REF. RF2171925/24 REG. ISP F-28329/24

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRUQAP COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200 mg

1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

TRUQAP comprimidos, 160 mg y 200 mg.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

TRUQAP 160 mg: Cada comprimido recubierto contiene 160 mg de capivasertib.

TRUQAP 200 mg: Cada comprimido recubierto contiene 200 mg de capivasertib.

Para los excipientes, véase la sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Los comprimidos de TRUQAP 160 mg, son comprimidos redondos, biconvexos, recubiertos de color beige, con la inscripción CAV sobre 160 en un lado y sin inscripción en el reverso.

Los comprimidos de TRUQAP 200 mg, son comprimidos ovalados, biconvexos, recubiertos de color beige, con la inscripción CAV 200 en un lado y sin inscripción en el reverso.

Para los excipientes, véase la sección 6.1.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

TRUQAP es un inhibidor de quinasa indicado, en combinación con fulvestrant, para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, receptor hormonal (HR) positivos, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano negativo (HER2), con una o más alteraciones en PIK3CA/ AKT1/PTEN, detectadas mediante una prueba validada, tras la progresión con al menos un régimen endocrino en el contexto metastásico o la recidiva en los 12 meses siguientes a la finalización del tratamiento adyuvante.

4.2 Posología y Método de administración

La dosis recomendada de TRUQAP en combinación con fulvestrant es de 400 mg (dos comprimidos de 200 mg) por vía oral dos veces al día (con aproximadamente 12 horas de diferencia) con o sin alimentos, durante 4 días seguidos de 3 días sin tratamiento. Véase la Tabla 1.

La dosis recomendada de fulvestrant es de 500 mg administrados en los Días 1, 15 y 29, y a partir de ese momento una vez al mes. Refiérase al folleto de información al profesional aprobado de fulvestrant para obtener más información.

En mujeres pre/ peri-menopáusicas, TRUQAP más fulvestrant se debe combinar con un agonista de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH). Refiérase al folleto de información al profesional aprobado de fulvestrant para obtener más información.

Si se omite una dosis de TRUQAP, se puede tomar dentro de las 4 horas posteriores a la hora en que se toma habitualmente. Después de más de 4 horas, se debe omitir la dosis. La siguiente dosis de TRUQAP se debe tomar a la hora habitual. Debe haber por lo menos 8 horas de diferencia entre las dosis. Si el paciente vomita no se debe tomar una dosis adicional. La siguiente dosis de TRUQAP se debe tomar a la hora habitual.

Tabla 1 Cronograma de dosificación de TRUQAP para cada semana

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

* Sin dosificación en los días 5, 6 y 7

Duración del tratamiento

El tratamiento con TRUQAP debe continuar hasta que se produzca progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Ajustes de la dosis

I. Por Reacciones Adversas

El tratamiento con TRUQAP se puede interrumpir para manejar las reacciones adversas y se puede considerar la reducción de la dosis. Si se considera la reducción de la dosis, los lineamientos de reducción de la dosis se describen en la Tabla 2. La dosis de TRUQAP se puede reducir hasta dos veces. En las Tablas 3 a 5 se presenta una orientación de la modificación de la dosis para reacciones adversas específicas.

Tabla 2 Lineamientos de reducción de la dosis de TRUQAP por reacciones adversas

TRUQAP	Dosis y Cronograma	Número y Concentración de los Comprimidos
Dosis inicial	400 mg dos veces al día durante 4 días seguidos de 3 días sin tratamiento	Dos comprimidos de 200 mg
Primera reducción de la dosis	320 mg dos veces al día durante 4 días seguidos de 3 días sin tratamiento	Dos comprimidos de 160 mg
Segunda reducción de la dosis	200 mg dos veces al día durante 4 días seguidos de 3 días sin tratamiento	Un comprimido de 200 mg

a. Hiperglicemia
Considere consultar con un diabetólogo/ endocrinólogo al seleccionar el producto medicinal antidiabético; se debe tener en cuenta la posibilidad de hipoglicemia con la administración de la medicación antidiabética en los días de dosificación que no son con TRUQAP.

Tabla 3 Modificación de la dosis recomendada de TRUQAP para la Hiperglucemia

Grados [a] de los CTCAE y Valores de Glucosa (FG) [b] en Ayunas antes de la dosis de TRUQAP	**Recomendaciones [c]**
Grado 1 > LSN - 160 mg/dl o > LSN - 8,9 mmol/l o HbA1C > 7%	No se requiere ajuste de la dosis de TRUQAP. Considere el inicio o la intensificación del tratamiento antidiabético oral.
Grado 2 > 160 - 250 mg/dl o > 8,9 - 13,9 mmol/l	Inicie o intensifique el tratamiento antidiabético oral sin ajuste de la dosis de TRUQAP. Si la FG no disminuye a ≤ 160 mg/dl (o ≤ 8,9 mmol/l) con el tratamiento, interrumpa TRUQAP por hasta 28 días hasta que el nivel de FG disminuya a ≤ 160 mg/dl (o ≤ 8,9 mmol/l). Si se alcanza una mejoría a ≤ 160 mg/dl (o ≤ 8,9 mmol/l) dentro de los 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 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 consultar a un diabetólogo/ endocrinólogo. Inicie o intensifique el tratamiento antidiabético oral. Considere productos medicinales antidiabéticos adicionales, tales como insulina, según esté clínicamente indicado. Considere la hidratación por vía intravenosa y proporcione un manejo clínico adecuado según los lineamientos locales. Si la FG disminuye a ≤ 160 mg/dl (o ≤ 8,9 mmol/l) dentro de los 28 días, reinicie TRUQAP a un nivel de dosis más bajo y mantenga el tratamiento antidiabético iniciado o intensificado. Si la FG no disminuye a ≤ 160 mg/dl (o ≤ 8,9 mmol/l) dentro de los 28 días siguientes al tratamiento adecuado, discontinúe de forma permanente TRUQAP.

Grados [a] de los CTCAE y Valores de Glucosa (FG) [b] en Ayunas antes de la dosis de TRUQAP	Recomendaciones [c]
Grado 4 > 500 mg/dl o > 27,8 mmol/l	Suspenda TRUQAP y consulte con un diabetólogo/ endocrinólogo Inicie o intensifique el tratamiento antidiabético adecuado. Considere la insulina (dosis y duración según esté clínicamente indicado), la hidratación por vía intravenosa y proporcione un manejo clínico adecuado según los lineamientos locales. Si la FG disminuye a ≤ 500 mg/dl (o ≤ 27,8 mmol/l) en 24 horas, entonces siga la orientación de la tabla para el grado correspondiente. Si se confirma FG en > 500 mg/dl (o ≥ 27,8 mmol/l) después de 24 horas, discontinúe de forma permanente el tratamiento con TRUQAP.

[a] Calificación en grados según la Versión 4.03 de los CTCAE del NCI.

[b] También se deben tener en cuenta los aumentos de la HbA1C.

[c] Véase la sección 4.4 Advertencias especiales y precauciones especiales para obtener más recomendaciones sobre el monitoreo de la glucemia y otros parámetros metabólicos.

b. Diarrea

En pacientes con diarrea recurrente considere la profilaxis secundaria.

Tabla 4 Modificación de la dosis recomendada de TRUQAP para la Diarrea

Grado de los CTCAE [a]	Recomendaciones
Grado 1	No se requiere ajuste de dosis de TRUQAP. Inicie una terapia antidiarreica adecuada, maximice la atención de apoyo y monitoree según esté clínicamente indicado.
Grado 2	Inicie o intensifique el tratamiento antidiarreico adecuado y monitoree según esté clínicamente indicado. Interrumpa la dosis de TRUQAP por hasta 28 días hasta la recuperación a Grado ≤ 1 y reanude la dosificación de TRUQAP a la misma dosis o a un nivel de dosis más bajo según esté clínicamente indicado. Si la diarrea de Grado 2 es persistente o recurrente, mantenga la terapia médica adecuada y reinicie TRUQAP a un nivel de dosis más bajo, según esté clínicamente indicado.

Grado de los CTCAE [a]	Recomendaciones
Grado 3	Interrumpa TRUQAP. Inicie o intensifique el tratamiento antidiarreico adecuado y monitoree según esté clínicamente indicado. Si los síntomas mejoran a Grado ≤ 1 en 28 días, reanude TRUQAP a un nivel de dosis más bajo. Si los síntomas no mejoran a Grado ≤ 1 en 28 días, discontinúe de forma permanente TRUQAP
Grado 4	Discontinúe de forma permanente TRUQAP.

[a] Calificación en grados según la Versión 5.0 de los CTCAE del NCI.

c. Erupción Cutánea y otras Reacciones Cutáneas al Medicamento
Considere consultar con un dermatólogo para todos los grados de reacciones cutáneas al medicamento, independientemente de su severidad. En los pacientes con erupción cutánea persistente y/o aparición previa de erupción cutánea de Grado 3, considere la profilaxis secundaria continuando con antihistamínicos orales y/o esteroides tópicos.

Tabla 5 Modificación de la dosis recomendada de TRUQAP para erupciones cutáneas y otras reacciones cutáneas al medicamento

Grado de los CTCAE [a]	Recomendaciones
Grado 1	No se requiere ajuste de la dosis de TRUQAP. Inicie el tratamiento con emolientes y considere agregar un tratamiento antihistamínico oral no sedativo según esté clínicamente indicado para tratar los síntomas.
Grado 2	Inicie o intensifique el tratamiento con esteroides tópicos y considere los antihistamínicos orales no sedativos. Si no hay mejoría con el tratamiento, interrumpa TRUQAP. Reanude al mismo nivel de dosis una vez que la erupción cutánea sea clínicamente tolerable.

Grado de los CTCAE [a]	Recomendaciones
Grado 3	Interrumpa TRUQAP. Inicie el tratamiento dermatológico adecuado con esteroides tópicos de potencia moderada/ alta, antihistamínicos orales no sedativos y/o esteroides sistémicos. Si los síntomas mejoran dentro de los 28 días a Grado ≤ 1, reinicie TRUQAP a un nivel de dosis más bajo. Si los síntomas no mejoran a Grado ≤ 1 en 28 días, discontinúe TRUQAP. En pacientes con recurrencia de erupción cutánea intolerable de Grado ≥ 3, considere la discontinuación permanente de TRUQAP.
Grado 4	Discontinúe de forma permanente TRUQAP

[a] Calificación en grados según la Versión 5.0 de los CTCAE del NCI.

d. Otras toxicidades

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

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

[a] Calificación en grados según la Versión 5.0 de los CTCAE

II. Administración concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4

La dosis de TRUQAP se debe reducir a 320 mg dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 640 mg) cuando se administra de forma concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 (véase la sección 4.5).

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Población pediátrica

TRUQAP no está indicado para su uso en pacientes pediátricos, dado que no se ha establecido la seguridad y eficacia de TRUQAP en niños y adolescentes.

Método de administración

Los comprimidos de MARCA REGISTRADA se deben tragar enteros con agua y no se deben masticar, triturar, disolver ni dividirse. MARCA REGISTRADA no se debe ingerir si está rota, agrietada o si no está intacta.

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias especiales y precauciones especiales de uso

Hiperglucemia

Antes de iniciar el tratamiento con TRUQAP, informe a los pacientes sobre el potencial de TRUQAP de causar hiperglucemia y que se ponga en contacto de inmediato con su profesional de atención sanitaria si se presentan síntomas de hiperglucemia (por ejemplo, sed excesiva, orinar con más frecuencia de lo habitual o mayor cantidad de orina de lo habitual, aumento del apetito con pérdida de peso). A los pacientes se les deben realizar pruebas para determinar los niveles de glucosa en sangre en ayunas (FG) y HbA1C antes del tratamiento con capivasertib y a intervalos regulares durante el tratamiento. La prueba de FG se debe realizar antes de la dosis regular de TRUQAP. Se recomienda realizar pruebas de FG por lo menos cada dos semanas durante el primer mes de tratamiento y por lo menos una vez al mes a partir del segundo mes, y HbA1C cada tres meses. En los pacientes con antecedentes médicos de diabetes mellitus, en los pacientes sin antecedentes de diabetes mellitus y que muestren FG de > LSN - 160 mg/dl (> LSN - 8,9 mmol/l) durante el tratamiento o en aquellos con infecciones intercurrentes u otras afecciones que pueden requerir un control intensificado de la glucemia para prevenir el empeoramiento del metabolismo alterado de la glucosa y posibles complicaciones, a saber, la cetoacidosis diabética se requieren pruebas de FG más frecuentes. En estos pacientes se recomienda el monitoreo de la HbA1C, cetonas (preferentemente en sangre) y otros parámetros metabólicos (según se indique), además de la FG. Con base en la severidad de la hiperglucemia, la dosificación de TRUQAP se puede interrumpir, reducir o discontinuar de forma permanente (véase la sección 4.2, Tabla 3).

No se ha estudiado la seguridad de TRUQAP en pacientes con diabetes Tipo 1 y Tipo 2 que requieren insulina dado que estos pacientes fueron excluidos del estudio. Los pacientes con antecedentes de diabetes mellitus pueden requerir un tratamiento para la diabetes intensificado y deben ser monitoreados estrechamente.

Diarrea

Con frecuencia se ha informado diarrea en pacientes tratados con TRUQAP (véase la sección 4.8).

Con base en la severidad de la diarrea, la dosificación de TRUQAP se puede interrumpir, reducir o discontinuar de forma permanente (véase la sección 4.2, Tabla 4). Aconseje a los pacientes que comiencen el tratamiento antidiarreico ante el primer signo de diarrea y que aumenten los líquidos orales si se presentan síntomas de diarrea mientras toman TRUQAP. En los pacientes con diarrea se requiere el mantenimiento de la normovolemia y el equilibrio electrolítico para evitar complicaciones relacionadas con la hipovolemia y los niveles bajos de electrolitos.

Erupción cutánea y otras reacciones cutáneas al medicamento

En pacientes que reciben TRUQAP se informaron reacciones cutáneas al medicamento, incluido eritema multiforme y dermatitis exfoliativa generalizada, (véase la sección 4.8). Se debe monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de erupción cutánea o dermatitis y, con base en la severidad de las reacciones cutáneas al medicamento, la dosis se puede interrumpir, reducir o discontinuar de forma permanente (véase la sección 4.2, Tabla 5). Se recomienda la consulta temprana con un dermatólogo para garantizar una mayor precisión diagnóstica y un manejo adecuado.

4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

El mecanismo de las interacciones farmacológicas clínicas y los resultados de los estudios se describen en la sección 5.2.

Efecto de Otros Medicamentos sobre TRUQAP

Tabla 7 Interacciones farmacológicas con TRUQAP que afectan a capivasertib

Inhibidores potentes del CYP3A4 [a]	
Impacto clínico	El uso concomitante con un inhibidor potente del CYP3A4 aumenta la concentración de capivasertib, lo cual puede aumentar el riesgo de las toxicidades por TRUQAP (véase la sección 5.2).
Prevención o manejo	Reducir la dosis de TRUQAP (véase la sección 4.2).
Ejemplos [b]	Boceprevir, ceritinib, claritromicina, cobicistat, conivaptán, ensitrelvir, idelalisib, indinavir, itraconazol, josamicina, ketoconazol, lonafarnib, mibefradil, mifepristona, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ribociclib, saquinavir, ritonavir, telaprevir, telitromicina, troleandomicina, tucatinib, voriconazol. Se debe evitar la ingesta de dosis elevadas de pomelo.
Inductores potentes del CYP3A4 [c]	
Impacto clínico	El uso concomitante con un inductor potente del CYP3A4 disminuye la concentración de capivasertib, lo cual puede reducir la eficacia de TRUQAP (véase la sección 5.2).
Prevención o manejo	No se recomienda el uso concomitante de inductores potentes del CYP3A4.
Ejemplos [b]	Carbamazepina, fenitoína, rifampicina, hierba de San Juan.
Inductores moderados del CYP3A4 [d]	

Impacto clínico	Existe la posibilidad de que se produzca una disminución de la concentración de capivasertib cuando TRUQAP se utiliza de forma concomitante con inductores moderados del CYP3A4. Esto puede reducir la eficacia de TRUQAP.
Prevención o manejo	Los inductores moderados del CYP3A4 se deben utilizar con precaución con MARCA COMERCIAL.
Ejemplos [b]	Bosentán, cenobamato, dabrafenib, elagolix, etravirina, lersivirina, lesinurad, lopinavir, lorlatinib, metamizol, mitapivat, modafinilo, nafcilina, pexidartinib, fenobarbital, rifabutina, semagacestat, sotorasib, talviralina, telotristat de etilo, tioridazina.

[a] Los inhibidores potentes aumentan el AUC de sustratos sensibles del CYP3A4 (por ejemplo midazolam) ≥ 5 veces.
[b] Estos ejemplos son una guía y no se consideran una lista completa de todos los medicamentos posibles que pueden adecuarse en esta categoría. El proveedor de atención sanitaria debe consultar las referencias apropiadas para obtener información completa.
[c] Los inductores potentes disminuyen el AUC de los sustratos sensibles del CYP3A4 (por ejemplo, midazolam) en ≥ 80%.
[d] Los inductores moderados disminuyen el AUC de los sustratos sensibles del CYP3A4 (por ejemplo, midazolam) entre ≥ 50% y < 80%.

Efecto de TRUQAP sobre Otros Medicamentos

Tabla 8 Interacciones farmacológicas con TRUQAP que pueden afectar a otros medicamentos

Sustratos del CYP3A	
Impacto clínico	La concentración de los medicamentos que se eliminan principalmente a través del metabolismo del CYP3A puede aumentar con el uso concomitante con TRUQAP. Esto puede

	resultar en una mayor toxicidad de estos medicamentos, dependiendo de su ventana terapéutica.
Prevención o manejo	Es posible que sea necesario ajustar la dosis de los medicamentos que se eliminan principalmente a través del metabolismo del CYP3A y tienen una ventana terapéutica estrecha. Refiérase a la orientación específica en la información para la prescripción de estos medicamentos.
Ejemplos [a]	Carbamazepina, ciclosporina, fentanilo, pimozida, simvastatina, tacrolimus.
Interacciones con transportadores hepáticos (OATP1B1, OATP1B3)	
Impacto clínico	La concentración de medicamentos que son sensibles a la inhibición de OATP1B1 y/u OATP1B3 si son metabolizados por el CYP3A4, puede aumentar con el uso concomitante con TRUQAP (véase la sección 5.2). Esto puede resultar en una mayor toxicidad.
Prevención o manejo	Dependiendo de su ventana terapéutica, puede ser necesario un ajuste de la dosis para los medicamentos que son sensibles a la inhibición de OATP1B1 y/u OATP1B3, si son metabolizados por el CYP3A4. Refiérase a la orientación específica en la información para la prescripción de estos medicamentos.
Ejemplos [a]	Simvastatina
Interacciones con transportadores renales (MATE1, MATE2K, OCT2)	
Impacto clínico	La concentración de medicamentos que son sensibles a la inhibición de MATE1, MATE2K y/u OCT2 puede aumentar con el uso concomitante con TRUQAP (véase la sección 5.2). Esto puede resultar en una mayor toxicidad. Durante el tratamiento con TRUQAP se pueden observar aumentos transitorios de la creatinina en suero debido a la inhibición de OCT2, MATE1 y MATE2K por capivasertib.
Prevención o manejo	Dependiendo de su ventana terapéutica, puede ser necesario un ajuste de la dosis para los medicamentos que son sensibles a la inhibición de MATE1, MATE2K, OCT2. Refiérase a la

	orientación específica en la información para la prescripción de estos medicamentos.
Ejemplos [a]	Dofetilida, procainamida.

[a] Estos ejemplos son una guía y no se consideran una lista completa de todos los medicamentos posibles que pueden adecuarse en esta categoría. El proveedor de atención sanitaria debe consultar las referencias apropiadas para obtener información completa.

4.6 Embarazo, lactancia y fertilidad

Anticoncepción en hombres y mujeres

Se debe advertir a las mujeres con capacidad de concebir que eviten quedar embarazadas mientras reciben TRUQAP. Antes de iniciar el tratamiento se debe realizar una prueba de embarazo en mujeres con capacidad de concebir, y se debe verificar que sea negativa antes de iniciar el tratamiento, y se debe considerar volver a realizar la prueba durante todo el tratamiento.

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

Embarazo

No existen datos del uso de MARCA COMERCIAL en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva (véase la sección 5.3). Por lo tanto, TRUQAP no se recomienda durante el embarazo ni en mujeres con capacidad de concebir que no utilicen anticonceptivos.

Lactancia

No se sabe si capivasertib o sus metabolitos se excretan en la leche humana. La exposición a capivasertib se confirmó en crías de rata lactantes, lo cual puede indicar la excreción de capivasertib en la leche. No se puede excluir un riesgo para el niño lactante (véase la sección 5.3). Durante el tratamiento con TRUQAP se debe discontinuar la lactancia.

Fertilidad

No existen datos clínicos sobre fertilidad. En estudios en animales, capivasertib provocó degeneración tubular en los órganos reproductores masculinos en ratones, ratas y perros, si bien no tuvo efectos sobre la fertilidad en ratas macho. No se ha estudiado el efecto sobre la fertilidad femenina en ratas (véase la sección 5.3).

Por favor, refiérase a la sección 4.6 de la información para la prescripción de fulvestrant.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

TRUQAP no influye sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, durante el tratamiento con capivasertib, se ha informado fatiga y se debe advertir a los pacientes que experimentan este síntoma que tengan precaución al conducir o utilizar maquinaria.

4.8 Efectos indeseables

Resumen general del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de TRUQAP se basa en los datos de 355 pacientes que recibieron TRUQAP más fulvestrant en CAPItello-291.

Las reacciones adversas más frecuentes (informadas con una frecuencia de ≥ 20%), fueron diarrea (72,4%), erupción cutánea (40,3%), náuseas (34,6%), fatiga (20,8%) y vómitos (20,6%). Las reacciones adversas de Grado 3 o 4 más frecuentes (informadas con una frecuencia de ≥ 2%) fueron erupción cutánea (12,4%), diarrea (9,3%), hiperglucemia (2,3%), anemia (2,0%) y estomatitis (2,0%).

Se observaron reacciones adversas serias (SAR) en 23 (6,5%) pacientes que recibieron TRUQAP más fulvestrant. Las reacciones adversas serias informadas en ≥ 1% de los pacientes que recibieron TRUQAP más fulvestrant incluyeron erupción cutánea en 8 (2,3%), diarrea en 6 (1,7%) y vómitos en 4 (1,1%).

Se informaron reducciones de la dosis debido a reacciones adversas en 62 (17,5%) pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes (informadas con una frecuencia ≥ 2%) que llevaron a una reducción de la dosis de TRUQAP fueron diarrea (7,9%) y erupción cutánea (4,5%).

La discontinuación del tratamiento debido a reacciones adversas se produjo en 33 (9,3%) pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes (informadas con una frecuencia de ≥ 2%) que llevaron a la discontinuación del tratamiento fueron erupción cutánea (4,5%), diarrea (2,0%) y vómitos (2,0%).

Reacciones Adversas al Medicamento

Las reacciones adversas al medicamento (ADR) están organizadas según la Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC) del MedDRA. Dentro de cada SOC, los términos preferidos se ordenan por frecuencia decreciente y luego por seriedad decreciente. Las frecuencias de aparición de reacciones adversas se definen como: muy frecuentes (≥ 1/ 10); frecuentes (≥ 1/ 100 a < 1/ 10); poco frecuentes (≥ 1/ 1000 a < 1/ 100); raras (≥ 1/ 10.000 a < 1/ 1000); muy raras (< 1/ 10.000) y no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 9 Reacciones adversas al medicamento

SOC del MedDRA	Término del MedDRA	Cualquier Grado (%)	Grado 3 o 4 (%)
Infecciones e infestaciones	Infección de las Vías Urinarias [1]	Muy Frecuente 48 (13,5)	6 (1,7)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Muy Frecuente 37 (10,4)	7 (2,0)
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad [2]	Poco Frecuente 3 (0,8)	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperglucemia [3]	Muy Frecuente 60 (16,9)	8 (2,3)
	Disminución del apetito	Muy Frecuente 59 (16,6)	1 (0,3)
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia	Frecuente 21 (5,9)	0
Trastornos gastrointestinales	Diarrea [4]	Muy Frecuente 257 (72,4)	33 (9,3)
	Náuseas	Muy Frecuente 123 (34,6)	3 (0,8)
	Vómitos	Muy Frecuente 73 (20,6)	6 (1,7)
	Estomatitis [5]	Muy Frecuente 61 (17,2)	7 (2,0)
	Dispepsia	Frecuente 18 (5,1)	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea [6]	Muy Frecuente 143 (40,3)	44 (12,4)
	Prurito	Muy Frecuente 44 (12,4)	2 (0,6)
	Piel seca	Frecuente 25 (7,0)	0
	Eritema multiforme	Frecuente 6 (1,7)	3 (0,8)
	Erupción por el Medicamento	Frecuente 4 (1,1)	4 (1,1)

Tabla 9 Reacciones adversas al medicamento

SOC del MedDRA	Término del MedDRA	Cualquier Grado (%)	Grado 3 o 4 (%)
	Dermatitis	Poco Frecuente 3 (0,8)	0
	Dermatitis exfoliativa generalizada	Poco Frecuente 2 (0,6)	2 (0,6)
	Erupción Cutánea Tóxica	Poco Frecuente 1 (0,3)	0
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	Fatiga	Muy Frecuente 74 (20,8)	2 (0,6)
	Inflamación de las mucosas	Frecuente 11 (3,1)	1 (0,3)
Exámenes complementarios	Aumento de la creatinina en sangre	Frecuente 16 (4,5)	1 (0,3)
	Aumento de la hemoglobina glicosilada	Frecuente 5 (1,4)	0

[1] La Infección de las Vías Urinarias incluye infección de las vías urinarias y cistitis.
[2] La hipersensibilidad incluye hipersensibilidad e hipersensibilidad al medicamento.
[3] La hiperglucemia incluye hiperglucemia y aumento de la glucosa en sangre.
[4] La diarrea incluye diarrea y deposiciones frecuentes.
[5] La estomatitis incluye estomatitis, úlcera aftosa y ulceración bucal.
[6] La erupción cutánea incluye eritema, erupción cutánea, erupción cutánea eritematosa, erupción cutánea macular, erupción cutánea maculo-papular, erupción cutánea papular y erupción cutánea pruriginosa.

Descripción de la reacción adversa seleccionada

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. En el estudio, fue necesaria una reducción de la dosis en 2 (0,6%) pacientes y 1 (0,3%) paciente discontinuó el tratamiento debido a la hiperglucemia. De los 60 pacientes con hiperglucemia, 28 (46,7%) pacientes fueron tratados con medicación hipoglucemiante (incluida insulina en 10 (16,7%) pacientes).

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. Se requirió una reducción de la dosis en 28 (7,9%) pacientes y 7 (2,0%) pacientes discontinuaron 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 cutánea
Se informó erupción cutánea (que incluye eritema, erupción cutánea, erupción cutánea eritematosa, erupción cutánea macular, erupción cutánea maculo-papular, erupción cutánea papular y erupción cutánea pruriginosa) en 143 (40,3%) pacientes. El Grado 3 y/o 4 se produjo en 44 (12,4%) de los pacientes que recibieron capivasertib. Se requirió una reducción de la dosis en 16 (4,5%) pacientes y 16 (4,5%) pacientes discontinuaron TRUQAP debido a una erupción cutánea.

Informe de efectos secundarios
Si presenta algún efecto secundario, informe a su médico, químico-farmacéutico o enfermera.
Esto incluye cualquier posible efecto secundario no mencionado en este folleto.
También puede informar directamente los efectos secundarios a través del correo electrónico: farmacovigilanciachile@astrazeneca.com.

4.9 Sobredosis

Actualmente no existe un tratamiento específico en caso de una sobredosis con TRUQAP y no están establecidos los posibles síntomas de sobredosis. Los médicos deben seguir medidas generales de apoyo y los pacientes deben ser tratados sintomáticamente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades de farmacodinamia

Mecanismo de acción
Capivasertib es un inhibidor potente y selectivo de la actividad de la 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 positiva de otras vías de señalización, mutaciones de la AKT, pérdida de la función Fosfatasa y Homóloga de la Tensina (PTEN) y mutaciones en la subunidad catalítica de PI3K (PIK3CA).

Capivasertib inhibe la fosforilación de sustratos de la AKT negativos, tales como la glucógeno sintasa quinasa 3-β (GSK3β) y el sustrato de AKT rico en prolina de 40 kilodaltons (PRAS40). Capivasertib reduce el crecimiento de una variedad de líneas celulares derivadas de tumores sólidos y enfermedades hematológicas. Múltiples líneas celulares del cáncer de mama fueron sensibles a la monoterapia con capivasertib. Dentro de las líneas celulares que mostraron mayor sensibilidad a capivasertib hubo un enriquecimiento de mutaciones PIK3CA o AKT1, o pérdida de PTEN. Algunas líneas celulares que carecían de dichas mutaciones también fueron sensibles a capivasertib.

In vivo, capivasertib en monoterapia inhibe el crecimiento de modelos de injerto heterólogo de cáncer humano representativos de diferentes tipos de tumores, incluidos modelos de cáncer de mama con receptores de estrógeno positivos (ER^+) y triple negativo con mutaciones *PIK3*CA, de *AKT*1, pérdida de *PTEN* y amplificación de HER2. El tratamiento combinado con capivasertib y fulvestrant demostró una mayor respuesta antitumoral en una variedad de modelos PDX de cáncer de mama humano representativos de diferentes subconjuntos de cáncer de mama. Esto incluyó modelos sin mutaciones o alteraciones detectables en *PIK3*CA, *PTEN* o *AKT*, así como modelos con mutaciones o alteraciones en *PIK3*CA, *PTEN* o *AKT*.

Electrofisiología Cardíaca

Según un análisis de respuesta a la exposición 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 media de la $C_{máx}$ en estado estable después de 400 mg dos veces al día. A la dosis recomendada de 400 mg dos veces al día no se observó ningún efecto clínicamente relevante de capivasertib sobre la prolongación del QT asociado con un efecto proarrítmico.

Eficacia clínica

CAPItello-291 fue un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo diseñado para demostrar la eficacia y la seguridad de TRUQAP en combinación con fulvestrant en mujeres adultas, pre o posmenopáusicas y hombres adultos con cáncer de mama localmente avanzada (inoperable) o metastásico HR positivo y HER2 negativo después de la recurrencia o progresión durante o después de un tratamiento basado en inhibidores de la aromatasa (AI).

Los pacientes fueron excluidos si tenían más de 2 líneas de terapia endocrina para la enfermedad localmente avanzada (inoperable) o metastásica, más de 1 línea de quimioterapia para la enfermedad localmente avanzada (inoperable) o metastásica, tratamiento previo con AKT, PI3K, inhibidores de mTOR, fulvestrant y/u otros SERD, 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.

Un total de 708 pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 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 de un ciclo de tratamiento de 28 días. Se administraron 500 mg de fulvestrant en los días 1 y 15 del ciclo 1 y luego en el día 1 de un ciclo de 28 días. Las mujeres peri/ premenopáusicas 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 (región 1: EE. UU., Canadá, Europa occidental, Australia e Israel en comparación con región 2: América Latina, Europa del este y Rusia en comparación con Región 3: Asia). El tratamiento se administró hasta la progresión de la enfermedad, la muerte, el retiro del consentimiento o la toxicidad inaceptable. Se recopiló una muestra del tumor antes de la aleatorización para determinar retrospectivamente el estado de alteración de *PIK3*CA/ *AKT1*/ *PTEN* mediante pruebas centrales.

Las características demográficas y basales estuvieron bien equilibradas entre las ramas. De los 708 pacientes, la mediana de edad fue de 58 años (rango de 26 a 90); mujer (99%); blancos (57,5%), asiáticos (26,7%), negros (1,1%); estado funcional del Grupo de Oncología Cooperativo del Este (ECOG) 0 (65,7%), 1 (34,2%), el 21,8% eran pre/ perimenopáusicas. Todos los pacientes recibieron terapia previa de base endocrina (100% tratamiento basado en AI y el 44,1% recibió tamoxifeno). En el 70,1% de los pacientes se informó tratamiento previo con inhibidor de CDK4/ 6. En el 18,2% de los pacientes se informó quimioterapia para la enfermedad localmente avanzada (inoperable) o metastásica. Los datos demográficos de los pacientes del subgrupo con alteración de PIK3CA/ AKT1/ PTEN fueron en general representativos de la población general del estudio.

Los criterios de valoración primarios duales fueron la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por el investigador en la población total y la SLP en el subgrupo con alteración en PIK3CA/ AKT1/ PTEN según los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST) v1.1. Los criterios de valoración secundarios clave de supervivencia global (SG) y tasa de respuesta objetiva (ORR) se analizarán formalmente en futuros límites de corte de los datos.

En el momento del análisis primario, la mediana de duración del seguimiento de la SLP en la población total fue de 13 meses (rango: 0 a 25 meses) en los pacientes censurados.

El estudio demostró una mejoría estadística y clínicamente significativa en la SLP para los pacientes que recibieron TRUQAP más fulvestrant en comparación con los pacientes que recibieron placebo más fulvestrant, tanto en la población total como en el subgrupo con alteración en PIK3CA/ AKT1/ PTEN. Los resultados de la SLP según la evaluación del investigador estuvieron respaldados por resultados consistentes de una evaluación ciega del comité de revisión independiente (BIRC). Una evaluación preliminar de la SG en la población total (28% de madurez) y en la población alterada (30% de madurez) en el momento del análisis primario de la SLP no sugiere un efecto perjudicial sobre la supervivencia del tratamiento con capivasertib más fulvestrant en comparación con placebo más fulvestrant. La ORR evaluada por el investigador en pacientes que recibieron TRUQAP más fulvestrant y placebo más fulvestrant fue del 22,9% y del 12,2%, respectivamente, en la población total y del 28,8% y del 9,7%, respectivamente, en el subgrupo alterado.

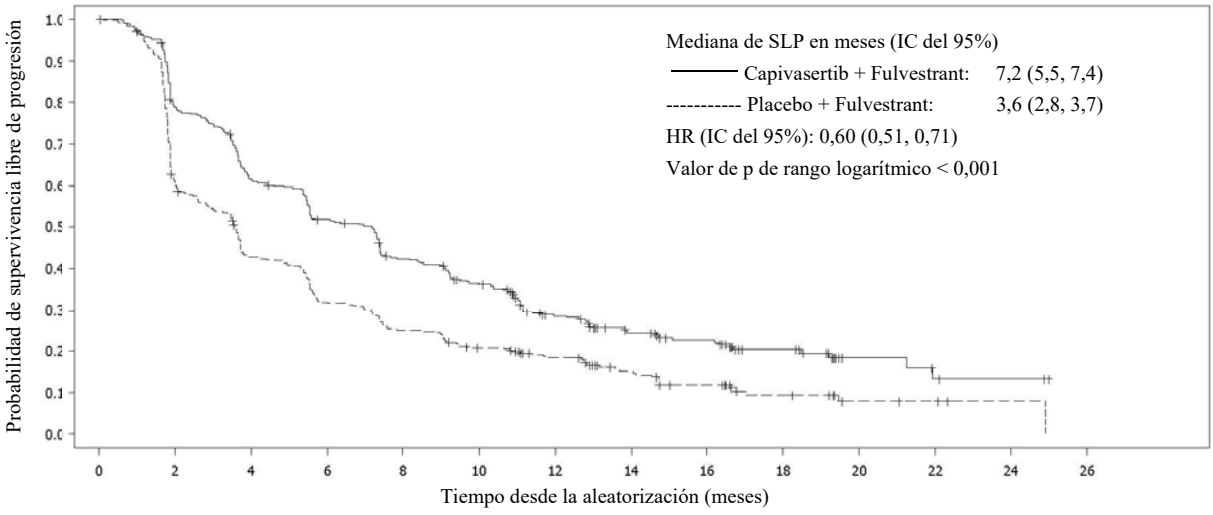
Los resultados de eficacia para la población total y el subgrupo con alteración en PIK3CA/ AKT1/ PTEN se presentan en la tabla 10 y en las figuras 1 y 2.

Tabla 10: Supervivencia Libre de Progresión, según la Evaluación del Investigador en la Población Total y el Subgrupo con Alteración en PIK3CA/ AKT1/ PTEN

	Población total **N = 708**		**Subgrupo con alteración en PIK3CA/ AKT1/ PTEN** **N = 289**	
	TRUQAP más fulvestrant **N = 355**	**Placebo más fulvestrant** **N = 353**	**TRUQAP más fulvestrant** **N = 155**	**Placebo más fulvestrant** **N = 134**
Número de eventos de SLP – n (%)	258 (72,7)	293 (83,0)	121 (78,1)	115 (85,8)
Mediana de meses de SLP (IC del 95%)	7,2 (5,5, 7,4)	3,6 (2,8, 3,7)	7,3 (5,5, 9,0)	3,1 (2,0, 3,7)
Cociente de riesgos (IC del 95%) [a]	0,60 (0,51, 0,71)		0,50 (0,38, 0,65)	
Valor de p [b]	< 0,001		< 0,001	

[a] Modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado. Un cociente de riesgos < 1 favorece a capivasertib + fulvestrant. Para la Población Total, prueba de rango logarítmico y modelo de Cox estratificado por la presencia de metástasis hepáticas (sí en comparación con no), uso previo de inhibidores de CDK4/ 6 (sí en comparación con no) y región geográfica (Región 1: Estados Unidos, Canadá, Europa Occidental, Australia e Israel, Región 2: América Latina, Europa del Este y Rusia en comparación con Región 3: Asia). Para la población con alteración, la prueba de rango logarítmico y el modelo de Cox se estratificaron según la presencia de metástasis hepáticas (sí en comparación con no) y el uso previo de inhibidores de CDK4/ 6 (sí en comparación con no).
[b] Prueba de rango logarítmico estratificada.

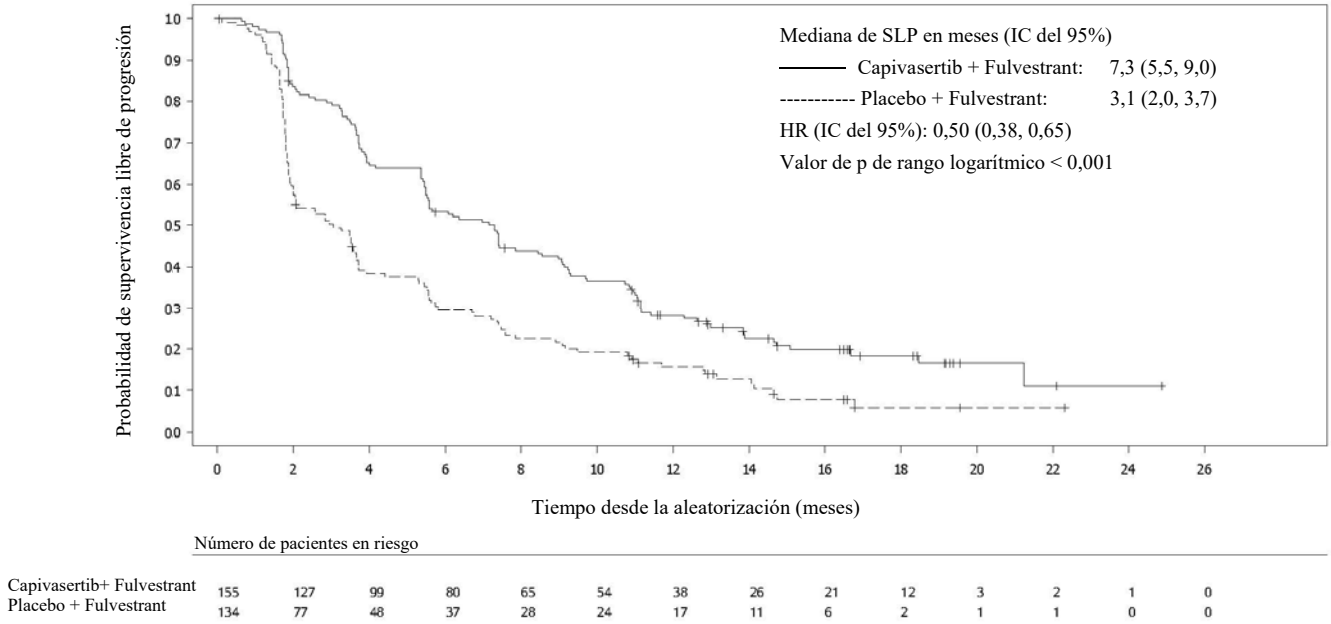
Figura 1 – Gráfico de Kaplan-Meier de la Supervivencia Libre de Progresión en CAPItello-291 (Evaluación del Investigador, Población Total)



Número de pacientes en riesgo

Capivasertib+ Fulvestrant	355	266	207	172	138	115	78	55	43	25	8	5	2	0
Placebo + Fulvestrant	353	207	142	106	83	66	51	33	23	11	4	3	1	0

Figura 2 – Gráfico de Kaplan-Meier de la Supervivencia Libre de Progresión en CAPItello-291 (Evaluación del Investigador, subgrupo con alteración en PIK3CA/ AKT1/ PTEN)



En todos los subgrupos especificados previamente Se observó una mejoría en la SLP para los pacientes tratados con TRUQAP más fulvestrant, incluida la exposición previa a inhibidores de CDK4/ 6 y en la población con tumores no alterados que comprendía pacientes con población de tumores no alterados confirmados y aquellos sin resultados de pruebas disponibles.

5.2 Propiedades de farmacocinética

Cuando se administró a los pacientes la farmacocinética de capivasertib se ha caracterizado en sujetos sanos y en pacientes con tumores sólidos. La exposición sistémica (AUC y $C_{máx}$) aumentó aproximadamente de forma proporcional a la dosis en el rango de dosis de 80 a 800 mg. Después de la dosificación intermitente de 400 mg de capivasertib dos veces al día, 4 días en tratamiento, 3 días de descanso, se prevé que se alcancen niveles de estado estable cada 3er y 4to día de dosificación 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 $C_{máx}$ en estado estable).

Absorción

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

Efecto de los Alimentos

Cuando capivasertib se administró después de una comida rica en grasas y calorías (aproximadamente 1000 kcal), la proporción entre alimentación y ayuno fue de 1,32 y 1,23, para el AUC y la $C_{máx}$, respectivamente, en comparación con cuando se administró después de un ayuno nocturno. Cuando capivasertib se administró después de una dieta baja en grasas y calorías (aproximadamente 400 kcal), la exposición fue similar a la observada después de la administración en ayunas con proporciones entre alimentación y ayuno de 1,14 y 1,21, para el AUC y la $C_{máx}$, respectivamente. La administración concomitante con alimentos no produjo cambios clínicamente relevantes en la exposición.

Distribución

La media del volumen de distribución (V_{ss}) fue de 205 l después de la administración intravenosa a sujetos sanos. Capivasertib no se une ampliamente a las proteínas plasmáticas (porcentaje libre 22%) y la proporción de plasma a sangre es de 0,71.

Eliminación

La vida media efectiva después de dosis múltiples en pacientes fue de 8,3 horas. La media de la depuración plasmática total fue de 38 l/h después de una administración intravenosa única a sujetos sanos. La media de la depuración plasmática oral total 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 media de la recuperación total de la dosis radiactiva fue del 45% en la orina y del 50% en las heces. La depuración renal fue del 21% de la depuración total. Capivasertib se elimina principalmente por metabolismo.

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 medicamento. Se cuantificó un metabolito oxidativo menor en un 2% y capivasertib representó un 15% del material circulante total relacionado con el medicamento. No se han identificado metabolitos activos.

Poblaciones especiales

Efecto de la raza, la edad, el género y el peso

No hubo diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de capivasertib según la raza/ origen étnico (incluidos pacientes blancos y asiáticos), género o edad. Hubo una correlación estadísticamente significativa entre la depuración 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, dado que el efecto previsto sobre la exposición a capivasertib fue pequeño.

Insuficiencia renal

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

No hay datos sobre la insuficiencia renal severa o la enfermedad renal en etapa terminal (depuración de creatinina < 30 ml/min).

Insuficiencia hepática

Según los análisis de farmacocinética poblacional, el AUC y la $C_{máx}$ fueron un 5% más altos en los pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina ≤ LSN y AST > LSN, o bilirrubina > 1 LSN a ≤ 1,5 LSN), en comparación con los pacientes con función hepática normal. No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve.

Según datos limitados, el AUC y la $C_{máx}$ fueron un 17% y un 13% más altos respectivamente en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina > 1,5 LSN a ≤ 3 LSN), en comparación con los pacientes con función hepática normal. Hay datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática moderada y no hay datos en insuficiencia hepática severa.

Interacción Farmacológica

Efectos de Otros Productos Medicinales sobre capivasertib

Los estudios *in vitro* han demostrado que capivasertib es metabolizado principalmente por las enzimas CYP3A4 y UGT2B7.

En un estudio en sujetos sanos, la administración concomitante de múltiples dosis de 200 mg del inhibidor potente del CYP3A4 itraconazol con una dosis única de 80 mg de capivasertib aumentó el AUC y la $C_{máx}$ de capivasertib en un 95% y un 70%, respectivamente, en comparación con una dosis única de 80 mg de capivasertib administrada sola. Con el régimen de dosis terapéutica, el aumento previsto en el AUC y la $C_{máx}$ de capivasertib por itraconazol es de entre el 52% y el 56%, y entre el 30% y el 35%, respectivamente, durante un ciclo de dosificación.

En un estudio en pacientes con cáncer de próstata, el inductor potente del CYP3A4, enzalutamida, disminuyó el AUC de capivasertib en aproximadamente un 40% a un 50% y se prevé que rifampicina disminuya el AUC de capivasertib en aproximadamente un 70%.

La administración concomitante de una dosis única de 400 mg de capivasertib después de dosis repetidas del agente reductor de ácido rabeprazol a 20 mg dos veces al día durante 3 días en sujetos sanos no produjo cambios clínicamente relevantes en la exposición a capivasertib. El AUC y la $C_{máx}$ de capivasertib disminuyeron un 6% y un 27% respectivamente cuando se administró con y sin rabeprazol. Además, un análisis de farmacocinética poblacional no mostró ningún impacto significativo de la administración concomitante de agentes reductores de ácido sobre la farmacocinética de capivasertib en pacientes. Capivasertib se puede administrar con agentes reductores de ácido.

Según modelos de farmacocinética de base fisiológica, el aumento previsto en el AUC de capivasertib por los inhibidores moderados verapamilo y eritromicina es aproximadamente del 40%, con menos impacto sobre la $C_{máx}$. Se prevé que la administración concomitante con el inhibidor de UGT2B7 probenecid provocará un aumento en el AUC de capivasertib del 23 al 37% durante un ciclo de dosificación.

Efectos de capivasertib sobre Otros Productos Medicinales

La administración concomitante de TRUQAP a la dosis recomendada con midazolam (sustrato del CYP3A), aumentó el AUC de midazolam en un 15% el 3er día sin dosificación y en un 77% el 4to día de administración de capivasertib, lo cual muestra que capivasertib es un inhibidor débil del CYP3A.

En estudios *in vitro* capivasertib inhibió las enzimas metabolizadoras CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 y UGT1A1 y los transportadores de medicamentos BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT3, OCT2, MATE1 y MATE2K.

Según datos *in vitro* y modelos fisiológicos, se predijo que capivasertib no tendría ningún efecto sobre el AUC de los sustratos CYP2C9, CYP2D6 o UGT1A1, atorvastatina o rosuvastatina. No se predijo ninguna interacción significativa para metformina (aumento del AUC del 2% al 40%, según el día de dosificación de capivasertib).

5.3 Datos preclínicos de seguridad

Toxicidad No Clínica/ a Dosis Repetidas

Los principales órganos o sistemas objetivo de la toxicidad fueron la señalización de la insulina (aumento de los niveles de glucosa y de insulina en ratas y perros), los órganos reproductores de machos (degeneración tubular en ratas y perros) y el sistema renal en ratas (poliuria, disminución del tamaño de las células epiteliales tubulares, disminución del tamaño y peso de los riñones). Los hallazgos presentes después de 1 mes de administración fueron en gran medida reversibles dentro del mes posterior al cese de la administración. Los hallazgos se produjeron en concentraciones plasmáticas inferiores o similares a las de los seres humanos (aproximadamente 0,14 a 2 veces) con la dosis recomendada de 400 mg dos veces al día (basada en el AUC total).

Mutagenicidad y carcinogenicidad

Capivasertib no mostró potencial mutagénico o genotóxico *in vitro*. Cuando se administraron dosis 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 para la reproducción

Toxicidad Embrionaria y Fetal/ para el Desarrollo

En un estudio embrionario y fetal en la rata, capivasertib provocó un aumento de las pérdidas después de la implantación, un aumento de las muertes embrionarias tempranas, junto con una reducción del peso del útero grávido y fetal, y variaciones viscerales fetales menores. Estos efectos se observaron a un nivel de dosis de 150 mg/kg/día que causó toxicidad materna, y donde las concentraciones plasmáticas fueron aproximadamente 0,8 veces la exposición en los seres humanos a la dosis recomendada de 400 mg dos veces al día (basado en el AUC total). Cuando capivasertib se administró a ratas preñadas a 150 mg/kg/día durante toda la gestación y durante la lactancia temprana, hubo una reducción en el peso de la camada y de las crías.

En las crías lactantes se confirmó la exposición a capivasertib, lo cual puede indicar la posibilidad de excreción de capivasertib en la leche humana.

Fertilidad

Capivasertib no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad en ratas macho. No se han estudiado los efectos sobre la fertilidad femenina en animales.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes **(según lo autorizado en el registro sanitario)**

6.2 Incompatibilidades

No aplica.

6.3 Vida útil

Revisar fecha de caducidad indicada en el envase.

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Almacenar en el envase original a 30°C o menos.

6.5 Instrucciones de uso, manipulación y eliminación

TRUQAP: Cualquier producto no utilizado o material de desecho se debe eliminar de conformidad con los requisitos locales.

Titular de Registro
AstraZeneca S.A., Isidora Goyenechea 3477, Piso 2, Las Condes, Santiago, Chile.

Fabricado terminado por AstraZeneca AB, Gärtunavägen, 152 57 Södertälje, Suecia.