▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TRUQAP 160 mg compresse rivestite con film
TRUQAP 200 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

TRUQAP 160 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 160 mg di capivasertib.

TRUQAP 200 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg di capivasertib.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film (compressa).

TRUQAP 160 mg compresse rivestite con film

Compresse rivestite con film di colore beige, biconvesse, rotonde con impresso "CAV" sopra "160" su un lato e lisce sul retro. Diametro approssimativo: 10 mm.

TRUQAP 200 mg compresse rivestite con film

Compresse rivestite con film di colore beige, biconvesse, a forma di capsula, con impresso "CAV 200" su un lato e lisce sul retro. Dimensioni approssimative: 14,5 mm (lunghezza), 7,25 mm (larghezza).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

TRUQAP è indicato in associazione a fulvestrant per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico positivo al recettore degli estrogeni (*oestrogen receptor*, ER), HER2-negativo, con una o più alterazioni di *PIK3CA/AKT1/PTEN* in seguito a recidiva o progressione durante o dopo un regime a base endocrina (vedere paragrafo 5.1).

Nelle donne in pre- o perimenopausa, il trattamento con TRUQAP più fulvestrant deve essere associato a un agonista dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (*luteinising hormone releasing hormone*, LHRH).

Per gli uomini, deve essere presa in considerazione la somministrazione di un agonista dell'LHRH secondo gli attuali standard di pratica clinica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con TRUQAP deve essere iniziato e supervisionato da un medico esperto nell'uso di medicinali antitumorali.

I pazienti con carcinoma mammario ER-positivo e HER2-negativo in stadio avanzato devono essere selezionati per il trattamento con TRUQAP in base alla presenza di una o più alterazioni di *PIK3CA/AKT1/PTEN* che devono essere valutate tramite un dispositivo medico-diagnostico *in vitro* (*in vitro diagnostic medical device*, IVD) marcato CE corrispondente allo scopo previsto. Se l'IVD marcato CE non è disponibile, deve essere utilizzato un test validato alternativo.

Posologia

La dose raccomandata di TRUQAP è di 400 mg (due compresse da 200 mg) due volte al giorno, a circa 12 ore di distanza (dose giornaliera totale di 800 mg), per 4 giorni seguiti da 3 giorni senza trattamento. Vedere la Tabella 1.

Tabella 1 Schema di somministrazione di TRUQAP per ogni settimana

Giorno	**1**	**2**	**3**	**4**	**5***	**6***	**7***
Mattina	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg			
Sera	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg			

* Nessuna somministrazione nei giorni 5, 6 e 7.

TRUQAP deve essere somministrato in concomitanza con fulvestrant. La dose raccomandata di fulvestrant è 500 mg somministrati nei Giorni 1, 15 e 29 e successivamente una volta al mese. Fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di fulvestrant per maggiori informazioni.

Dose saltata
Se si dimentica una dose di TRUQAP, la dose dimenticata può essere assunta entro 4 ore dall'orario in cui la si assume di solito. Dopo più di 4 ore, la dose deve essere saltata. La dose successiva di TRUQAP deve essere assunta alla solita ora. Devono trascorrere almeno 8 ore tra le dosi.

Vomito
Se il paziente vomita, non deve essere assunta una dose aggiuntiva. La dose successiva di TRUQAP deve essere assunta alla solita ora.

Durata del trattamento
Il trattamento con capivasertib deve continuare fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile.

Aggiustamenti della dose
Il trattamento con TRUQAP può essere sospeso per gestire le reazioni avverse e può essere presa in considerazione una riduzione della dose. Le riduzioni della dose per TRUQAP devono essere effettuate come descritto nella Tabella 2. La dose di capivasertib può essere ridotta fino a due volte. Le linee guida per la modifica della dose per reazioni avverse specifiche sono presentate nelle Tabelle 3-5.

Tabella 2 Linee guida per la riduzione della dose di TRUQAP in caso di reazioni avverse

TRUQAP	**Dose e tempi di assunzione**	**Numero e dosaggio delle compresse**
Dose iniziale	400 mg due volte al giorno per 4 giorni, seguiti da 3 giorni senza trattamento	Due compresse da 200 mg due volte al giorno

Prima riduzione della dose	320 mg due volte al giorno per 4 giorni, seguiti da 3 giorni senza trattamento	Due compresse da 160 mg due volte al giorno
Seconda riduzione della dose	200 mg due volte al giorno per 4 giorni, seguiti da 3 giorni senza trattamento	Una compressa da 200 mg due volte al giorno

Iperglicemia

Tabella 3 Modifica della dose raccomandata per TRUQAP in caso di iperglicemia[a]

Grado CTCAE[b] e valori della glicemia a digiuno (FG)[c] prima della dose di TRUQAP	**Raccomandazioni[d]**
Grado 1 > ULN-160 mg/dL o > ULN-8,9 mmol/L	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di TRUQAP. Considerare l'inizio o l'intensificazione del trattamento antidiabetico orale[e].
Grado 2 > 160-250 mg/dL o > 8,9-13,9 mmol/L	Sospendere TRUQAP e iniziare o intensificare il trattamento antidiabetico orale. Se si raggiunge un miglioramento a ≤ 160 mg/dL (o ≤ 8,9 mmol/L) entro 28 giorni, riprendere la somministrazione di TRUQAP alla stessa dose e mantenere il trattamento antidiabetico iniziato o intensificato. Se si raggiunge un miglioramento a ≤ 160 mg/dL (o ≤ 8,9 mmol/L) dopo 28 giorni, riprendere la somministrazione di TRUQAP a un livello di dose inferiore e mantenere il trattamento antidiabetico iniziato o intensificato.
Grado 3 > 250-500 mg/dL o > 13,9-27,8 mmol/L	Sospendere TRUQAP e consultare un diabetologo. Iniziare o intensificare il trattamento antidiabetico orale. Prendere in considerazione altri medicinali antidiabetici come l'insulina[f] secondo quanto clinicamente indicato. Prendere in considerazione l'idratazione endovenosa e garantire una gestione clinica appropriata, secondo le linee guida locali. Se la FG si riduce a ≤ 160 mg/dL (o ≤ 8,9 mmol/L) entro 28 giorni, riprendere la somministrazione di TRUQAP a un livello di dose inferiore e mantenere il trattamento antidiabetico iniziato o intensificato. Se la FG non si riduce a ≤ 160 mg/dL (o ≤ 8,9 mmol/L) entro 28 giorni dopo il trattamento appropriato, interrompere definitivamente TRUQAP.
Grado 4 > 500 mg/dL o > 27,8 mmol/L	Sospendere TRUQAP e consultare un diabetologo. Iniziare o intensificare il trattamento antidiabetico appropriato. Prendere in considerazione l'insulina[f] (somministrazione e durata come clinicamente indicato), l'idratazione endovenosa e fornire una gestione clinica appropriata secondo le linee guida locali. Se la FG si riduce a ≤ 500 mg/dL (o ≤ 27,8 mmol/L) entro 24 ore, seguire le linee guida nella tabella per il grado pertinente.

Grado CTCAE[b] e valori della glicemia a digiuno (FG)[c] prima della dose di TRUQAP	Raccomandazioni[d]
	Se la FG è confermata a > 500 mg/dL (o > 27,8 mmol/L) dopo 24 ore, interrompere definitivamente il trattamento con TRUQAP.

[a] Per la gestione della chetoacidosi diabetica (*diabetic ketoacidosis*, DKA) sospetta o confermata, fare riferimento al paragrafo 4.4.
[b] Classificazione secondo la versione 4.03 degli NCI CTCAE.
[c] Occorre considerare anche gli aumenti di HbA1C.
[d] Vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego per ulteriori raccomandazioni sul monitoraggio della glicemia e di altri parametri metabolici.
[e] Quando si seleziona il medicinale antidiabetico, occorre prendere in considerazione la consultazione di un diabetologo. In caso di somministrazione di un medicinale antidiabetico nei giorni in cui non si somministra TRUQAP, si deve tenere conto della possibilità di ipoglicemia. I pazienti devono inoltre prendere in considerazione la consultazione di un dietologo per apportare cambiamenti allo stile di vita che possano ridurre l'iperglicemia (vedere paragrafo 4.4).
La metformina è attualmente l'antidiabetico orale raccomandato per la gestione dell'iperglicemia che si verifica nei pazienti che partecipano a studi su capivasertib. Il dosaggio e la gestione dei pazienti che ricevono l'associazione metformina e capivasertib richiedono cautela. A causa della potenziale interazione tra metformina e capivasertib (causata dall'inibizione dei trasportatori renali [ad esempio OCT2] coinvolti nell'escrezione di metformina), quando si assumono capivasertib e metformina contemporaneamente, si raccomanda il monitoraggio settimanale della creatinina dopo l'inizio della terapia con metformina, fino a 3 settimane e successivamente il giorno 1 di ogni ciclo.
La metformina deve essere somministrata solo nei giorni in cui viene somministrato anche capivasertib (l'emivita di capivasertib è di circa 8 ore) e deve essere sospesa quando si interrompe il trattamento con capivasertib, salvo diversa indicazione clinica.
[f] L'esperienza nei pazienti che ricevono insulina durante il trattamento con TRUQAP è limitata.

Diarrea
La profilassi secondaria deve essere presa in considerazione nei pazienti con diarrea ricorrente (vedere paragrafo 4.4).

Tabella 4 Modifica della dose raccomandata per TRUQAP in caso di diarrea

Grado CTCAE[a]	Raccomandazioni
Grado 1	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di TRUQAP. Iniziare una terapia antidiarroica appropriata, massimizzare la terapia di supporto e monitorare come clinicamente indicato.
Grado 2	Iniziare o intensificare un trattamento antidiarroico appropriato, monitorare il paziente e, se clinicamente indicato, sospendere la dose di TRUQAP per un massimo di 28 giorni fino al recupero a grado ≤ 1 e riprendere la somministrazione di TRUQAP alla stessa dose o a un livello di dose inferiore come clinicamente indicato. Se la diarrea di grado 2 è persistente o ricorrente, mantenere un'adeguata terapia medica e riprendere la somministrazione di TRUQAP al livello di dose immediatamente inferiore, come clinicamente indicato.
Grado 3	Interrompere TRUQAP. Iniziare o intensificare il trattamento antidiarroico appropriato e monitorare come clinicamente indicato.

Grado CTCAE[a]	Raccomandazioni
	Se i sintomi migliorano a grado ≤ 1 in 28 giorni, riprendere la somministrazione di TRUQAP a un livello di dose inferiore. Se il sintomo non migliora a grado ≤ 1 in 28 giorni, interrompere definitivamente TRUQAP.
Grado 4	Interrompere definitivamente TRUQAP.

[a] Classificazione secondo la versione 5.0 degli NCI CTCAE.

Eruzione cutanea e altre reazioni cutanee da farmaco
Deve essere presa in considerazione la consultazione di un dermatologo per tutti i gradi di reazioni cutanee da farmaco, indipendentemente dalla severità. Nei pazienti con eruzione cutanea persistente e/o precedente insorgenza di eruzione cutanea di grado 3, la profilassi secondaria deve essere presa in considerazione continuando antistaminici orali e/o steroidi topici (vedere paragrafo 4.4).

Tabella 5 Modifica della dose raccomandata per TRUQAP in caso di eruzione cutanea e altre reazioni cutanee da farmaco

Grado CTCAE[a]	Raccomandazioni
Grado 1	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di TRUQAP. Iniziare gli emollienti e considerare l'aggiunta di un trattamento antistaminico orale non sedativo come clinicamente indicato per gestire i sintomi.
Grado 2	Iniziare o intensificare il trattamento steroideo topico e considerare la somministrazione di antistaminici orali non sedativi. In assenza di miglioramento con il trattamento, sospendere TRUQAP. Riprendere allo stesso livello di dose una volta che l'eruzione cutanea diventa clinicamente tollerabile.
Grado 3	Sospendere TRUQAP. Iniziare un trattamento dermatologico appropriato con steroidi topici a concentrazione moderata/alta, antistaminici orali non sedativi e/o steroidi sistemici. Se i sintomi migliorano a grado ≤ 1 entro 28 giorni, riprendere la somministrazione di TRUQAP a un livello di dose inferiore. Se i sintomi non migliorano a grado ≤ 1 entro 28 giorni, interrompere TRUQAP. Nei pazienti con recidiva di eruzione cutanea intollerabile di grado ≥ 3, considerare l'interruzione definitiva di TRUQAP.
Grado 4	Interrompere definitivamente TRUQAP.

[a] Classificazione secondo la versione 5.0 dei CTCAE.

Altre tossicità

Tabella 6 Modifica e gestione della dose raccomandata in caso di altre tossicità (escluse iperglicemia, diarrea, eruzione cutanea e altre reazioni cutanee da farmaco)

Grado CTCAE[a]	Raccomandazioni
Grado 1	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di TRUQAP, iniziare una terapia medica

	appropriata e monitorare come clinicamente indicato.
Grado 2	Sospendere TRUQAP fino a quando i sintomi non migliorano a grado ≤ 1.
Grado 3	Sospendere TRUQAP fino a quando i sintomi non migliorano a grado ≤ 1. Se i sintomi migliorano, riprendere la somministrazione di TRUQAP alla stessa dose o a un livello di dose inferiore, come clinicamente appropriato.
Grado 4	Interrompere definitivamente TRUQAP.

[a] Classificazione secondo la versione 5.0 dei CTCAE.

Co-somministrazione con inibitori forti e moderati di CYP3A4
La co-somministrazione di TRUQAP con inibitori forti di CYP3A4 deve essere evitata. Se la co-somministrazione non può essere evitata, la dose di TRUQAP deve essere ridotta a 320 mg due volte al giorno (equivalente a una dose giornaliera totale di 640 mg).

La dose di TRUQAP deve essere ridotta a 320 mg due volte al giorno (equivalente a una dose giornaliera totale di 640 mg) quando co-somministrato con inibitori moderati di CYP3A4.

Dopo l'interruzione dell'inibitore forte o moderato di CYP3A4, la dose di TRUQAP deve essere ripristinata (dopo 3-5 emivite dell'inibitore) a quella assunta prima di iniziare il trattamento con l'inibitore forte o moderato di CYP3A4.

Per ulteriori informazioni, vedere paragrafo 4.5.

Popolazioni speciali

Anziani
Non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2). I dati relativi ai pazienti di età ≥ 75 anni sono limitati.

Compromissione renale
Per i pazienti affetti da compromissione renale lieve o moderata non è necessario alcun aggiustamento della dose. TRUQAP non è raccomandato per i pazienti con compromissione renale severa, in quanto la sicurezza e la farmacocinetica non sono state studiate in questi pazienti (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica
Non è necessario alcun aggiustamento della dose per pazienti affetti da compromissione epatica lieve. Sono disponibili dati limitati per i pazienti con compromissione epatica moderata; TRUQAP deve essere somministrato a pazienti con compromissione epatica moderata solo se il beneficio supera il rischio e questi pazienti devono essere monitorati attentamente per segni di tossicità. TRUQAP non è raccomandato per i pazienti con compromissione epatica severa, in quanto la sicurezza e la farmacocinetica non sono state studiate in questi pazienti (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di TRUQAP nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

TRUQAP è per uso orale. Le compresse possono essere assunte con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2). Devono essere deglutite intere con dell'acqua, senza essere masticate, frantumate, sciolte o suddivise. Nessuna compressa deve essere ingerita se è rotta, incrinata o comunque non intatta perché questi metodi non sono stati studiati nelle sperimentazioni cliniche.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Iperglicemia

La sicurezza e l'efficacia di TRUQAP in pazienti con diabete di tipo 1 preesistente o diabete di tipo 2 che necessitano di insulina e/o in pazienti con HbA1C > 8,0% (63,9 mmol/mol) non sono state studiate in quanto questi pazienti sono stati esclusi dallo studio clinico di fase III. Questo studio ha incluso 21 (5,9%) pazienti nel braccio TRUQAP più fulvestrant con HbA1C ≥ 6,5%. L'iperglicemia è stata segnalata più frequentemente nei pazienti con un valore basale di HbA1C ≥ 6,5% (38,1% dei pazienti) rispetto a quelli con un valore basale di HbA1C < 6,5% (17,8%). Nei pazienti trattati con TRUQAP si è verificata iperglicemia severa, associata a chetoacidosi diabetica (DKA) e con esiti fatali (vedere paragrafo 4.8). La DKA può verificarsi in qualsiasi momento durante il trattamento con TRUQAP. In alcuni casi riportati, si è sviluppata in meno di 10 giorni. I pazienti con anamnesi di diabete mellito possono avere necessità di un trattamento antidiabetico intensificato e devono essere attentamente monitorati. Per i pazienti affetti da diabete si raccomanda il consulto con un diabetologo o un operatore sanitario esperto nel trattamento dell'iperglicemia.

Prima di iniziare il trattamento con TRUQAP, i pazienti devono essere informati del potenziale di TRUQAP di causare iperglicemia (vedere paragrafo 4.8) e invitati a contattare immediatamente il proprio operatore sanitario se si manifestano sintomi di iperglicemia (per es. sete eccessiva, minzione più frequente del solito o quantità di urina superiore al solito, o appetito aumentato con perdita di peso). In un contesto di ulteriori comorbilità e trattamenti (ad esempio disidratazione, malnutrizione, chemioterapia/steroidi concomitanti, sepsi), il rischio che l'iperglicemia progredisca in chetoacidosi diabetica può essere più elevato. La DKA deve essere considerata come una delle diagnosi differenziali in caso di ulteriori sintomi non specifici come nausea, vomito, dolore addominale, respirazione difficoltosa, odore fruttato nell'alito, confusione, stanchezza insolita o sonnolenza. Nei pazienti in cui si sospetta una DKA, il trattamento con TRUQAP deve essere sospeso immediatamente. Se la DKA viene confermata, allora TRUQAP deve essere interrotto definitivamente.

I pazienti devono essere sottoposti al test per la glicemia a digiuno (*fasting glucose*, FG) e HbA1C prima di iniziare il trattamento con TRUQAP e in conformità con gli intervalli indicati nella Tabella 7. In base alla severità dell'iperglicemia, la somministrazione di TRUQAP può essere sospesa, ridotta o interrotta definitivamente (vedere paragrafo 4.2, Tabella 3).

Si raccomanda un monitoraggio più frequente della glicemia nei pazienti che sviluppano iperglicemia durante il trattamento, in quelli con fattori di rischio basali per DKA (inclusi ma non esclusivamente diabete mellito, prediabete, coloro che assumono regolarmente steroidi orali) e in quelli che sviluppano fattori di rischio per DKA durante il trattamento (ad esempio infezione, sepsi, HbA1c aumentata) (vedere Tabella 7). Oltre a FG, si raccomanda il monitoraggio dei chetoni (preferibilmente nel sangue) e di altri parametri metabolici (come indicato) quando un paziente manifesta iperglicemia.

Oltre alla gestione raccomandata dell'iperglicemia descritta nella Sezione 4.2 Tabella 3, si raccomanda la consulenza sui cambiamenti dello stile di vita per i pazienti con fattori di rischio basali e per quelli che sviluppano iperglicemia durante il trattamento con TRUQAP.

Tabella 7 Programma di monitoraggio della glicemia a digiuno e dell'HbA1c nei pazienti trattati con TRUQAP

<table>
<tr><th></th><th>Programma raccomandato per il monitoraggio della glicemia a digiuno e HbA1c in tutti i pazienti trattati con TRUQAP</th><th>Programma raccomandato per il monitoraggio della glicemia a digiuno e HbA1c nei pazienti con diabete e trattati con TRUQAP[1]</th></tr>
<tr><td>Allo screening, prima di iniziare il trattamento con TRUQAP</td><td colspan="2">Testare i livelli di glicemia a digiuno (FG), HbA1c e ottimizzare il livello di glucosio ematico del paziente (vedere Tabella 3).</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Dopo aver iniziato il trattamento con TRUQAP</td><td colspan="2">Monitorare la glicemia a digiuno alle settimane 1, 2, 4, 6 e 8 dopo l'inizio del trattamento e successivamente mensilmente.

Si consiglia di testare la FG pre-dose il giorno 3 o 4 della settimana di somministrazione.

L'HbA1c deve essere monitorata ogni 3 mesi.</td></tr>
<tr><td>Monitorare/automonitorare la glicemia a digiuno regolarmente, più frequentemente nelle prime 4 settimane e soprattutto entro le prime 2 settimane di trattamento, secondo le istruzioni di un operatore sanitario*.</td><td>Monitorare/automonitorare la glicemia a digiuno ogni giorno per le prime 2 settimane di trattamento. Quindi continuare a monitorare la glicemia a digiuno con la frequenza necessaria per gestire l'iperglicemia secondo le istruzioni di un operatore sanitario*.

In caso di diabete, prediabete o iperglicemia al basale, si raccomanda di effettuare un ulteriore test dell'HbA1c alla settimana 4.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Se si sviluppa iperglicemia dopo l'inizio del trattamento con TRUQAP</td><td colspan="2">Monitorare la glicemia a digiuno come clinicamente indicato (almeno due volte a settimana, cioè nei giorni di terapia e nei giorni senza terapia con capivasertib) fino a quando la FG non diminuisce ai livelli basali[2].

Deve essere preso in considerazione il consulto con un operatore sanitario esperto nel trattamento dell'iperglicemia.
In base alla severità dell'iperglicemia, la somministrazione di TRUQAP può essere sospesa, ridotta o interrotta definitivamente (vedere paragrafo 4.2, Tabella 3).</td></tr>
<tr><td colspan="2">Durante il trattamento con medicinali antidiabetici, la FG deve essere monitorata almeno una volta alla settimana per 2 mesi, seguita da una volta ogni 2 settimane o come clinicamente indicato[2].</td></tr>
<tr><td colspan="3">*Tutto il monitoraggio del glucosio deve essere eseguito a discrezione del medico come clinicamente indicato.
[1] Sono necessari test di FG più frequenti nei pazienti con anamnesi di diabete mellito, nei pazienti senza anamnesi di diabete mellito e che mostrano FG > ULN 160 mg/dL (> ULN 8,9 mmol/L) durante il trattamento, nei pazienti con uso concomitante di corticosteroidi, o in quelli con infezioni intercorrenti, o altre condizioni che possono richiedere una gestione intensificata della glicemia per prevenire il peggioramento del metabolismo alterato del glucosio e potenziali complicanze, cioè la chetoacidosi diabetica
[2] Si consiglia di testare la FG pre-dose il giorno 3 o 4 della settimana di somministrazione.</td></tr>
</table>

Diarrea

La diarrea è stata segnalata nella maggior parte dei pazienti trattati con TRUQAP (vedere paragrafo 4.8). Le conseguenze cliniche della diarrea possono includere disidratazione, ipokaliemia e lesione renale acuta che, insieme ad aritmie cardiache (con l'ipokaliemia come fattore di rischio), sono stati tutti segnalati durante il trattamento con TRUQAP. In base alla severità della diarrea, la somministrazione di TRUQAP può essere sospesa, ridotta o interrotta definitivamente (vedere paragrafo 4.2, Tabella 4). Consigliare ai pazienti di iniziare il trattamento antidiarroico al primo segno di diarrea, aumentare i liquidi orali se si manifestano sintomi di diarrea durante l'assunzione di TRUQAP. Il mantenimento della normovolemia e dell'equilibrio elettrolitico è necessario nei pazienti con diarrea per evitare complicanze correlate a ipovolemia e bassi livelli di elettroliti.

Eruzione cutanea e altre reazioni cutanee da farmaco

Reazioni cutanee da farmaco, tra cui eritema multiforme e dermatite esfoliativa generalizzata, sono state segnalate in pazienti trattati con TRUQAP (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di eruzione cutanea o dermatite e, in base alla gravità delle reazioni cutanee da farmaco, la somministrazione può essere sospesa, ridotta o interrotta definitivamente (paragrafo 4.2, Tabella 5). Si raccomanda di consultare tempestivamente un dermatologo per garantire una maggiore accuratezza diagnostica e una gestione appropriata.

Pazienti esclusi dallo studio

L'efficacia e la sicurezza di questo medicinale non sono state studiate in pazienti con malattia viscerale sintomatica. I pazienti con anamnesi di malattia cardiaca clinicamente significativa, tra cui QTcF > 470 msec, qualsiasi fattore che possa aumentare il rischio di prolungamento del QTc o di eventi aritmici o rischio di compromissione della funzione cardiaca, oppure i pazienti con diabete di tipo 1 preesistente e diabete di tipo 2 che richiedevano insulina, e i pazienti con HbA1C > 8,0% (63,9 mmol/mol) sono stati esclusi da CAPItello-291. Ciò deve essere preso in considerazione se TRUQAP viene prescritto a questi pazienti.

Altri medicinali

La co-somministrazione di inibitori forti o moderati di CYP3A4 con TRUQAP può causare un aumento dell'esposizione a capivasertib e, di conseguenza, un rischio maggiore di tossicità. Fare riferimento al paragrafo 4.2 riguardante la modifica della dose di TRUQAP quando co-somministrato con inibitori di CYP3A4.

Al contrario, la co-somministrazione di induttori forti e moderati di CYP3A4 può causare una riduzione dell'esposizione a capivasertib. La co-somministrazione di induttori forti e moderati di CYP3A4 e TRUQAP deve essere evitata.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Capivasertib è metabolizzato principalmente dagli enzimi CYP3A4 e UGT2B7. *In vivo*, capivasertib è un inibitore debole, tempo-dipendente di CYP3A.

Medicinali che possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di capivasertib

Inibitori forti di CYP3A4
La co-somministrazione di TRUQAP con inibitori forti di CYP3A4 aumenta la concentrazione di capivasertib, questo può comportare un aumento del rischio di tossicità di TRUQAP. La co-

somministrazione con inibitori forti di CYP3A4 deve essere evitata (per es. boceprevir, ceritinib, claritromicina, cobicistat, conivaptan, ensitrelvir, idelalisib, indinavir, itraconazolo, josamicina, ketoconazolo, lonafarnib, mibefradil, mifepristone, nefazodone, nelfinavir, posaconazolo, ribociclib, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, troleandomicina, tucatinib, voriconazolo, pompelmo o succo di pompelmo). Se la co-somministrazione non può essere evitata, la dose di TRUQAP deve essere ridotta (vedere paragrafo 4.2). La co-somministrazione di dosi multiple da 200 mg dell'inibitore forte di CYP3A4 itraconazolo ha aumentato l'esposizione totale a capivasertib (AUC_{inf}) e la concentrazione di picco (C_{max}) del 95% e del 70%, rispettivamente, rispetto a capivasertib in monoterapia.

Inibitori moderati di CYP3A4
La co-somministrazione di TRUQAP con inibitori moderati di CYP3A4 aumenta la concentrazione di capivasertib, questo può comportare un aumento del rischio di tossicità di TRUQAP. La dose di TRUQAP deve essere ridotta quando co- somministrato con un inibitore moderato di CYP3A4 (per es. aprepitant, ciprofloxacina, ciclosporina, diltiazem, eritromicina, fluconazolo, fluvoxamina, tofisopam, verapamil) (vedere paragrafo 4.2).

Medicinali che possono ridurre le concentrazioni plasmatiche di capivasertib

Induttori forti di CYP3A4
La co-somministrazione di TRUQAP con induttori forti di CYP3A4 (per es. carbamazepina, fenitoina, rifampicina, iperico) deve essere evitata. La co-somministrazione di capivasertib con l'induttore forte di CYP3A4 enzalutamide ha ridotto l'AUC di capivasertib di circa il 40%-50%.

Induttori moderati di CYP3A4
La co-somministrazione di capivasertib con un induttore moderato di CYP3A4 può determinare una riduzione della concentrazione di capivasertib. Ciò potrebbe ridurre l'efficacia di TRUQAP. La co-somministrazione di induttori moderati di CYP3A4 deve essere evitata (per es. bosentan, cenobamate, dabrafenib, elagolix, etravirina, lersivirina, lesinurad, lopinavir, lorlatinib, metamizolo, mitapivat, modafinil, nafcillina, pexidartinib, fenobarbitale, rifabutina, semagacestat, sotorasib, talviralina, telotristat etile, tioridazina).

Medicinali le cui concentrazioni plasmatiche possono essere alterate da capivasertib

Substrati di CYP3A
La concentrazione di medicinali che sono eliminati principalmente tramite metabolismo CYP3A può aumentare quando somministrati in concomitanza con TRUQAP, questo può determinare un aumento della tossicità a seconda della loro finestra terapeutica. Capivasertib ha aumentato l'AUC di midazolam dal 15% al 77% ed è pertanto un inibitore debole di CYP3A (vedere paragrafo 5.2). Potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose per i medicinali che sono eliminati principalmente tramite metabolismo CYP3A e che hanno una finestra terapeutica ristretta (per es. carbamazepina, ciclosporina, fentanil, pimozide, simvastatina, tacrolimus). Per le raccomandazioni riguardanti la co-somministrazione con inibitori deboli di CYP3A4, deve essere consultato l'RCP degli altri medicinali.

Substrati del CYP2D6 con un indice terapeutico ristretto
Valutazioni *in vitro* hanno indicato che capivasertib ha il potenziale di inibire le attività degli enzimi CYP2D6. Capivasertib deve essere usato con cautela in associazione a substrati sensibili degli enzimi CYP2D6 che presentano un indice terapeutico ristretto poiché capivasertib può aumentare l'esposizione sistemica di questi substrati.

Substrati del CYP2B6 con un indice terapeutico ristretto
Valutazioni *in vitro* hanno indicato che capivasertib ha il potenziale di indurre le attività degli enzimi CYP2B6. Capivasertib deve essere usato con cautela in associazione a substrati sensibili degli enzimi CYP2B6 che presentano un indice terapeutico ristretto (per es. bupropione) poiché capivasertib può ridurre l'esposizione sistemica di questi substrati.

Substrati dell'UGT1A1 con un indice terapeutico ristretto
Valutazioni *in vitro* hanno indicato che capivasertib ha il potenziale di inibire le attività degli enzimi UGT1A1. Capivasertib deve essere usato con cautela in associazione a substrati sensibili degli enzimi UGT1A1 che presentano un indice terapeutico ristretto (per es. irinotecan) poiché capivasertib può aumentare l'esposizione sistemica di questi substrati.

Interazioni con i trasportatori epatici (BCRP, OATP1B1, OATP1B3)
L'esposizione di medicinali sensibili all'inibizione di BCRP, OATP1B1 e/o OATP1B3, se metabolizzati da CYP3A4, può aumentare in caso di co-somministrazione con TRUQAP. Ciò può portare a un aumento della tossicità. A seconda della loro finestra terapeutica, potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose per i medicinali sensibili all'inibizione di BCRP, OATP1B1 e/o OATP1B3 se metabolizzati da CYP3A4 (per es. simvastatina). Per le raccomandazioni riguardanti la co-somministrazione con inibitori di CYP3A4, BCRP, OATP1B1 e OATP1B3, deve essere consultato l'RCP degli altri medicinali.

Interazioni con i trasportatori renali (MATE1, MATE2K, OCT2)
L'esposizione di medicinali sensibili all'inibizione di MATE1, MATE2K e/o OCT2 può aumentare con la co-somministrazione di TRUQAP. Ciò può portare a un aumento della tossicità. A seconda della loro finestra terapeutica, potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose per i medicinali sensibili all'inibizione di MATE1, MATE2K e OCT2 (per es. dofetilide, procainamide). Per le raccomandazioni riguardanti la co-somministrazione con inibitori di MATE1, MATE2K e/o OCT2, deve essere consultato l'RCP degli altri medicinali. Durante il trattamento con TRUQAP possono essere osservati aumenti transitori della creatinina sierica dovuti all'inibizione di OCT2, MATE1 e MATE2K da parte di capivasertib.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/contraccezione in uomini e donne

Alle donne in età fertile deve essere consigliato di evitare una gravidanza durante il trattamento con TRUQAP. Un test di gravidanza deve essere eseguito nelle donne in età fertile prima di iniziare il trattamento e verificato che sia negativo. La ripetizione del test deve essere presa in considerazione per tutta la durata del trattamento.

I pazienti devono essere informati di utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante l'uso di TRUQAP e per i seguenti periodi dopo il completamento del trattamento con TRUQAP: almeno 4 settimane per le donne e 16 settimane per gli uomini.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di TRUQAP in donne in gravidanza non esistono. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Pertanto, TRUQAP non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Allattamento

Non è noto se capivasertib o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. L'esposizione a capivasertib è stata confermata nei piccoli di ratto in allattamento, il che può indicare l'escrezione di capivasertib nel latte. Il rischio per il bambino allattato al seno non può essere escluso (vedere paragrafo 5.3). L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con TRUQAP.

Fertilità

Non vi sono dati clinici sulla fertilità. Negli studi sugli animali, non è stato osservato alcun effetto avverso sugli organi riproduttivi femminili, ma l'effetto sulla fertilità femminile nei ratti non è stato studiato. Capivasertib ha causato tossicità testicolare e può compromettere la fertilità nei maschi potenzialmente fertili (vedere paragrafo 5.3).

Fare riferimento al paragrafo 4.6 delle informazioni di prescrizione per fulvestrant.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

TRUQAP altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari poiché durante il trattamento con capivasertib sono stati segnalati stanchezza, capogiro e sincope (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sintesi del profilo di sicurezza di TRUQAP si basa sui dati di 355 pazienti che hanno ricevuto TRUQAP più fulvestrant nello studio di fase III (CAPItello-291). La durata mediana dell'esposizione a capivasertib nello studio CAPItello-291 è stata di 5,4 mesi, con il 28,2% dei pazienti esposti per ≥ 12 mesi.

Le reazioni avverse più comuni sono state diarrea (72,4%), eruzione cutanea (40,6%), nausea (34,6%), stanchezza (32,1%), vomito (21,4%), iperglicemia (19,2%), stomatite (18,6%), cefalea (17,2%), appetito ridotto (16,9%), e infezione delle vie urinarie (16,6%).

Le reazioni avverse di grado 3 o 4 più comuni sono state eruzione cutanea (12,4%), diarrea (10,4%), anemia (3,4%), ipokaliemia (2,8%), iperglicemia (2,5%), e stomatite (2,3%).

Sono state osservate reazioni avverse gravi nel 9% dei pazienti trattati con TRUQAP più fulvestrant. Le reazioni avverse gravi più comuni segnalate nei pazienti trattati con TRUQAP più fulvestrant includevano eruzione cutanea (2,3%), diarrea (2,5%) e vomito (1,1%).

Riduzioni della dose dovute a reazioni avverse sono state riportate nel 18,9% dei pazienti. Le reazioni avverse più comuni che hanno portato alla riduzione della dose di TRUQAP sono state diarrea (8,7%) ed eruzione cutanea (4,5%).

L'interruzione del trattamento a causa delle reazioni avverse si è verificata nel 10,4% dei pazienti. Le reazioni avverse più comuni che hanno portato all'interruzione del trattamento sono state eruzione cutanea (4,5%), diarrea (2,3%) e vomito (2%).

Tabella delle reazioni avverse

La Tabella 8 elenca le reazioni avverse in base ai dati aggregati dei pazienti trattati con TRUQAP più fulvestrant negli studi clinici alla dose raccomandata.

Le reazioni avverse al farmaco (*Adverse drug reactions*, ADR) sono organizzate in base alla classificazione per sistemi e organi (*System Organ Class*, SOC) secondo il MedDRA. Entro ciascuna SOC, i termini preferiti sono disposti per frequenza decrescente e, quindi, per severità decrescente. Le frequenze di insorgenza delle reazioni avverse sono definite come: molto comune (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, < 1/10); non comune (≥ 1/1 000, < 1/100); raro (≥ 1/10 000, < 1/1 000); molto raro (< 1/10 000) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 8 Reazioni avverse al farmaco osservate nei pazienti trattati con TRUQAP

MedDRA SOC	Termine MedDRA	Qualsiasi grado (%)
Infezioni ed infestazioni	Infezione delle vie urinarie[1]	Molto comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia	Molto comune

MedDRA SOC	Termine MedDRA	Qualsiasi grado (%)
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità[2]	Comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Iperglicemia[3]	Molto comune
	Appetito ridotto	Molto comune
	Ipokaliemia[4]	Comune
	Chetoacidosi diabetica[5]	Non comune
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Molto comune
	Disgeusia	Comune
	Capogiro	Comune
	Sincope	Comune
Patologie gastrointestinali	Diarrea[2]	Molto comune
	Nausea	Molto comune
	Vomito	Molto comune
	Stomatite[6]	Molto commune
	Dispepsia	Comune
	Bocca secca	Comune
	Dolore addominale	Comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea[7]	Molto comune
	Prurito	Molto comune
	Cute secca	Comune
	Eritema multiforme	Comune
	Eruzione da farmaci	Non comune
	Dermatite	Non comune

MedDRA SOC	Termine MedDRA	Qualsiasi grado (%)
	Dermatite esfoliativa generalizzata	Non comune
	Eruzione cutanea tossica	Non comune
Patologie renali e urinarie	Lesione renale acuta	Comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stanchezza[8]	Molto comune
	Infiammazione della mucosa	Comune
	Piressia[9]	Comune
Esami diagnostici	Creatinina ematica aumentata	Comune
	Peso diminuito	Comune
	Emoglobina glicosilata aumentata	Comune

[1] L'infezione delle vie urinarie include infezione delle vie urinarie e cistite.
[2] Include altri termini correlati.
[3] L'iperglicemia include glucosio ematico aumentato, diabete mellito, iperglicemia, diabete mellito di tipo 2.
[4] L'ipokaliemia include potassio ematico diminuito e ipokaliemia..
[5] La chetoacidosi diabetica include la chetoacidosi diabetica e chetoacidosi.
[6] La stomatite include ulcera aftosa, ulcerazione della bocca e stomatite.
[7] L'eruzione cutanea include eritema, eruzione cutanea, esantema eritematoso, eruzione cutanea maculare, eruzione cutanea maculo-papulare, eruzione cutanea papulare ed eruzione cutanea pruriginosa.
[8] La stanchezza include astenia e stanchezza.
[9] La piressia include temperatura corporea aumentata e piressia.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Iperglicemia
Si è verificata iperglicemia di qualsiasi grado in 68 pazienti (19,2%) e di grado 3 o 4 in 9 pazienti (2,5%) trattati con TRUQAP. Il tempo mediano al primo episodio di iperglicemia era di 16 giorni (intervallo: da 1 a 1221). Nello studio, è stata necessaria una riduzione della dose in 4 pazienti (1,1%) e 2 pazienti (0,6%) hanno interrotto il trattamento a causa dell'iperglicemia. Dei 68 pazienti con iperglicemia, 35 pazienti (51,5%) sono stati trattati con farmaci anti-iperglicemici (inclusa insulina nel 17,6%). Vedere il paragrafo 4.4.

Diarrea
La diarrea si è verificata in 257 pazienti (72,4%) trattati con TRUQAP. La diarrea di grado 3 e/o 4 si è verificata in 37 pazienti (10,4%). Il tempo mediano al primo episodio era di 8 giorni (intervallo da 1 a 519). La riduzione della dose è stata necessaria in 31 pazienti (8,7%) e 8 pazienti (2,3%) hanno interrotto TRUQAP a causa di diarrea. Nei 257 pazienti con diarrea, per il 59,5% (153/257) dei pazienti sono stati necessari farmaci antidiarroici per gestire i sintomi della diarrea.

Eruzione cutanea
L'eruzione cutanea (tra cui eritema, eruzione cutanea, esantema eritematoso, eruzione cutanea maculare, eruzione cutanea maculo-papulare, eruzione cutanea papulare ed eruzione cutanea pruriginosa) è stata segnalata in 144 pazienti (40,6%). Il tempo mediano al primo episodio di eruzione cutanea è stato di 12 giorni (intervallo da 1a 1529). Eventi di grado 3 e/o 4 si sono verificati in

44 pazienti (12,4%) che hanno ricevuto capivasertib. L'eritema multiforme si è verificato in 6 pazienti (1,7%) e il grado più alto è stato il grado 3 in 3 pazienti (0,8%). La dermatite esfoliativa generalizzata si è verificata in 2 pazienti (0,6%), questi eventi erano di grado 3 in termini di severità. La riduzione della dose è stata necessaria in 16 pazienti (4,5%) e 16 pazienti (4,5%) hanno interrotto TRUQAP a causa di eruzione cutanea.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato all'indirizzo https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Attualmente non esiste un trattamento specifico in caso di sovradosaggio con TRUQAP. Un dosaggio superiore a quello indicato di capivasertib può aumentare il rischio di reazioni avverse a capivasertib, compresa la diarrea. I medici devono seguire misure di supporto generali e i pazienti devono essere trattati in modo sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici, altri agenti antineoplastici, codice ATC: L01EX27.

Meccanismo d'azione

Capivasertib è un potente inibitore selettivo dell'attività chinasica di tutte e 3 le isoforme della serina/treonina chinasi AKT (AKT1, AKT2 e AKT3). AKT è un nodo cardine nella cascata di segnalazione della fosfatidilinositolo 3-chinasi (*phosphatidylinositol 3-kinase*, PI3K) che regola multipli processi cellulari, tra cui sopravvivenza cellulare, proliferazione, ciclo cellulare, metabolismo, trascrizione genica e migrazione cellulare. L'attivazione di AKT nei tumori è il risultato dell'attivazione a monte da parte di altre vie di segnalazione, mutazioni di *AKT1*, perdita della funzione dell'omologo della fosfatasi e della tensina (*phosphatase and tensin homolog*, PTEN) e mutazioni nella subunità catalitica di PI3K (*PIK3CA*).

Capivasertib riduce la crescita di linee cellulari derivate da tumori solidi e malattie ematologiche, comprese linee cellulari di carcinoma mammario con e senza mutazioni di *PIK3CA* o *AKT1*, o alterazioni di *PTEN*.

Il trattamento con capivasertib e fulvestrant ha dimostrato una risposta antitumorale in una serie di modelli PDX di carcinoma mammario umano ER+ rappresentativi di diversi sottogruppi di carcinoma mammario. Ciò includeva modelli con e senza mutazioni o alterazioni rilevabili in *PIK3CA*, *PTEN* o *AKT1*.

Elettrofisiologia cardiaca
In base a un'analisi esposizione-risposta dei dati di 180 pazienti con tumori maligni solidi in stadio avanzato che hanno ricevuto dosi di capivasertib da 80 a 800 mg, il prolungamento del QTcF previsto era di 3,87 ms alla C_{max} media allo stato stazionario dopo 400 mg due volte al giorno.

Efficacia clinica

CAPItello-291 è stato uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo che ha arruolato 708 pazienti, progettato per studiare l'efficacia e la sicurezza di TRUQAP in associazione a fulvestrant in donne adulte, in pre- o post-menopausa, e uomini adulti con carcinoma mammario localmente avanzato (inoperabile) o metastatico ER positivo e HER2-negativo (definito come IHC 0 o 1+, o IHC 2+/ISH-), di cui 289 pazienti presentavano tumori con una o più alterazioni idonee in *PIK3CA/AKT1/PTEN,* in seguito a recidiva o progressione durante o dopo il trattamento a base di inibitori dell'aromatasi (*aromatase inhibitor*, AI).

I pazienti sono stati esclusi se avevano ricevuto più di 2 linee di terapia endocrina per malattia localmente avanzata (inoperabile) o metastatica, più di 1 linea di chemioterapia per malattia localmente avanzata (inoperabile) o metastatica, precedente trattamento con inibitori di AKT, PI3K, mTOR, fulvestrant e/o altri SERD, anomalie clinicamente significative del metabolismo del glucosio (definite come pazienti con diabete mellito di tipo 1 o di tipo 2 che richiedono un trattamento insulinico; e/o HbA1c > 8,0% [63,9 mmol/mol]), anamnesi di cardiopatia clinicamente significativa, e malattia viscerale sintomatica o qualsiasi carico di malattia che rende il paziente non idoneo alla terapia endocrina.

I pazienti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere 400 mg di TRUQAP (N=355) o placebo (N=353) somministrati due volte al giorno per 4 giorni, seguiti da 3 giorni senza trattamento ogni settimana del ciclo di trattamento di 28 giorni. Fulvestrant 500 mg è stato somministrato nei giorni 1 e 15 del ciclo 1 e successivamente il giorno 1 di un ciclo di 28 giorni. Le donne in pre- o perimenopausa sono state trattate con un agonista dell'LHRH. La randomizzazione è stata stratificata in base alla presenza di metastasi epatiche, al precedente trattamento con inibitori di CDK4/6 e alla regione geografica. Il trattamento è stato somministrato fino a progressione della malattia, decesso, ritiro del consenso o tossicità inaccettabile. Un campione tumorale è stato raccolto prima della randomizzazione per determinare retrospettivamente lo stato di alterazione di *PIK3CA/AKT1/PTEN* mediante analisi centrale.

I dati demografici e le caratteristiche basali erano ben bilanciati tra i bracci di trattamento. Dei 708 pazienti, l'età mediana era di 58 anni (intervallo da 26 a 90 e il 30,7% aveva più di 65 anni di età); donne (99%); bianchi (57,5%), asiatici (26,7%), neri (1,1%); performance status secondo l'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) 0 (65,7%), 1 (34,2%), 21,8% erano in pre- o perimenopausa. Tutti i pazienti hanno ricevuto una precedente terapia endocrina (100% trattamento a base di AI e il 44,1% ha ricevuto tamoxifene). Il precedente trattamento con inibitore di CDK4/6 è stato segnalato nel 70,1% dei pazienti. La chemioterapia per la malattia localmente avanzata (inoperabile) o metastatica è stata riferita nel 18,2% dei pazienti. I dati demografici dei pazienti per il sottogruppo con alterazione di *PIK3CA/AKT1/PTEN* erano generalmente rappresentativi della popolazione complessiva dello studio.

I due endpoint primari erano la sopravvivenza libera da progressione (*progression free survival*, PFS) valutata dallo sperimentatore nella popolazione complessiva e la PFS nel sottogruppo con alterazione di *PIK3CA/AKT1/PTEN* secondo i Criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST) v1.1.

Alla data di cut-off dei dati (DCO) del 15 agosto 2022, lo studio ha mostrato un miglioramento statisticamente significativo della PFS per i pazienti che ricevevano TRUQAP più fulvestrant rispetto ai pazienti che ricevevano placebo più fulvestrant, sia nella popolazione complessiva sia nel sottogruppo con alterazione di *PIK3CA/AKT1/PTEN* (vedere Tabella 9). Un'analisi esploratoria della PFS nei 313 pazienti (44%) i cui tumori non presentavano alterazioni di *PIK3CA/AKT1/PTEN* ha mostrato un *Hazard Ratio* (HR) di 0,79 (IC al 95%: 0,61-1,02), indicando che la differenza nella popolazione complessiva è stata principalmente attribuita ai risultati osservati nella popolazione di pazienti i cui tumori presentano alterazioni di *PIK3CA/AKT1/PTEN*. I risultati della PFS mediante valutazione dello sperimentatore sono stati supportati da risultati coerenti provenienti da una revisione centrale indipendente in cieco (*blinded independent central review*, BICR). Il tasso di risposta globale (*overall response rate,* ORR) valutato dallo sperimentatore nei pazienti trattati con TRUQAP più fulvestrant e placebo più fulvestrant era rispettivamente del 22,9% e 12,2% nella popolazione complessiva e rispettivamente del 28,8% e 9,7% nel sottogruppo con alterazione.

L’analisi finale pre-specificata della sopravvivenza globale (*overall survival*, OS; DCO 16 giugno 2025) ha mostrato un HR di 0,83 (IC al 95%: 0,63-1,10) nel sottogruppo con alterazione di *PIK3CA/AKT1/PTEN,* che non è stato statisticamente significativo.

I risultati di efficacia sono presentati nella Tabella 9 e nella Figura 1.

Tabella 9 Sopravvivenza libera da progressione, in base alla valutazione dello sperimentatore e sopravvivenza globale nel sottogruppo con alterazione di *PIK3CA/AKT1/PTEN*

	Sottogruppo con alterazione di *PIK3CA/AKT1/PTEN* N = 289	
	TRUQAP più fulvestrant N = 155	**Placebo più fulvestrant N = 134**
PFS (DCO 15 agosto 2022)		
Numero di eventi di PFS – n (%)	121 (78,1)	115 (85,8)
PFS mediana mesi (IC al 95%)	7,3 (5,5-9,0)	3,1 (2,0-3,7)
Hazard ratio (IC 95%)[a]	0,50 (0,38-0,65)	
p-value[b]	< 0,001	
OS (DCO 16 giugno 2025)		
Numero di eventi di OS – n (%)	109 (70,3)	98 (73,1)
OS mediana mesi (IC al 95%)[c]	28,5 (24,2-34,6)	30,4 (20,4-34,0)
Hazard ratio (IC al 95%)[d]	0,83 (0,63-1,10)	
p-value[e]	0,201	

[a] Modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato. Un *hazard ratio* < 1 favorisce capivasertib + fulvestrant. Per la popolazione complessiva, test dei ranghi logaritmici e modello di Cox stratificati in base alla presenza di metastasi epatiche (sì rispetto a no), precedente uso di inibitori di CDK4/6 (sì rispetto a no) e regione geografica (Regione 1: Stati Uniti, Canada, Europa occidentale, Australia e Israele, Regione 2: America Latina, Europa orientale e Russia vs Regione 3: Asia). Per la popolazione con alterazione, il test dei ranghi logaritmici e il modello di Cox stratificati in base alla presenza di metastasi epatiche (sì rispetto a no) e all’uso precedente di inibitori di CDK4/6 (sì rispetto a no).

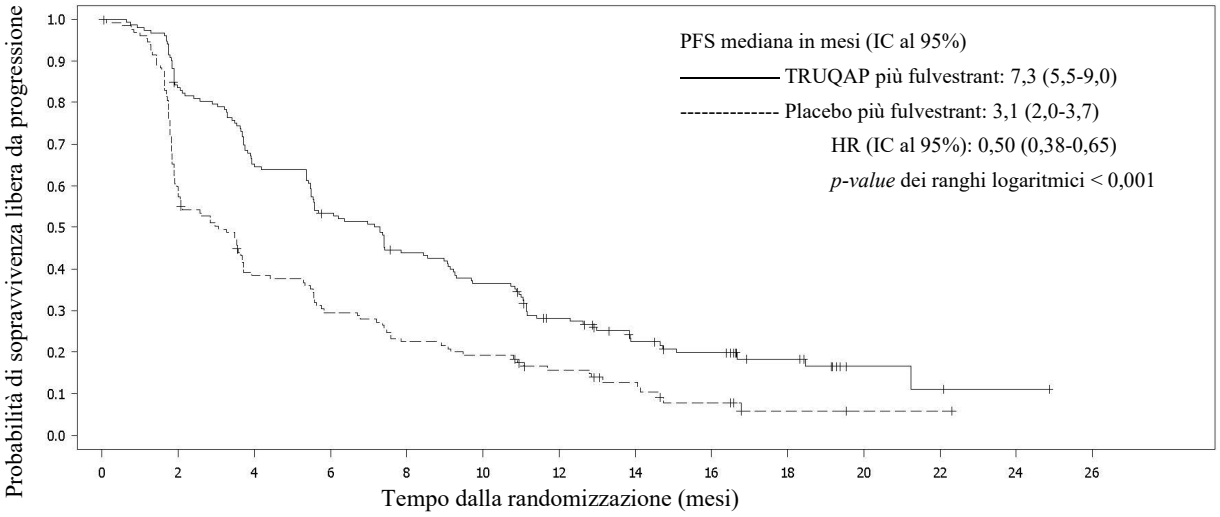
[b] Test dei ranghi logaritmici stratificato.

[c] Stima di Kaplan-Meier. L'intervallo di confidenza (IC) per la sopravvivenza globale mediana è ricavato in base al metodo Brookmeyer-Crowley.

[d] Modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato. Un *hazard ratio* < 1 favorisce capivasertib + fulvestrant. Per la popolazione con alterazione, il test dei ranghi logaritmici e il modello di Cox stratificati in base alla presenza di metastasi epatiche (sì rispetto a no) e al precedente uso di inibitori di CDK4/6 (sì rispetto no).

[e] Test dei ranghi logaritmici stratificato.

Figura 1 – Grafico di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione – CAPItello-291 (valutazione dello sperimentatore, sottogruppo con alterazione di *PIK3CA/AKT1/PTEN*)



Numero di pazienti a rischio

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

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con TRUQAP in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il carcinoma mammario (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di capivasertib è stata caratterizzata in soggetti sani e pazienti con tumori solidi. L'esposizione sistemica (AUC e C_{max}) è aumentata proporzionalmente nell'intervallo di dose da 80 a 800 mg dopo la somministrazione di una dose singola nei pazienti. Dopo la somministrazione di dosi multiple da 80 a 600 mg due volte al giorno, è stato osservato un aumento dell'AUC leggermente più che proporzionale alla dose. Dopo somministrazione intermittente di capivasertib 400 mg due volte al giorno, 4 giorni di terapia e 3 giorni senza terapia, si prevede che le concentrazioni allo stato stazionario di capivasertib con AUC pari a 8 069 h ng/mL (37%) e C_{max} pari a 1 371 ng/mL (30%) si raggiungano al 3° e 4° giorno di somministrazione di ogni settimana, a partire dalla settimana 2. Durante i giorni di sospensione della somministrazione, le concentrazioni plasmatiche sono basse (circa lo 0,5-15% della C_{max} allo stato stazionario).

Assorbimento

Capivasertib è assorbito rapidamente con concentrazione di picco (C_{max}) osservata nei pazienti a circa 1-2 ore. La biodisponibilità assoluta media è del 29%.

Effetto del cibo

Quando capivasertib è stato somministrato dopo un pasto ad alto contenuto di grassi e ipercalorico (circa 1 000 kcal), il rapporto dell'AUC e quello della C_{max} quando somministrato a stomaco pieno rispetto a quando somministrato a digiuno era, rispettivamente, 1,32 e 1,23. Quando capivasertib è stato somministrato dopo un pasto a ridotto contenuto di grassi e calorie (circa 400 kcal), l'esposizione era simile a quella dopo la somministrazione a digiuno, con rapporti dell'AUC e della C_{max} quando somministrato a stomaco pieno rispetto a quando somministrato a digiuno rispettivamente di 1,14 e 1,21. La somministrazione concomitante con il cibo non ha determinato variazioni clinicamente rilevanti dell'esposizione.

Distribuzione

Il volume di distribuzione medio era di 2,6 L/kg dopo somministrazione endovenosa in soggetti sani. Capivasertib non è ampiamente legato alle proteine plasmatiche (percentuale non legata 22%) e il rapporto plasma/sangue è 0,71.

Biotrasformazione

Capivasertib è metabolizzato principalmente dagli enzimi CYP3A4 e UGT2B7. Il principale metabolita nel plasma umano era un etere glucuronide che rappresentava l'83% del materiale totale correlato al farmaco. Un metabolita ossidativo minore è stato quantificato al 2% e capivasertib ha rappresentato il 15% del materiale totale circolante correlato al farmaco. Non sono stati identificati metaboliti attivi.

Eliminazione

L'emivita effettiva dopo somministrazione multipla nei pazienti era di 8,3 ore. La clearance plasmatica totale media era di 38 L/h dopo una singola somministrazione EV in soggetti sani. La clearance plasmatica totale media orale era di 60 L/h dopo una singola somministrazione orale e diminuiva dell'8% dopo somministrazione ripetuta di 400 mg due volte al giorno.

Dopo singola dose orale di 400 mg, il recupero totale medio di dose radioattiva era del 45% nelle urine e del 50% nelle feci. La clearance renale era pari al 21% della clearance totale. Capivasertib è eliminato principalmente attraverso il metabolismo.

Popolazioni speciali

Effetto di etnia, età, sesso e peso
Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione, AUC e C_{max} hanno dimostrato che l'etnia (inclusi i pazienti bianchi e giapponesi), il sesso o l'età non hanno avuto un impatto significativo sull'esposizione a capivasertib. È stata osservata una correlazione statisticamente significativa tra la clearance orale apparente di capivasertib e il peso corporeo. Rispetto a un paziente con peso corporeo di 66 kg, si prevede che un paziente di 47 kg abbia un AUC superiore del 12%. Non ci sono le basi per una modifica della dose in base al peso corporeo, poiché l'effetto previsto sull'esposizione a capivasertib è risultato basso.

Compromissione renale
In base all'analisi farmacocinetica di popolazione, l'AUC e la C_{max} sono risultate superiori dell'1% nei pazienti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina da 60 a 89 mL/min), rispetto ai pazienti con funzionalità renale normale. L'AUC e la C_{max} sono risultate superiori del 16% nei pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina da 30 a 59 mL/min), rispetto ai pazienti con funzionalità renale normale.
Non sono disponibili dati sulla compromissione renale severa o sulla malattia renale allo stadio terminale (clearance della creatinina < 30 mL/min).

Compromissione epatica
In base all'analisi farmacocinetica di popolazione, l'AUC e la C_{max} erano del 5% più alte nei pazienti con compromissione epatica lieve (bilirubina ≤ ULN e AST > ULN, o bilirubina da > 1 ULN a ≤ 1,5 ULN), rispetto ai pazienti con funzionalità epatica normale (bilirubina ≤ ULN e AST ≤ ULN). L'AUC e la C_{max} erano, rispettivamente, il 17% e il 13% più alte nei pazienti con compromissione epatica moderata (bilirubina > 1,5 ULN a ≤ 3 ULN), rispetto ai pazienti con funzionalità epatica normale. I dati relativi ai pazienti con compromissione epatica moderata sono limitati e non ci sono dati sulla compromissione epatica severa.

Interazioni farmaco-farmaco
La co-somministrazione di una dose singola di capivasertib 400 mg dopo somministrazione ripetuta dell'agente antiacido rabeprazolo 20 mg BID per 3 giorni in soggetti sani non ha determinato variazioni clinicamente rilevanti dell'esposizione a capivasertib.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che capivasertib è metabolizzato principalmente dagli enzimi CYP3A4 e UGT2B7. I risultati degli studi clinici di interazione farmaco-farmaco (*drug-drug interaction,* DDI) che hanno valutato l'interazione a livello del CYP3A4 (itraconazolo ed enzalutamide) sono inclusi nel paragrafo 4.5. Non sono stati condotti studi clinici per valutare potenziali DDI che coinvolgono UGT2B7.

Capivasertib ha inibito gli enzimi metabolizzanti CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 e UGT1A1 e ha indotto CYP1A2, CYP2B6 e CYP3A4 negli studi *in vitro*. Inoltre, inibisce i trasportatori farmacologici BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT3, OCT2, MATE1 e MATE2K *in vitro*. I risultati dello studio clinico di DDI che ha valutato potenziali interazioni a livello del CYP3A4 (midazolam) sono inclusi nel paragrafo 4.5. Non sono stati condotti studi clinici per valutare potenziali DDI dovute a interazioni che coinvolgono CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6, UGT1A1, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT3, OCT2, MATE1 e MATE2K.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità non clinica/a dosi ripetute

I principali organi o sistemi bersaglio per la tossicità hanno riguardato l'azione dell'insulina (aumento dei livelli di glucosio e insulina nei ratti e nei cani), gli organi riproduttivi maschili (degenerazione tubulare nei ratti e nei cani) e il sistema renale nei ratti (poliuria, riduzione delle dimensioni delle cellule epiteliali tubulari, riduzione delle dimensioni e del peso dei reni). I risultati presenti dopo 1 mese dalla somministrazione sono stati in gran parte reversibili entro 1 mese dall'interruzione della somministrazione. I risultati si sono verificati a concentrazioni plasmatiche inferiori o simili a quelle degli esseri umani (circa da 0,14 a 2 volte) alla dose raccomandata di 400 mg due volte al giorno (in base all'AUC totale).

Nello studio di cancerogenicità di 2 anni nel ratto, è stata osservata una degenerazione del cristallino nei ratti maschi a esposizioni inferiori rispetto a quelle nell'uomo (0,1 volte) alla dose raccomandata di 400 mg due volte al giorno (in base all'AUC totale) e potrebbe essere correlata a livelli di glucosio elevati.

Effetti cardiovascolari (prolungamento dell'intervallo QTc, aumento della contrattilità cardiaca e riduzione della pressione arteriosa) sono stati osservati nei cani a concentrazioni plasmatiche di circa 1,4-2,7 volte l'esposizione clinica attesa negli esseri umani alla dose raccomandata di 400 mg due volte al giorno (in base alla C_{max} non legata).

Mutagenicità e cancerogenicità

Capivasertib non ha mostrato alcun potenziale mutageno o genotossico *in vitro*. Quando somministrato per via orale ai ratti, capivasertib ha indotto micronuclei nel midollo osseo attraverso un meccanismo di azione aneugenico.

In uno studio di cancerogenicità di 2 anni nel ratto è stato osservato un aumento dell'incidenza e/o della severità di ipertrofia/iperplasia delle isole di Langerhans (maschi e femmine) e di reperti neoplastici nel testicolo nei maschi. Tali reperti sono stati osservati a esposizioni inferiori rispetto a quelle nell'uomo (da 0,2 a 0,5 volte) alla dose raccomandata di 400 mg due volte al giorno (in base all'AUC totale).

Tossicità riproduttiva

Tossicità embrio-fetale/dello sviluppo
In uno studio embrio-fetale sui ratti, capivasertib ha causato un aumento della perdita post-impianto, un aumento dei decessi embrionali precoci, insieme alla riduzione del peso degli uteri gravidi e dei feti e variazioni viscerali fetali minori. Questi effetti sono stati osservati a un livello di dose di 150 mg/kg/die che ha causato tossicità materna e in cui le concentrazioni plasmatiche erano circa 0,8 volte l'esposizione nell'uomo alla dose raccomandata di 400 mg due volte al giorno (in base all'AUC totale). Quando capivasertib è stato somministrato a femmine di ratto gravide alla dose di 150 mg/kg/die per tutta la durata della gestazione e durante l'allattamento precoce, è stata osservata una riduzione della nidiata e dei pesi dei piccoli.

L'esposizione a capivasertib è stata confermata nei piccoli in allattamento, il che può indicare la possibilità di escrezione di capivasertib nel latte materno.

Fertilità
Capivasertib ha causato tossicità testicolare e può compromettere la fertilità nei maschi potenzialmente fertili. Gli effetti sulla fertilità femminile non sono stati studiati negli animali. Nelle femmine, studi di tossicità a dosi ripetute hanno riportato alcune variazioni di peso dell'utero nei ratti che sono state attribuite a variazioni del ciclo estrale. L'esame istopatologico condotto in studi su ratti e cani non ha mostrato alcun effetto correlato al trattamento sugli organi riproduttivi femminili, che potrebbe essere indicativo di un effetto avverso sulla fertilità femminile.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina (E460i)
Calcio idrogeno fosfato
Sodio croscarmelloso (E468)
Magnesio stearato (E470b)

Film di rivestimento

Ipromellosa
Titanio diossido (E171)
Macrogol 3350
Polidestrosio
Copovidone
Trigliceridi, a catena media
Ossido di ferro nero (E172)
Ossido di ferro rosso (E172)
Ossido di ferro giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in alluminio/alluminio contenente 16 compresse rivestite con film. Confezione da 64 compresse (4 blister).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1820/001 compresse da 160 mg
EU/1/24/1820/002 compresse da 200 mg

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 17 giugno 2024

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

12 marzo 2026

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, https://www.ema.europa.eu.