dar nu exclusiv, diabet zaharat, prediabet, cei cărora li se administrează regulat corticosteroizi pe cale orală) și la cei care dezvoltă factori de risc pentru CAD în timpul tratamentului (de exemplu infecție, sepsis, valoare crescută a HbA1c) (vezi Tabelul 7). În plus față de glicemia *à jeun*, se recomandă monitorizarea corpilor cetonici (preferabil din sânge) și a altor parametri metabolici (după cum este indicat) atunci când un pacient prezintă hiperglicemie.

Pe lângă recomandările de abordare terapeutică a hiperglicemiei descrise la pct. 4.2 Tabelul 3, se recomandă consiliere privind modificările stilului de viață pentru pacienții cu factori de risc preexistenți și pentru cei care manifestă hiperglicemie în timpul tratamentului cu TRUQAP.

**Tabelul 7 Schema de monitorizare a glicemiei à jeun și a valorilor HbA1c la pacienții tratați cu TRUQAP**

	<b>Schema recomandată de monitorizare a valorilor glicemiei à jeun și a HbA1c în cazul tuturor pacienților tratați cu TRUQAP</b>	<b>Schema recomandată de monitorizare a valorilor glicemiei à jeun și a HbA1c în cazul pacienților cu diabet și tratați cu TRUQAP<sup>1</sup></b>
<b>Examinarea inițială, înaintea începerii tratamentului cu TRUQAP</b>	Verificarea valorilor glicemiei à jeun și a HbA1c și optimizarea nivelului de glucoză din sânge al pacientului (vezi Tabelul 3).	
<b>După începerea tratamentului cu TRUQAP</b>	Monitorizarea glicemiei à jeun în săptămânile 1, 2, 4, 6 și 8 după începerea tratamentului și apoi lunar.	
	Se recomandă verificarea glicemiei à jeun înainte de administrarea dozei în ziua 3 sau 4 a săptămânii de tratament.	
	HbA1c trebuie monitorizat la fiecare 3 luni.	
	Monitorizați/monitorizați individual glicemia à jeun periodic, mai frecvent în primele 4 săptămâni și în special în decursul primelor 2 săptămâni de tratament, conform indicațiilor unui profesionist din domeniul sănătății*.	Monitorizați/monitorizați individual glicemia à jeun zilnic pe parcursul primelor 2 săptămâni de tratament. Continuați apoi să monitorizați glicemia à jeun cât de des este necesar pentru a ține sub control hiperglicemia conform indicațiilor unui profesionist din domeniul sănătății*.
		Se recomandă testarea suplimentară a HbA1c în săptămâna 4 în cazul diabetului, prediabetului sau hiperglicemiei la momentul inițial.
<b>Dacă hiperglicemia apare după începerea tratamentului cu TRUQAP</b>	Monitorizați glicemia à jeun conform indicațiilor clinice (cel puțin de două ori pe săptămână, de exemplu, în zilele cu și fără administrarea capivasertib) până scade la valorile <sup>2</sup> inițiale.	
	Trebuie avut în vedere consultul unui medic cu experiență în tratamentul hiperglicemiei.	
	În funcție de severitatea hiperglicemiei, administrarea TRUQAP poate fi întreruptă, redusă sau oprită definitiv (vezi pct. 4.2, Tabelul 3).	
	În timpul tratamentului cu medicamente antidiabetice, glicemia à jeun trebuie măsurată cel puțin o dată pe săptămână timp de 2 luni, ulterior o dată la 2 săptămâni sau după cum este indicat <sup>2</sup> clinic.	
* Toate monitorizările glicemiei trebuie făcute la discreția medicului, conform indicațiilor clinice.		
<sup>1</sup> Este necesară testarea mai frecventă a glicemiei à jeun la pacienții cu antecedente de diabet zaharat, la pacienții fără antecedente de diabet zaharat dar cu glicemie à jeun > LSN 160 mg/dl (> LSN 8,9 mmol/l) în timpul tratamentului, la pacienții care utilizează concomitent tratament cu corticosteroizi sau la cei cu infecții intercurrente sau alte afecțiuni care pot necesita intensificarea controlului glicemiei pentru a preveni afectarea metabolismului glucidic și apariția complicațiilor, precum cetoacidoza diabetică.		
<sup>2</sup> Se recomandă testarea glicemiei à jeun înainte de administrarea dozei în ziua 3 sau 4 a săptămânii de tratament.		

## Diaree

Diareea a fost raportată la majoritatea pacienților tratați cu TRUQAP (vezi pct. 4.8). Consecințele clinice ale diareei pot include deshidratare, hipokaliemie și afectare renală acută, care au fost raportate împreună cu aritmiile cardiace (cu hipokaliemia ca factor de risc) în timpul tratamentului cu TRUQAP. În funcție de severitatea diareei, administrarea TRUQAP poate fi întreruptă, redusă sau oprită definitiv (vezi pct. 4.2, Tabelul 4). Pacienții trebuie sfătuiți să înceapă tratamentul antidiareic la primul semn de diaree și să crească aportul de lichide dacă apar simptome de diaree în timpul administrării TRUQAP. Este necesară menținerea normovolemiei și a echilibrului electrolitic la pacienții cu diaree pentru a evita complicațiile legate de hipovolemie și de valori reduse ale electroliților.

## Erupție cutanată tranzitorie și alte reacții adverse cutanate

La pacienții tratați cu TRUQAP au fost raportate reacții adverse cutanate, inclusiv eritem polimorf și dermatită exfoliativă generalizată (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru identificarea semnelor și simptomelor de erupție cutanată tranzitorie sau dermatită și, în funcție de severitatea reacțiilor cutanate, tratamentul cu TRUQAP poate fi întrerupt, redus sau oprit definitiv (vezi pct. 4.2, Tabelul 5). Pentru a crește gradul de acuratețe al diagnosticului și pentru o abordare terapeutică adecvată se recomandă consultarea precoce a medicului dermatolog.

## Pacienți excluși din studiu

Eficacitatea și siguranța acestui medicament nu au fost studiate la pacienții cu boală viscerală simptomatică. Pacienții cu antecedente de boală cardiacă semnificativă din punct de vedere clinic, inclusiv QTcF > 470 msec, cu orice factori care cresc riscul de prelungire a intervalului QTc sau de tulburări de ritm, sau cu risc de afectare a funcției cardiace, sau cu diagnostic pre-existent de diabet zaharat de tip 1 sau diabet zaharat de tip 2 insulino-necesar, precum și pacienții cu HbA1c > 8,0% (63,9 mmol/mol) au fost excluși din studiul CAPItello-291. Acest lucru trebuie avut în vedere dacă TRUQAP este prescris la acești pacienți.

## Alte medicamente

Administrarea concomitentă a inhibitorilor puternici sau moderați ai CYP3A4 cu TRUQAP poate determina creșterea expunerii la capivasertib și în consecință, un risc mai mare de toxicitate. Vezi pct. 4.2 privind modificarea dozei de TRUQAP în cazul administrării concomitente cu inhibitori ai CYP3A4.

Dimpotrivă, administrarea concomitentă de inductori puternici și moderați ai CYP3A4 poate determina scăderea expunerii la capivasertib. Trebuie evitată administrarea concomitentă a inductorilor puternici și moderați ai CYP3A4 cu TRUQAP.

## Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Capivasertib este metabolizat în principal de enzimele CYP3A4 și UGT2B7. *In vivo*, capivasertib este un inhibitor slab al CYP3A, cu efect dependent de timp.

## Medicamente care pot crește concentrațiile plasmatice ale capivasertib

### *Inhibitori puternici ai CYP3A4*

Administrarea concomitentă de TRUQAP cu inhibitori puternici ai CYP3A4 crește concentrația de capivasertib, ceea ce poate crește riscul de toxicitate al TRUQAP. Administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP3A4 trebuie evitată (de exemplu, boceprevir, ceritinib, claritromicină, cobicistat, conivaptan, ensitrelvir, idelalisib, indinavir, itraconazol, josamicină, ketoconazol, lonafarnib, mibefradil, mifepriston, nefazodonă, nelfinavir, posaconazol, ribociclib, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicină, troleandomicină, tucatinib, voriconazol, grepfrut sau suc de grepfrut). Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, doza de TRUQAP trebuie redusă (vezi pct. 4.2). Administrarea concomitentă a mai multor doze de itraconazol 200 mg, un inhibitor puternic al CYP3A4, a crescut expunerea totală la capivasertib ( $ASC_{inf}$ ) și concentrația maximă ( $C_{max}$ ) cu 95% și, respectiv, 70%, comparativ cu capivasertib administrat în monoterapie.

### *Inhibitori moderați ai CYP3A4*

Administrarea concomitentă de TRUQAP cu inhibitori moderați ai CYP3A4 determină creșterea concentrației de capivasertib, ceea ce poate crește riscul de toxicitate cu TRUQAP. Doza de TRUQAP trebuie redusă când este administrat concomitent cu inhibitori moderați ai CYP3A4 (de exemplu, apreptant, ciprofloxacina, ciclosporină, diltiazem, eritromicină, fluconazol, fluvoxamin, tofisopam, verapamil) (vezi pct. 4.2).

## Medicamente care pot reduce concentrațiile plasmatice ale capivasertib

### *Inductori puternici ai CYP3A4*

Trebuie evitată administrarea concomitentă de TRUQAP cu inductori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, carbamazepină, fenitoină, rifampicină, sunătoare). Administrarea concomitentă de capivasertib cu enzalutamidă, un inductor puternic al CYP3A4, a scăzut ASC pentru capivasertib cu aproximativ 40% până la 50%.

### *Inductori moderați ai CYP3A4*

Administrarea concomitentă de capivasertib cu un inductor moderat al CYP3A4 are potențialul de a reduce concentrația de capivasertib. Acest lucru poate reduce eficacitatea TRUQAP. Trebuie evitată administrarea concomitentă cu inductori moderați ai CYP3A4 (de exemplu, bosentan, cenobamat, dabrafenib, elagolix, etravirină, lersivirină, lesinurad, lopinavir, lorlatinib, metamizol, mitapivat, modafinil, nafcilină, pexidartinib, fenobarbital, rifabutină, semagacestat, sotorasib, talviralină, telotristat etil, tioridazină).

## Medicamente ale căror concentrații plasmatice pot fi modificate de capivasertib

### *Substraturi CYP3A*

Concentrația medicamentelor care sunt eliminate în principal prin metabolizarea CYP3A poate crește atunci când sunt administrate concomitent cu TRUQAP, ceea ce poate determina apoi creșterea toxicității, în funcție de fereastra lor terapeutică. Capivasertib a crescut ASC pentru midazolam cu 15% până la 77% și, prin urmare, este un inhibitor slab al CYP3A (vezi pct. 5.2). Poate fi necesară ajustarea dozei în cazul medicamentelor care sunt eliminate în principal prin metabolizare CYP3A și care au un interval terapeutic îngust (de exemplu, carbamazepină, ciclosporină, fentanil, pimizidă, simvastatină, tacrolimus). Pentru informații suplimentare privind administrarea concomitentă cu inhibitori slabi ai CYP3A4, se recomandă consultarea rezumatului caracteristicilor produsului (RCP) pentru celelalte medicamente.

### *Substraturi CYP2D6 cu un indice terapeutic îngust*

Evaluările *in vitro* au arătat potențialul capivasertib de a inhiba activitățile enzimelor CYP2D6. Capivasertib trebuie administrat cu precauție în asociere cu substraturile sensibile ale enzimelor CYP2D6 care prezintă un indice terapeutic îngust deoarece capivasertib poate crește expunerea sistemică pentru aceste substraturi.

#### Substraturi CYP2B6 cu un indice terapeutic îngust

Evaluările *in vitro* au arătat potențialul capivasertib de a induce activitățile enzimelor CYP2B6. Capivasertib trebuie administrat cu precauție în asociere cu substraturile sensibile ale enzimelor CYP2B6 care prezintă un indice terapeutic îngust (de exemplu, bupropiona) deoarece capivasertib poate reduce expunerea sistemică pentru aceste substraturi.

#### Substraturi UGT1A1 cu un indice terapeutic îngust

Evaluările *in vitro* au arătat potențialul capivasertib de a inhiba activitățile enzimelor UGT1A1. Capivasertib trebuie administrat cu precauție în asociere cu substraturile sensibile ale enzimelor UGT1A1 care prezintă un indice terapeutic îngust (de exemplu, irinotecan) deoarece capivasertib poate crește expunerea sistemică pentru aceste substraturi.

#### Interacțiuni cu transportori hepatici (BCRP, OATP1B1, OATP1B3)

Expunerea la medicamente care sunt sensibile la inhibarea BCRP, OATP1B1 și/sau OATP1B3 dacă acestea sunt metabolizate de CYP3A4, poate crește prin administrarea concomitentă de TRUQAP. Acest lucru poate determina creșterea toxicității. În funcție de fereastra terapeutică, poate fi necesară ajustarea dozei pentru medicamentele care sunt sensibile la inhibarea BCRP, OATP1B1 și/sau OATP1B3 dacă acestea sunt metabolizate de CYP3A4 (de exemplu, simvastatină). Se recomandă consultarea RCP pentru celelalte medicamente, pentru informații suplimentare privind administrarea concomitentă cu inhibitori ai CYP3A4, BCRP, OATP1B1 și OATP1B3.

#### Interacțiuni cu transportori renali (MATE1, MATE2K, OCT2)

Expunerea la medicamente care sunt sensibile la inhibarea MATE1, MATE2K și/sau OCT2 poate crește prin administrarea concomitentă de TRUQAP. Acest lucru poate determina creșterea toxicității. În funcție de fereastra terapeutică, poate fi necesară ajustarea dozei pentru medicamentele care sunt sensibile la inhibarea MATE1, MATE2K și OCT2 (de exemplu, dofetilidă, procainamidă). Se recomandă consultarea RCP pentru celelalte medicamente, pentru recomandări privind administrarea concomitentă cu inhibitori MATE1, MATE2K și/sau OCT2. În timpul tratamentului cu TRUQAP pot fi observate creșteri tranzitorii ale creatininei serice, din cauza inhibării OCT2, MATE1 și MATE2K de către capivasertib.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să evite o posibilă sarcină în timpul tratamentului cu TRUQAP. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să efectueze un test de sarcină înainte de inițierea tratamentului, care trebuie să fie negativ. Trebuie luată în considerare repetarea testului de sarcină pe perioada tratamentului.

Pacienții trebuie sfătuiți să folosească metode de contracepție eficiente pe perioada administrării TRUQAP și după finalizarea tratamentului: cel puțin 4 săptămâni femeile și 16 săptămâni bărbații.

### Sarcina

Nu sunt disponibile date privind utilizarea TRUQAP la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Astfel, TRUQAP nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă capivasertib sau metaboliții săi sunt excretați în laptele matern. Expunerea la capivasertib a fost confirmată la puii de șobolan alăptați, ceea ce poate sugera excreția capivasertib în lapte. Nu poate fi exclus riscul pentru sugar (vezi pct. 5.3). Alăptarea trebuie întreruptă pe durata tratamentului cu TRUQAP.

## Fertilitatea

Nu sunt disponibile date clinice privind fertilitatea. În cadrul studiilor la animale, nu a fost observat niciun efect advers asupra organelor de reproducere feminine, dar efectul asupra fertilității la femelele de șobolan nu a fost studiat. Capivasertib poate determina toxicitate testiculară și poate afecta fertilitatea la bărbații cu potențial fertil (vezi pct. 5.3).

Vă rugăm să consultați pct. 4.6 pentru informații privind modul de administrare a fulvestrant.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

TRUQAP poate avea o influență redusă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje deoarece au fost raportate fatigabilitate, amețelă și sincopă în timpul tratamentului cu capivasertib (vezi pct. 4.8).

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

Rezumatul profilului de siguranță al TRUQAP se bazează pe date care provin de la 355 de pacienți cărora li s-a administrat TRUQAP în asociere cu fulvestrant în cadrul studiului de fază III (CAPItello-291). Durata medie de expunere la capivasertib în studiul CAPItello-291 a fost de 5,42 luni, cu 27% din pacienți fiind expuși la tratament  $\geq 12$  luni.

Cele mai frecvente reacții adverse au fost diaree (72,4%), erupție cutanată tranzitorie (40,3%), greață (34,6%), fatigabilitate (32,1%), vărsături (20,6%), stomatită (17,2%), hiperglicemie (17,2%), cefalee (16,9%) și scăderea apetitului alimentar (16,6%).

Cele mai frecvente reacții adverse de grad 3 sau 4 au fost erupție cutanată tranzitorie (12,4%), diaree (9,3%), hiperglicemie (2,3%), hipokaliemie (2,3%), anemie (2,0%) și stomatită (2,0%).

Reacții adverse grave au fost raportate la 7,0% din pacienții cărora li s-a administrat TRUQAP în asociere cu fulvestrant. Cele mai frecvente reacții adverse grave raportate la pacienții cărora li s-a administrat TRUQAP în asociere cu fulvestrant au inclus erupție cutanată tranzitorie (2,3%), diaree (1,7%) și vărsături (1,1%).

Reducerea dozelor din cauza apariției reacțiilor adverse a fost raportată la 17,7% din pacienți. Cele mai frecvente reacții adverse care au determinat reducerea dozelor de TRUQAP au fost diaree (7,9%) și erupție cutanată tranzitorie (4,5%).

Oprirea tratamentului din cauza apariției reacțiilor adverse a fost raportată la 9,9% din pacienți. Cele mai frecvente reacții adverse care au determinat oprirea tratamentului au fost erupție cutanată tranzitorie (4,5%), diaree (2%) și vărsături (2%).

#### Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse bazate pe datele cumulate din studiile clinice la pacienți tratați cu TRUQAP în asociere cu fulvestrant sunt prezentate în Tabelul 8.

Reacțiile adverse sunt prezentate în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe. În cadrul fiecărei categorii din clasificarea pe aparate, sisteme și organe, termenii preferați sunt enumerați în ordinea descrescătoare a frecvenței și apoi în ordinea descrescătoare a gravității. Categoriile de frecvență sunt definite utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  până la  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  până la  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  până la  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ) și frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

**Tabelul 8 Reacții adverse raportate la pacienții tratați cu TRUQAP**

<b>Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Termen MedDRA</b>	<b>Orice grad (%)</b>
<b>Infecții și infestări</b>	Infecție a tractului urinar <sup>1</sup>	Foarte frecvente
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	Anemie	Foarte frecvente
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	Hipersensibilitate <sup>2</sup>	Frecvente
<b>Tulburări de metabolism și nutriție</b>	Hiperglicemie <sup>3</sup>	Foarte frecvente
	Scăderea apetitului alimentar	Foarte frecvente
	Hipokaliemie <sup>4</sup>	Frecvente
	Cetoacidoză diabetică <sup>5</sup>	Mai puțin frecvente
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Cefalee	Foarte frecvente
	Disgeuzie	Frecvente
	Amețeli	Frecvente
	Sincopă	Frecvente
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>	Afectare renală acută	Frecvente
<b>Tulburări gastrointestinale</b>	Xerostomie	Frecvente
	Durere abdominală	Frecvente
	Diaree <sup>2</sup>	Foarte frecvente
	Greață	Foarte frecvente
	Vărsături	Foarte frecvente
	Stomatită <sup>6</sup>	Foarte frecvente
	Dispepsie	Frecvente
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	Erupție cutanată tranzitorie <sup>7</sup>	Foarte frecvente
	Prurit	Foarte frecvente
	Xerodermie	Frecvente
	Eritem polimorf	Frecvente
	Erupție cutanată medicamentoasă	Mai puțin frecvente
	Dermatită	Mai puțin frecvente

<b>Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Termen MedDRA</b>	<b>Orice grad (%)</b>
	Dermatită exfoliativă generalizată	Mai puțin frecvente
	Erupecie cutanată toxică	Mai puțin frecvente
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	Fatigabilitate <sup>8</sup>	Foarte frecvente
	Inflamația mucoaselor	Frecvente
	Hipertermie <sup>9</sup>	Frecvente
<b>Investigații diagnostice</b>	Valori crescute ale creatininei sanguine	Frecvente
	Scădere în greutate	Frecvente
	Valori crescute ale hemoglobinei glicozilate	Frecvente

<sup>1</sup> Infecție a tractului urinar include infecție a tractului urinar și cistită.

<sup>2</sup> Include alți termeni asociați.

<sup>3</sup> Hiperglicemie include concentrație crescută de glucoză în sânge, diabet zaharat, hiperglicemie, diabet zaharat de tip 2.

<sup>4</sup> Hipokaliemie include concentrație scăzută de potasiu în sânge și hipokaliemie.

<sup>5</sup> Cetoacidoză diabetică include cetoacidoză diabetică și cetoacidoză.

<sup>6</sup> Stomatită include ulceratie aftoasă, ulceratie bucală și stomatită.

<sup>7</sup> Erupecie cutanată tranzitorie include eritem, erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată tranzitorie eritematoasă, erupție cutanată tranzitorie maculară, erupție cutanată tranzitorie maculopapulară, erupție cutanată tranzitorie papulară și erupție cutanată tranzitorie pruriginoasă.

<sup>8</sup> Fatigabilitate include astenie și fatigabilitate.

<sup>9</sup> Hipertermie include temperatură crescută a corpului și hipertermie.

## Descrierea reacțiilor adverse selectate

### Hiperglicemie

Hiperglicemia de orice grad a fost raportată la 61 (17,2%) de pacienți, iar hiperglicemia de grad 3 și 4 a apărut la 8 (2,3%) pacienți tratați cu TRUQAP. Timpul median până la prima apariție a hiperglicemiei a fost 15 zile (interval: 1–367). În cadrul studiului a fost necesară reducerea dozei la 2 (0,60%) pacienți, iar 1 (0,30%) pacient a oprit tratamentul din cauza hiperglicemiei. Din cei 61 de pacienți cu hiperglicemie, 29 (47,5%) au fost tratați cu medicamente antidiabetice (inclusiv insulină la 16,4% dintre aceștia). Vezi pct. 4.4.

### Diaree

Diareea a fost raportată la 257 (72,4%) de pacienți tratați cu TRUQAP. Diaree de grad 3 și/sau 4 a apărut la 33 (9,3%) de pacienți. Timpul median până la prima apariție a fost 8 zile (interval 1–519). Reducerea dozei a fost necesară la 28 (7,9%) de pacienți și 7 (2,0%) pacienți au oprit tratamentul cu TRUQAP din cauza diareei. Dintre cei 257 de pacienți cu diaree, pentru 59% (151/257) de pacienți a fost necesar tratament antidiareic pentru gestionarea simptomelor.

### Erupecie cutanată tranzitorie

Erupecia cutanată tranzitorie (inclusiv eritem, erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată tranzitorie eritematoasă, erupție cutanată tranzitorie maculară, erupție cutanată tranzitorie maculopapulară, erupție cutanată tranzitorie papulară și erupție cutanată tranzitorie pruriginoasă) a fost raportată la 143 (40,3%) de pacienți. Timpul median până la prima apariție a erupției cutanate tranzitorii a fost 12 zile (interval 1–226). Reacțiile de grad 3 și/sau 4 au apărut la 44 (12,4%) dintre pacienții cărora li s-a administrat capivasertib. Eritemul polimorf a apărut la 6 (1,7%) pacienți, iar cel mai înalt grad a fost 3, manifestat la 3 (0,8%) pacienți. Dermatitis exfoliativă generalizată a apărut la 2 (0,6%) pacienți, cu

severitate de grad 3. Reducerea dozei a fost necesară la 16 (4,5%) pacienți și la 16 (4,5%) pacienți a fost necesară oprirea tratamentului cu TRUQAP din cauza erupției cutanate tranzitorii.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

### **4.9 Supradozaj**

În prezent, nu există un tratament specific în cazul unui eveniment de supradozaj cu TRUQAP. O doză mai mare decât cea recomandată de capivasertib poate crește riscul de apariție a reacțiilor adverse, inclusiv diaree. Medicii trebuie să urmeze măsurile generale de susținere și pacienții trebuie tratați simptomatic.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Agenți antineoplazici, alți agenți antineoplazici, codul ATC: L01EX27.

#### Mecanism de acțiune

Capivasertib este un inhibitor potent, selectiv al activității kinazice a celor 3 izoforme ale serin/treonin kinazei AKT (AKT1, AKT2 și AKT3). AKT reprezintă un nod critic în cascada semnalizării fosfatidilinozitol-3-kinazei (PI3K), reglând multiple procese celulare, inclusiv supraviețuirea, proliferarea, diviziunea, metabolismul, transcripția genică și migrarea celulară. Activarea AKT la nivel tumoral este rezultatul activării altor căi de semnalizare din amonte, mutațiilor genei *AKT1*, pierderii funcției Phosphatase and Tensin Homolog (*PTEN*) și mutațiilor subunității catalitice PI3K (*PIK3CA*).

Capivasertib reduce creșterea liniilor celulare derivate din tumori solide și afecțiuni hematologice, inclusiv linii celulare de cancer mamar cu sau fără mutații *PIK3CA* sau *AKT1* sau modificări *PTEN*.

Tratamentul cu capivasertib și fulvestrant a demonstrat răspuns antitumoral în mai multe modele xenogrefă reprezentative pentru diferite subtipuri de cancer mamar RE pozitiv. Acestea au inclus modele tumorale cu sau fără mutații detectabile sau alterări *PIK3CA*, *PTEN* sau *AKT1*.

#### Electrofiziologie cardiacă

Pe baza unei analize a datelor de tip expunere-răspuns de la 180 de pacienți cu tumori maligne solide în stadii avansate care au primit tratament cu capivasertib în doze de 80 până la 800 mg, valoarea preconizată pentru prelungirea intervalului QTcF a fost 3,87 msec la  $C_{max}$  medie la starea de echilibru după administrarea capivasertib 400 mg de două ori pe zi.

#### Eficacitate clinică

CAPitello-291 a fost un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, care a înrolat 708 pacienți, care a urmărit eficacitatea și siguranța tratamentului cu TRUQAP în asociere cu fulvestrant la paciente adulte, în pre- sau post-menopauză și la pacienți adulți, cu cancer mamar local avansat (inoperabil) sau metastatic cu RE pozitivi și HER2 negativ (definit ca IHC 0 sau 1+ sau IHC 2+/ISH-). Dintre aceștia, 289 de pacienți au prezentat tumori cu una sau mai multe alterări eligibile ale *PIK3CA/AKT1/PTEN* după recidiva sau progresia apărută în timpul sau după tratamentul pe bază de inhibitor de aromatază.

Pacienții au fost excluși din studiu dacă fuseseră tratați cu mai mult de 2 linii de terapie hormonală pentru cancer în stadiu local avansat (inoperabil) sau metastatic, mai mult de 1 linie de chimioterapie pentru cancer în stadiu local avansat (inoperabil) sau metastatic, dacă au fost tratați anterior cu inhibitori AKT, PI3K, mTOR, fulvestrant și/sau alți modulatori selectivi ai receptorilor estrogenici SERD, dacă prezentau modificări semnificative clinic ale metabolismului glucidic (pacienți cu diabet zaharat de tip 1 sau diabet zaharat de tip 2 insulino-necesar și/sau HbA1c > 8,0% (63,9 mmol/mol)), dacă aveau antecedente de afecțiuni cardiace semnificative, precum și pacienți cu boală viscerală simptomatică sau orice altă situație în care pacienții nu aveau indicație pentru terapia hormonală din cauza bolii.

Pacienții au fost randomizați 1:1 să primească TRUQAP 400 mg (N=355) sau placebo (N=353) administrate de două ori pe zi timp de 4 zile, urmate de 3 zile fără administrare în fiecare săptămână, în cicluri de tratament de câte 28 de zile. Fulvestrant 500 mg a fost administrat în ciclul 1, în zilele 1 și 15 și apoi în ziua 1 a fiecărui ciclu de 28 de zile. Pacientele în pre- sau peri-menopauză au fost tratate cu un agonist LHRH. Randomizarea a fost stratificată în funcție de prezența metastazelor hepatice, de tratamentul anterior cu inhibitori CDK4/6 și de regiunea geografică. Tratamentul a fost administrat până la progresia bolii, deces, retragerea consimțământului sau toxicitate inacceptabilă. O biopsie tumorală a fost colectată înainte de randomizare pentru a determina statusul alterărilor *PIK3CA/AKT1/PTEN* prin evaluare retrospectivă la nivel central.

Caracteristicile inițiale și demografice au fost bine echilibrate între brațele de studiu. Pentru cei 708 pacienți, vârsta mediană a fost 58 ani (interval 26 până la 90, iar 30,7% aveau vârsta peste 65 ani); femei (99%); rasă caucaziană (57,5%), rasă asiatică (26,7%), rasă afro-americană (1,1%); statusul de performanță ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) 0 (65,7%), 1 (34,2%); 21,8% dintre paciente au fost în pre- sau perimenopauză. Toți pacienții au primit anterior tratament pe bază de terapie hormonală (100% cu tratament pe bază de inhibitor de aromatază și 44,1% cu tamoxifen). Tratamentul anterior cu inhibitor CDK4/6 a fost raportat la 70,1% dintre pacienți. Chimioterapia pentru cancer în stadiu local avansat (inoperabil) sau metastatic a fost utilizată la 18,2% dintre pacienți. Datele demografice ale pacienților din subgrupul cu alterări *PIK3CA/AKT1/PTEN* au fost, în general, reprezentative pentru populația generală.

Obiectivele principale au fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) evaluată de investigatori în populația generală și SFP în subgrupul cu alterări *PIK3CA/AKT1/PTEN*, utilizând Criteriile de evaluare a răspunsului în tumorile solide (RECIST v1.1).

La data limită de colectare a datelor, 15 august 2022, studiul a arătat îmbunătățirea semnificativă statistic a SFP la pacienții cărora li s-a administrat TRUQAP în asociere cu fulvestrant comparativ cu pacienții care au primit placebo în asociere cu fulvestrant, atât în populația generală, cât și în subgrupul cu alterări *PIK3CA/AKT1/PTEN* (vezi Tabelul 9). O analiză exploratorie a SFP la 313 (44%) pacienți ale căror tumori nu au prezentat alterări *PIK3CA/AKT1/PTEN* a arătat o rată de risc (RR) de 0,79 (ÎI 95%: 0,61, 1,02), indicând faptul că diferența la nivelul populației generale a fost atribuită în primul rând rezultatelor observate în populația de pacienți ale căror tumori prezentau alterări *PIK3CA/AKT1/PTEN*. Rezultatele SFP în urma evaluării de către investigatori au fost susținute de rezultate similare evaluării efectuate de o comisie centrală independentă în regim orb (RCIRO). Rata de răspuns global (RRG) evaluată de investigatori la pacienții tratați cu TRUQAP în asociere cu fulvestrant și placebo în asociere cu fulvestrant a fost 22,9% și, respectiv, 12,2% în populația generală și 28,8% și, respectiv, 9,7% în subgrupul cu alterări.

O analiză intermediară prespecificată privind supraviețuirea globală (SG) (la data limită de colectare a datelor, 15 aprilie 2024, 59% dintre pacienți au decedat) a prezentat o RR de 0,88 (ÎI 95%: 0,65, 1,19) în subgrupul cu alterări *PIK3CA/AKT1/PTEN*.

Rezultatele privind eficacitatea sunt prezentate în Tabelul 9 și în Figura 1.

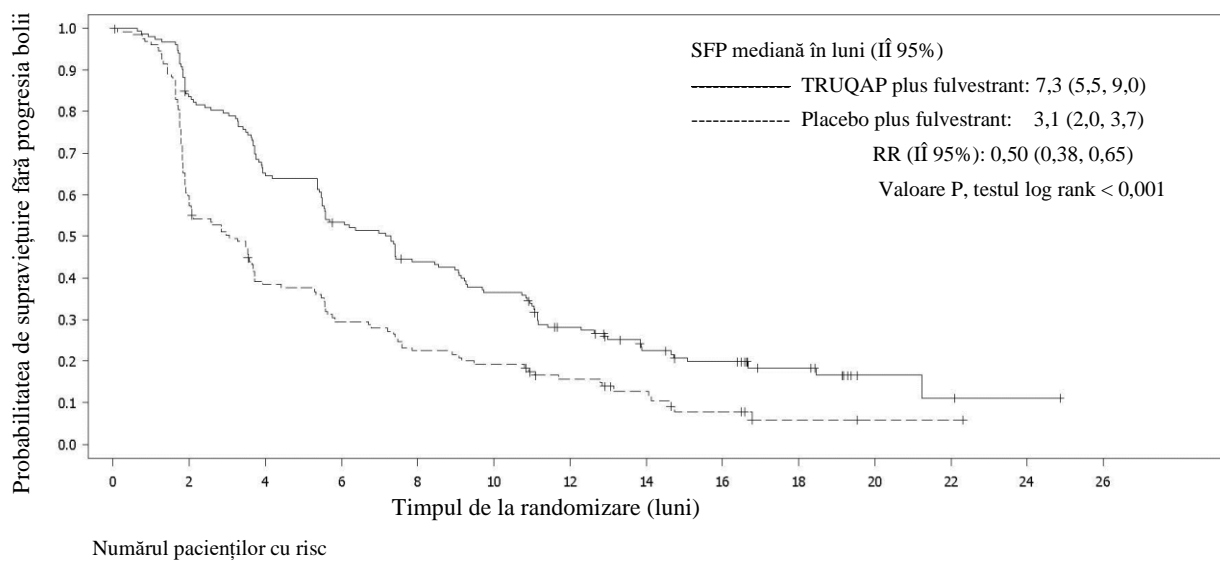
**Tabelul 9 Supraviețuirea fără progresia bolii evaluată de investigatori în subgrupul cu alterări *PIK3CA/AKT1/PTEN***

	<b>Subgrupul cu alterări <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> N = 289</b>	
	<b>TRUQAP în asociere cu fulvestrant N = 155</b>	<b>Placebo în asociere cu fulvestrant N = 134</b>
Numărul de evenimente SFP – n (%)	121 (78,1)	115 (85,8)
SFP mediană, luni (Î 95%)	7,3 (5,5, 9,0)	3,1 (2,0, 3,7)
Rata de risc (Î 95%) <sup>a</sup>	0,50 (0,38, 0,65)	
Valoarea p <sup>b</sup>	< 0,001	

<sup>a</sup> Model Cox stratificat al riscurilor proporționale. O rată de risc < 1 este în favoarea capivasertib + fulvestrant. Pentru populația generală, testul log-rank și modelul Cox stratificat în funcție de prezența metastazelor hepatice (da vs nu), tratamentul anterior cu inhibitori CDK4/6 (da vs nu) și regiunea geografică (Regiunea 1: Statele Unite ale Americii, Canada, Europa de Vest, Australia și Israel, Regiunea 2: America Latină, Europa de Est și Rusia vs Regiunea 3: Asia). Pentru populația cu modificări *PIK3CA/AKT1/PTE*, testul log-rank și modelul Cox stratificat în funcție de prezența metastazelor hepatice (da vs nu) și tratamentul anterior cu inhibitori CDK4/6 (da vs nu).

<sup>b</sup> Test log-rank stratificat.

**Figura 1 – Grafic Kaplan-Meier privind supraviețuirea fără progresia-bolii – studiul CAPItello-291 (evaluarea investigatorilor, subgrup cu alterări *PIK3CA/AKT1/PTEN*)**



## Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu TRUQAP la toate subgrupele de copii și adolescenți în cancerul mamar (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica capivasertib a fost investigată la subiecți sănătoși și la pacienți cu tumori solide. Expunerea sistemică (ASC și  $C_{max}$ ) a crescut proporțional în intervalul de doze de la 80 la 800 mg după o singură administrare la pacienți. După administrarea unor doze multiple de 80 până la 600 mg de două ori pe zi, ASC a crescut puțin mai mult decât proporțional cu doza. După administrarea

intermitentă de capivasertib 400 mg de două ori pe zi, timp de 4 zile, urmată de 3 zile de pauză, se anticipează că se ating concentrațiile la starea de echilibru cu ASC de 8069 hng/ml (37%) și  $C_{max}$  de 1371 ng/ml (30%) pentru capivasertib, în a 3-a și a 4-a zi de administrare a fiecărei săptămâni, începând cu săptămâna 2. În zilele în care nu se administrează tratament, nivelul concentrațiilor plasmatică este redus (aproximativ 0,5% până la 15% din  $C_{max}$  la starea de echilibru).

### Absorbție

Capivasertib este absorbit rapid, concentrația maximă ( $C_{max}$ ) la pacienți fiind observată după aproximativ 1-2 ore. Biodisponibilitatea absolută medie este 29%.

### Efectul alimentelor

Atunci când capivasertib a fost administrat după o masă hiperlipidică și hipercalorică (aproximativ 1000 kcal), raportul cu/fără alimente pentru ASC și  $C_{max}$  a fost 1,32 și, respectiv, 1,23 comparativ cu administrarea după un repaus alimentar pe timpul nopții. Când capivasertib a fost administrat după o masă hipolipidică și hipocalorică (aproximativ 400 kcal), expunerea a fost similară cu cea de după administrarea în condiții de repaus alimentar, cu raport cu/fără alimente pentru ASC și  $C_{max}$  de 1,14 și respectiv, 1,21. Administrarea concomitentă cu alimente nu a determinat modificări relevante clinic ale expunerii.

### Distributie

Volumul mediu de distribuție a fost de 2,6 l/kg după administrarea intravenoasă la subiecți sănătoși. Capivasertib nu se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică (procent nelegat 22%), iar raportul plasmă-ser este 0,71.

### Metabolizare

Capivasertib este metabolizat în principal de enzimele CYP3A4 și UGT2B7. Principalul metabolit din plasma umană a fost un eter glucuronoconjugat, care a reprezentat 83% din toată cantitatea de produși de metabolizare. Un metabolit oxidativ minor a fost cuantificat la 2%, iar capivasertib a reprezentat 15% din toată cantitatea de produși de metabolizare din circulație. Nu au fost identificați metaboliți activi.

### Eliminare

Timpul efectiv de înjumătățire plasmatică după administrarea de doze multiple la pacienți a fost 8,3 ore. Clearance-ul plasmatic total mediu a fost 38 l/oră după administrarea intravenoasă a unei doze unice la subiecți sănătoși. Clearance-ul plasmatic oral total mediu a fost 60 l/oră după o singură administrare orală și a scăzut cu 8% după administrarea repetată a 400 mg de două ori pe zi.

După administrarea orală a unei doze unice de 400 mg, recuperarea totală medie a dozei radioactive a fost 45% din urină și 50% din materiile fecale. Clearance-ul renal a fost 21% din clearance-ul total. Capivasertib este eliminat în principal prin metabolizare.

### Grupe speciale de pacienți

#### Efectul rasei, vârstei, sexului și masei corporale

Pe baza unei analize populaționale de farmacocinetică, ASC și  $C_{max}$  au demonstrat că rasa (inclusiv pacienții caucazieni și japonezi), sexul sau vârsta nu au avut un impact semnificativ asupra expunerii la capivasertib. A fost observată o corelație semnificativă statistic între clearance-ul oral aparent al capivasertib și greutatea corporală. În comparație cu un pacient cu o greutate corporală de 66 kg, se preconizează că ASC va fi cu 12% mai mare la un pacient cu 47 kg. Nu există nicio bază pentru modificarea dozei în funcție de greutatea corporală, deoarece efectul anticipat asupra expunerii la capivasertib a fost mic.

### Insuficiență renală

Pe baza analizelor populaționale de farmacocinetică, ASC și  $C_{max}$  au fost cu 1% mai mari la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei 60 până la 89 ml/minut), comparativ cu pacienții cu funcție renală normală. ASC și  $C_{max}$  au fost cu 16% mai mari la pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance al creatininei 30 până la 59 ml/minut), comparativ cu pacienții cu funcție renală normală.

Nu sunt disponibile date privind insuficiența renală severă sau boala renală în stadiu terminal (clearance al creatininei < 30 ml/minut).

### Insuficiență hepatică

Pe baza analizelor populaționale de farmacocinetică, ASC și  $C_{max}$  au fost cu 5% mai mari la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubină  $\leq$  LSN și aspartat aminotransferază (AST) > LSN sau bilirubină > 1 LSN până la  $\leq$  1,5 LSN), comparativ cu pacienții cu funcție hepatică normală (bilirubină  $\leq$  LSN și AST  $\leq$  LSN). ASC a fost cu 17%, iar  $C_{max}$  a fost cu 13% mai mare la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubina > 1,5 LSN până la  $\leq$  3 LSN), comparativ cu pacienții cu funcție hepatică normală. Sunt disponibile date limitate la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și nu sunt disponibile date privind insuficiența hepatică severă.

### Interacțiuni medicamentoase

Administrarea concomitentă a unei doze unice de capivasertib 400 mg după administrarea repetată a unui medicament antiacid, rabeprazol 20 mg de două ori pe zi timp de 3 zile la subiecți sănătoși nu a determinat apariția unor modificări relevante clinic ale expunerii la capivasertib.

Studiile *in vitro* au demonstrat că metabolizarea capivasertib este realizată în principal de enzimele CYP3A4 și UGT2B7. Rezultatele studiilor clinice privind potențialele interacțiuni medicamentoase bazate pe interacțiunile cu CYP3A4 (itraconazol și enzalutamidă) sunt incluse la pct. 4.5 de mai sus. Nu au fost efectuate studii clinice privind potențialele interacțiuni medicamentoase bazate pe interacțiunile cu UGT2B7.

În studiile *in vitro*, capivasertib a inhibat enzimele metabolizatoare CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 și UGT1A1 și a indus enzimele metabolizatoare CYP1A2, CYP2B6 și CYP3A4. De asemenea, *in vitro*, a inhibat sistemele transportoare de medicamente BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT3, OCT2, MATE1 și MATE2K. Rezultatele studiului clinic privind potențialele interacțiuni medicamentoase bazate pe interacțiunile cu CYP3A4 (midazolam) sunt incluse la pct. 4.5 de mai sus. Nu au fost efectuate studii clinice privind potențialele interacțiuni medicamentoase cu CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6, UGT1A1, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT3, OCT2, MATE1 și MATE2K.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

### Toxicitate non-clinică/după administrarea de doze repetate

Principalele organe sau sisteme țintă pentru toxicitate au fost căile de semnalizare pentru insulină (niveluri crescute ale glucozei și insulinei la șobolan și câine), organele de reproducere masculine (degenerare tubulară la șobolan și câine) și sistemul renal la șobolan (poliurie, scăderea dimensiunii celulelor epiteliale tubulare, scăderea dimensiunii și greutateii rinichilor). Rezultatele prezente după 1 lună de administrare au fost în mare parte reversibile în decurs de 1 lună de la întreruperea administrării. Rezultatele au apărut la concentrații plasmatice mai mici sau similare cu cele observate la om (de aproximativ 0,14 până la 2 ori) la doza recomandată de 400 mg administrată de două ori pe zi (pe baza ASC totale).

În cadrul unui studiu de carcinogenitate la șobolan, cu durata de 2 ani, s-a observat deteriorarea cristalinelor la șobolanii masculi la expuneri mai mici decât cele la om (de 0,1 ori) la doza recomandată de 400 mg de două ori pe zi (pe baza ASC totale) și poate fi legată de niveluri crescute de glucoză.

Efectele cardiovasculare (prelungirea intervalului QTc, contractilitatea cardiacă crescută și scăderea tensiunii arteriale) au fost observate la câine la concentrații plasmatiche de aproximativ 1,4 până la 2,7 ori mai mari decât expunerea clinică așteptată la om la doza recomandată de 400 mg de două ori pe zi (pe baza  $C_{max}$  a medicamentului nelegat).

#### Mutagenitate și carcinogenicitate

Capivasertib nu a prezentat potențial mutagen sau genotoxic în studiile *in vitro*. Atunci când a fost administrat oral la șobolan, capivasertib a indus micronuclei în măduva osoasă printr-un mecanism de acțiune aneugenic.

În cadrul unui studiu de carcinogenitate la șobolan, cu durata de 2 ani, s-a observat o incidență și/sau severitate crescută a hipertrofiei/hiperplaziei insulelor Langerhans (la masculi și femele) și a manifestărilor neoplazice la nivelul testiculelor la bărbați. Manifestările au fost observate la expuneri mai mici decât cele la om (de 0,2 până la 0,5 ori) la doza recomandată de 400 mg de două ori pe zi (pe baza ASC totale).

#### Toxicitate asupra funcției de reproducere

##### Toxicitate embriofetală/asupra dezvoltării

Într-un studiu privind dezvoltarea embriofetală la șobolan, capivasertib a determinat o creștere a pierderii post-implantare, o creștere a mortalității embrionare precoce, precum și reducerea greutatei uterine și fetale și variații viscerale fetale minore. Aceste efecte au fost observate la o doză de 150 mg/kg/zi, care a determinat toxicitate maternală și la care concentrațiile plasmatiche au fost de aproximativ 0,8 ori mai mari decât expunerea la om la doza recomandată de 400 mg de două ori pe zi (pe baza ASC totale). Atunci când capivasertib a fost administrat femelelor gestante de șobolan în doză de 150 mg/kg/zi în timpul gestației și la începutul alăptării, a existat o reducere a greutății puilor și a numărului acestora.

Expunerea la capivasertib a fost confirmată la puii alăptați, ceea ce poate indica potențialul eliminării capivasertib în laptele matern la om.

##### Fertilitate

Capivasertib a determinat toxicitate testiculară și poate afecta fertilitatea pacienților de sex masculin cu potențial reproductiv. Efectele asupra fertilității feminine nu au fost studiate la animale. La femelele de șobolan, studiile de toxicitate după doze repetate au raportat unele modificări de greutate ale uterului care au fost atribuite modificărilor ciclului estral. Examenul histopatologic efectuat în studii la șobolan și câine nu a evidențiat niciun efect legat de tratament asupra organelor de reproducere feminine, care ar putea indica un efect advers asupra fertilității feminine.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleu

Celuloză microcristalină (E460i)  
Fosfat acid de calciu  
Croscarmeloză sodică (E468)  
Stearat de magneziu (E470b)

#### Film

Hipromeloză  
Dioxid de titan (E171)

Macrogol 3350  
Polidextroză  
Copovidonă  
Trigliceride cu lanț mediu  
Oxid negru de fer (E172)  
Oxid roșu de fer (E172)  
Oxid galben de fer (E172)

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

4 ani.

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blister din Aluminu/Aluminu cu câte 16 comprimate filmate. Ambalaje conținând 64 comprimate filmate (4 blistere).

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suedia

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/24/1820/001 160 mg comprimate filmate  
EU/1/24/1820/002 200 mg comprimate filmate

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 17 iunie 2024

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

### Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

AstraZeneca AB  
Gärtnavägen  
SE-152 57 Södertälje  
Suedia

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul Caracteristicilor Produsului, pct. 4.2).

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru trimiterea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru acest medicament sunt stabilite în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și în toate actualizările ulterioare publicate pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2. al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- La cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- La modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

TRUQAP 160 mg comprimate filmate  
capivasertib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține capivasertib 160 mg

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

64 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

Notați aici ziua începerii tratamentului:

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suedia

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

truqap 160 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

TRUQAP 200 mg comprimate filmate  
capivasertib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține capivasertib 200 mg

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimat filmat

64 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală

Notați aici ziua începerii tratamentului:

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suedia

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

truqap 200 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER**

**BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

TRUQAP 160 mg comprimate  
capivasertib

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

AstraZeneca

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

Ziua 1  
Ziua 2  
Ziua 3  
Ziua 4

Simboluri cu soare/lună

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER**

**BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

TRUQAP 200 mg comprimate  
capivasertib

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

AstraZeneca

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

Ziua 1  
Ziua 2  
Ziua 3  
Ziua 4

Simboluri cu soare/lună

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru pacient

### TRUQAP 160 mg comprimate filmate TRUQAP 200 mg comprimate filmate capivasertib

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este TRUQAP și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați TRUQAP
3. Cum să luați TRUQAP
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează TRUQAP
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### 1. Ce este TRUQAP și pentru ce se utilizează

##### Ce este TRUQAP

TRUQAP este un medicament indicat pentru tratamentul cancerului. Acesta conține substanța activă capivasertib. Capivasertib aparține unui grup de medicamente numite inhibitori AKT.

##### Pentru ce se utilizează TRUQAP

TRUQAP se utilizează împreună cu fulvestrant (un alt medicament utilizat pentru tratamentul cancerului) pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer mamar în stadiu avansat sau care s-a manifestat și în alte părți ale corpului cu receptori estrogenici (RE) pozitivi și cu receptorul 2 al factorului uman de creștere epidermică (HER2) negativ, cu una sau mai multe modificări ale genelor „PIK3CA”, „AKT1” sau „PTEN” și care nu răspunde la alte tratamente care blochează acțiunea hormonilor (terapie hormonală). Femeile care nu sunt la menopauză vor fi tratate și cu un medicament numit agonist al hormonului de eliberare a hormonului luteinizant (LHRH). În cazul bărbaților, medicul dumneavoastră va decide dacă este necesar să urmați un tratament cu un agonist LHRH.

Medicul dumneavoastră vă va face o serie de teste pentru cancer, pentru a stabili dacă această afecțiune are cel puțin o modificare a genelor „PIK3CA”, „AKT1” sau „PTEN”, pentru a se asigura că TRUQAP este tratamentul potrivit pentru dumneavoastră.

## Cum acționează TRUQAP

TRUQAP acționează prin blocarea efectelor proteinelor numite kinaze AKT. Aceste proteine sunt implicate în creșterea și multiplicarea celulelor canceroase. Prin blocarea acțiunii acestor proteine, TRUQAP poate reduce creșterea celulelor canceroase.

Dacă aveți orice întrebări despre modul în care acționează TRUQAP sau de ce acest medicament v-a fost prescris, adresați-vă medicului dumneavoastră.

## Ce alte medicamente se administrează în asociere cu TRUQAP

Când luați acest medicament, vi se va mai administra un alt medicament numit fulvestrant.

## 2. Ce trebuie să știți înainte să luați TRUQAP

### Nu luați TRUQAP dacă:

Sunteți alergic(ă) la capivasertib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).

### Atenționări și precauții

#### Înainte să luați TRUQAP, adresați-vă medicului dumneavoastră dacă:

- Aveți sau ați avut vreodată diabet zaharat sau o cantitate mare de glucoză în sânge (hiperglicemie) sau semne ale unei cantități crescute de glucoză în sânge, cum sunt senzația intensă de sete, senzația de uscăciune a gurii, nevoia de a urina mai frecvent decât de obicei, eliminarea unui volum mai mare de urină decât de obicei, poftă de mâncare crescută însoțită de scădere în greutate.
- Aveți orice infecții curențe.
- Aveți diaree sau scaune moi.
- Aveți erupții trecătoare pe piele sau alte afecțiuni ale pielii.
- Aveți probleme cu rinichii sau cantități mari de creatinină sau acid uric în sânge (identificate prin analizele de laborator).
- Aveți probleme cu ficatul.

Solicitați medicului dumneavoastră un prospect pentru fulvestrant deoarece acesta conține informații importante despre acest medicament.

În timpul tratamentului cu TRUQAP adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați următoarele reacții adverse. Poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să trateze aceste simptome, să întrerupă temporar tratamentul, să reducă doza sau să oprească definitiv tratamentul cu TRUQAP:

#### O cantitate mare de glucoză în sânge (hiperglicemie)

- Medicul dumneavoastră vă va monitoriza nivelul glucozei din sânge înainte de începerea tratamentului cu TRUQAP dar și periodic pe parcursul tratamentului cu TRUQAP și mai frecvent în primele opt săptămâni de tratament. Nivelul glucozei din sânge trebuie monitorizat în zilele 3 sau 4 ale săptămânii de tratament, înainte de administrarea TRUQAP. Pe baza rezultatelor, medicul dumneavoastră va lua toate măsurile necesare, precum prescrierea unui medicament pentru a scădea nivelurile zahărului din sânge și consultarea unui diabetolog. În cazul în care aveți diabet zaharat, monitorizarea nivelului de glucoză din sânge și a tratamentului va trebui să fie mai frecventă.
- Medicul dumneavoastră vă va spune cu exactitate când și unde să vă faceți analizele de sânge. Tratamentul cu TRUQAP poate fi început doar dacă testele arată că aveți nivelurile potrivite de zahăr în sânge. Acest lucru se datorează faptului că TRUQAP poate crește nivelul zahărului din sânge (hiperglicemie), ceea ce poate fi grav și poate provoca complicații ce pot avea consecințe letale.

- Semnele de hiperglicemie includ senzație intensă de sete, senzație de uscăciune a gurii, nevoia de a urina mai frecvent decât de obicei, eliminarea unui volum mai mare de urină decât de obicei, poftă de mâncare crescută însoțită de pierdere în greutate. Simptome suplimentare precum greață, vărsături, durere abdominală, dificultăți la respirație, respirație cu miros de fructe, confuzie, oboseală neobișnuită sau somnolență, pot fi semnele unei complicații acute a creșterii nivelului de zahăr din sânge.

#### Semne de diaree

- Medicul dumneavoastră sau farmacistul vă va sfătui să consumați mai multe lichide sau să urmați un tratament pentru diaree.
- Semnele de diaree includ scaune moi sau apoase.

#### Erupție trecătoare pe piele și alte reacții ale pielii

- Semnele unei erupții trecătoare și a altor reacții medicamentoase la nivelul pielii includ iritație, înroșirea pielii, vezicule la nivelul buzelor, ochilor sau gurii, exfolierea pielii, piele uscată, inflamația pielii însoțită de erupție, pierderea și/sau descuamarea suprafeței pielii.

#### **Copii și adolescenți**

TRUQAP nu este recomandat copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani. Siguranța și eficacitatea TRUQAP nu au fost studiate la această categorie de vârstă.

#### **TRUQAP împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv medicamente eliberate fără prescripție medicală. Unele medicamente prescrise pentru tratamentul unor infecții pot crește riscul de apariție a reacțiilor adverse ale TRUQAP, astfel că medicul dumneavoastră poate considera necesară reducerea dozei de TRUQAP. Vedeți mai jos exemple:

- Unele antibiotice (de exemplu, claritromicină, telitromicină).
- Unele antifungice (de exemplu, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol).
- Unele antivirale (de exemplu, boceprevir, nelfinavir, ritonavir, telaprevir).

Unele medicamente pot reduce efectul TRUQAP, de exemplu carbamazepina, fenitoina, sunătoarea (o plantă medicinală) și rifampicina.

TRUQAP poate crește riscul de apariție a reacțiilor adverse sau modifica eficacitatea dacă este asociat cu alte medicamente, precum bupropionă, carbamazepină, ciclosporină, fentanil, irinotecan, simvastatină. Medicul dumneavoastră poate ajusta dozele acestor medicamente.

Medicamentele enumerate anterior nu sunt singurele care pot interacționa cu TRUQAP. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur dacă medicamentul dumneavoastră se află printre cele enumerate mai sus.

#### **Sarcina și alăptarea**

Nu luați TRUQAP dacă sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. TRUQAP poate dăuna copilului nenăscut.

Dacă ați putea rămâne gravidă, medicul dumneavoastră vă va solicita un test de sarcină cu rezultat negativ efectuat înainte de a începe tratamentul și vă va sfătui să mai faceți un test de sarcină în timpul tratamentului.

#### **Metode de contracepție pentru bărbați și femei**

Dacă sunteți femeie, trebuie să evitați să rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu TRUQAP. Discutați despre metodele contraceptive cu medicul dumneavoastră dacă există posibilitatea de a rămâne gravidă. Dacă puteți rămâne gravidă, trebuie să folosiți metode eficiente de contracepție în timpul tratamentului cu TRUQAP și timp de 4 săptămâni după ultima doză. Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului, anunțați imediat medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă poate sfătui în privința metodelor corespunzătoare de contracepție.

Dacă sunteți bărbat, trebuie să folosiți prezervativ în timpul contactului sexual cu partenera gravidă sau care poate rămâne gravidă în perioada în care luați TRUQAP și timp de 16 săptămâni de la ultima doză. Partenera dumneavoastră trebuie să folosească și ea o metodă de contracepție adecvată. Trebuie să informați medicul dumneavoastră în cazul în care partenera rămâne gravidă.

## Alăptarea

Înainte de a lua TRUQAP, anunțați medicul dacă alăptați. Pentru siguranța copilului dumneavoastră, nu trebuie să alăptați în timpul tratamentului cu TRUQAP.

## Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

TRUQAP vă poate afecta abilitatea de a conduce sau de a folosi utilaje. Dacă aveți senzație de oboseală în timpul tratamentului cu TRUQAP, aveți grijă atunci când conduceți vehicule sau folosiți utilaje.

## TRUQAP conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

## 3. Cum să luați TRUQAP

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

- Doza obișnuită de inițiere este 400 mg (două comprimate de 200 mg) administrate de două ori pe zi (în total 4 comprimate pe zi) timp de 4 zile urmate de 3 zile fără administrare. Vezi Tabelul 1.
- Comprimatele trebuie înghițite întregi cu apă și trebuie administrate la un interval de 12 ore (2 comprimate dimineața și 2 seara) la aproximativ aceeași oră în zilele de tratament.
- Comprimatele nu trebuie mestecate, sfărâmate sau rupte înainte de a fi înghițite. Nu luați niciun comprimat care este rupt, fisurat sau care nu este intact deoarece este posibil să nu luați doza completă.
- Puteți lua medicamentul cu sau fără alimente.

**Tabelul 1 Schema de administrare TRUQAP**

Ziua	1	2	3	4	5*	6*	7*
Dimineața	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg			
Seara	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg			

\* Nu luați medicamentul în zilele 5, 6 și 7.

Notați pe cutie ziua când ați luat prima doză.

În timpul tratamentului cu TRUQAP, veți lua și un alt medicament numit fulvestrant. Medicul dumneavoastră va stabili doza și modul de administrare pentru fulvestrant.

În caz de vărsături, nu luați o doză suplimentară. Luați următoarea doză de TRUQAP la ora stabilită. Evitați consumul de grepfrut și suc de grepfrut în timpul tratamentului cu TRUQAP, deoarece poate crește riscul apariției reacțiilor adverse ale TRUQAP.

În funcție de modul în care organismul dumneavoastră răspunde la tratamentul cu TRUQAP, medicul dumneavoastră vă poate ajusta doza de TRUQAP. Este foarte important să urmați instrucțiunile medicului dumneavoastră. Dacă aveți anumite reacții adverse, medicul dumneavoastră vă poate scădea doza, vă poate întrerupe temporar tratamentul sau vă poate opri tratamentul.

Numărul de comprimate pe care trebuie să le luați depinde de doza prescrisă:

- doză de 400 mg: două comprimate de 200 mg de două ori pe zi
- doză de 320 mg: două comprimate de 160 mg de două ori pe zi
- doză de 200 mg: un comprimat de 200 mg de două ori pe zi

## Cât timp trebuie să luați TRUQAP

Luați TRUQAP cât timp cât vă spune medicul dumneavoastră.

Acesta este un tratament pe termen lung, cu o durată de luni sau ani. Medicul va monitoriza regulat starea dumneavoastră pentru a verifica dacă tratamentul este eficient. Dacă aveți întrebări legate de durata tratamentului cu TRUQAP, discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul.

#### **Dacă luați mai mult TRUQAP decât trebuie**

Dacă luați prea multe comprimate sau dacă altcineva ia medicamentul dumneavoastră, mergeți imediat la un medic sau la spital pentru recomandări. Arătați cutia de TRUQAP și acest prospect. Poate fi necesar tratament medical.

#### **Dacă uitați să luați TRUQAP**

Dacă uitați să luați o doză, o puteți lua în 4 ore de la momentul în care trebuia să o luați în mod obișnuit.

Dacă au trecut mai mult de 4 ore de la momentul în care trebuia să luați doza în mod obișnuit, nu mai luați această doză. Luați următoarea doză la ora obișnuită. Consultați Tabelul 1 pentru modul de administrare. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza omisă.

#### **Dacă încetați să luați TRUQAP**

Nu întrerupeți administrarea TRUQAP decât dacă vă spune medicul dumneavoastră. Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

### **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă apare oricare dintre următoarele reacții adverse în timpul tratamentului cu TRUQAP. Poate fi necesar ca medicul să trateze aceste simptome, să întrerupă temporar administrarea, să reducă doza sau să oprească definitiv tratamentul cu TRUQAP.

#### **Cantitate crescută de glucoză în sânge (hiperglicemie)**

- Senzație intensă de sete și senzație de uscăciune a gurii
- Nevoia de a urina mai frecvent decât de obicei
- Eliminarea unui volum mai mare de urină decât de obicei
- Pofță crescută de mâncare însoțită de pierdere în greutate

Medicul dumneavoastră sau farmacistul va monitoriza nivelurile de glucoză din sânge înainte de începerea tratamentului, cât și pe perioada tratamentului cu TRUQAP. Dacă aveți diabet zaharat va fi necesară monitorizarea mai frecventă a nivelului de glucoză din sânge.

#### **Diaree**

- Scaune moi sau apoase

Medicul dumneavoastră sau farmacistul vă va sfătui să creșteți consumul de lichide sau să luați medicamente pentru a trata diareea.

#### **Erupție trecătoare și alte reacții medicamentoase la nivelul pielii**

- Erupție trecătoare
- Înroșirea pielii
- Vezicule la nivelul buzelor, ochilor sau gurii
- Exfolierea pielii
- Piele uscată
- Inflamația pielii însoțită de erupție
- Pierderea și/sau descuamarea suprafeței pielii

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă apare oricare dintre următoarele reacții adverse:

### **Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)**

- Infecție a părților corpului care colectează sau elimină urina (infecție a tractului urinar)
- Cantitate mică de hemoglobină în sânge
- Pierderea apetitului alimentar
- Senzație de rău (greață)
- Vărsături
- Vezicule la nivelul gurii sau ulcere cu inflamația gingiei (stomatită)
- Mâncărimi (prurit)
- Senzație de oboseală
- Durere de cap

### **Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)**

- Modificarea gustului alimentelor (disgeuzie)
- Stomac deranjat, indigestie (dispepsie)
- Erupecie pe piele
- Durere, înroșirea și umflarea mucoasei din diferite zone ale corpului, de exemplu mucoasa genitală (inflamația mucoasei)
- Cantitate mare de creatinină în sânge observată la analizele de laborator, ceea ce poate fi un semn al tulburărilor renale
- Valoare mare a hemoglobinei glicozilate din sânge (un indicator al cantității de glucoză în sânge din ultimele 8 până la 12 săptămâni)
- Cantitate redusă a potasiului în sânge
- Senzație de amețelă
- Sincopă (leșin)
- Durere de stomac
- Febră
- Probleme renale, inclusiv pierderea rapidă a funcției renale (insuficiență renală acută)
- Scădere în greutate

### **Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)**

- Hipersensibilitate
- Erupecii toxice la nivelul pielii (erupție cutanată alergică)
- Cetoacidoză diabetică (o complicație gravă a creșterii nivelului de zahăr din sânge)

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează TRUQAP**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu luați acest medicament dacă observați orice deteriorare a ambalajului sau dacă comprimatul este spart, crăpat sau nu este intact.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține TRUQAP

Substanța activă din TRUQAP este capivasertib.

- Fiecare comprimat filmat TRUQAP 160 mg conține capivasertib 160 mg.
- Fiecare comprimat filmat TRUQAP 200 mg conține capivasertib 200 mg.

Celelalte componente sunt:

- Nucleul comprimatului: celuloză microcristalină (E460i), fosfat acid de calciu, croscarmeloză sodică (E468) și stearat de magneziu (E470b) (vezi pct. 2 „TRUQAP conține sodiu”).
- Învelișul: hipromeloză, dioxid de titan (E171), macrogol 3350, polidextroză, copovidonă, trigliceride cu lanț mediu, oxid negru de fer (E172), oxid roșu de fer (E172), oxid galben de fer (E172).

### Cum arată TRUQAP și conținutul ambalajului

#### TRUQAP 160 mg comprimate filmate

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare bej, marcate cu „CAV” deasupra ‘160’ pe o față și fără marcaje pe cealaltă față. Diametru aproximativ: 10 mm.

#### TRUQAP 200 mg comprimate filmate

Comprimate filmate cu formă de capsulă, biconvexe, de culoare bej, marcate cu „CAV 200” pe o față și fără marcaje pe cealaltă față. Mărime aproximativă: 14,5 mm (lungime), 7,25 mm (lățime).

TRUQAP este disponibil în blistere din aluminiu (cu simboluri de soare pentru doza de dimineață și lună pentru doza de seară) care conțin câte 16 comprimate filmate. Fiecare cutie conține 64 de comprimate (4 blistere).

### Deținătorul autorizației de punere pe piață

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suedia

### Fabricantul

AstraZeneca AB  
Gärtnavägen  
SE-152 57 Södertälje  
Suedia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

#### **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

**Acest prospect a fost revizuit în**

**Alte surse de informații**

Alte informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>