TRUQAP®

capivasertibe

AstraZeneca do Brasil Ltda.

Comprimidos revestidos
160 mg e 200 mg

TRUQAP®
capivasertibe

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

TRUQAP®
capivasertibe

APRESENTAÇÕES
Comprimidos revestidos de 160 mg em embalagens com 64 comprimidos.
Comprimidos revestidos de 200 mg em embalagens com 64 comprimidos.

VIA ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de **TRUQAP** contém 160 mg ou 200 mg de capivasertibe.
Excipientes: Celulose microcristalina, fosfato de cálcio dibásico, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, hipromelose, dióxido de titânio, macrogol, polidextrose, copovidona, triglicerídeos de cadeia média, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro preto

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

TRUQAP em combinação com fulvestranto é indicado para o tratamento pacientes adultos com câncer de mama localmente avançado ou metastático, com receptor hormonal (RH) positivo e receptor para o fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2) negativo com uma ou mais alterações em PIK3CA/AKT1/PTEN detectada, após progressão a pelo menos um regime de base endócrina no cenário metastático ou recorrência em ou dentro de 12 meses após a conclusão da terapia adjuvante.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de **TRUQAP** com fulvestranto foi avaliada no CAPItello-291 (NCT04305496), um estudo multicêntrico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, que incluiu 708 pacientes adultos com HR-positivo localmente avançado (inoperável) ou metastático, HER2-negativo (definido como câncer de mama IHC 0 ou 1+, ou IHC 2+/ISH-), dos quais 289 pacientes tinham tumores com alterações PIK3CA/AKT1/PTEN elegíveis. Mutações de ativação PIK3CA/AKT1 elegíveis ou alterações de perda de função PTEN foram identificadas na maioria das amostras de tumor FFPE usando sequenciamento de próxima geração FoundationOne®CDx (n = 686). Todos os pacientes deveriam ter progressão com um tratamento baseado em inibidor da aromatase (IA) no cenário metastático ou recorrência ou dentro de 12 meses após a conclusão do tratamento (neo)adjuvante com um IA. Os pacientes poderiam ter recebido até duas linhas anteriores de terapia endócrina e até 1 linha de quimioterapia para doença localmente avançada (inoperável) ou metastática. Os pacientes foram excluídos se apresentassem anormalidades clinicamente significativas no metabolismo da glicose (definidas como pacientes com diabetes mellitus tipo 1, tipo 2, necessitando de tratamento com insulina ou HbA1c ≥8% (63,9 mmol/mol)).

Os pacientes foram randomizados (1:1) para receber 400 mg de **TRUQAP** (n=355) ou placebo (n=353), administrados por via oral duas vezes ao dia durante 4 dias, seguidos de 3 dias sem tratamento a cada semana do ciclo de tratamento de 28 dias. A injeção intramuscular de fulvestranto 500 mg foi administrada no ciclo 1, dias 1 e 15, e depois no dia 1 de cada ciclo subsequente de 28 dias. Os pacientes foram tratados até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A randomização foi estratificada pela presença de metástases hepáticas (sim *vs.* não), tratamento prévio com inibidores de CDK4/6 (sim *vs.* não) e região geográfica (região 1: EUA, Canadá, Europa Ocidental, Austrália e Israel *vs* região 2: América Latina, Europa Oriental e Rússia *vs* Região 3: Ásia).

Os principais resultados de eficácia foram a sobrevida livre de progressão (SLP) avaliada pelo investigador na população geral e na população de pacientes cujos tumores apresentam alterações PIK3CA/AKT1/PTEN avaliadas de acordo com os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST), versão 1.1. As medidas adicionais de resultados de eficácia foram a sobrevida global (SG), a taxa de resposta objetiva (TRO) avaliada pelo investigador e a duração da resposta (DR).

Foi observada uma diferença estatisticamente significativa na SLP na população geral e na população de pacientes cujos tumores apresentam alteração PIK3CA/AKT1/PTEN. Uma análise exploratória da SLP nos 313 (44%) pacientes cujos tumores não apresentavam alteração PIK3CA/AKT1/PTEN mostrou um HR de 0,79 (IC 95%: 0,61; 1,02), indicando que a diferença na população geral foi atribuída principalmente aos resultados observados na população de pacientes cujos tumores apresentam alteração PIK3CA/AKT1/PTEN.

Dos 289 pacientes cujos tumores foram alterados por PIK3CA/AKT1/PTEN, a idade média foi de 59 anos (variação de 34 a 90); feminino (99%); brancos (52%), asiáticos (29%), negros (1%), índios americanos/nativos do Alasca (0,7%), outras raças (17%) e 9% eram hispânicos/latinos. O status de desempenho do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) foi 0 (66%) ou 1 (34%) e 18% estavam na pré-menopausa ou perimenopausa. 76% dos pacientes tiveram alteração no PIK3CA, 13% tiveram alteração no AKT1 e 17% tiveram alteração no PTEN. Todos os pacientes receberam terapia endócrina prévia (100% tratamento baseado em IA e 44% receberam tamoxifeno). 71% dos pacientes foram previamente tratados com um inibidor de CDK4/6 e 18% receberam quimioterapia prévia para doença localmente avançada (inoperável) ou metastática.

Os resultados de eficácia para o subgrupo alterado de PIK3CA/AKT1/PTEN são apresentados na Tabela 1 e na Figura 1. Os resultados da avaliação do comitê de revisão independente cego (BICR) foram consistentes com os resultados de SLP avaliados pelo investigador. Na análise final pré-especificada de sobrevida global (OS), não houve diferença significativa na OS entre os grupos **TRUQAP** mais fulvestranto e placebo mais fulvestranto, com HR de 0,83 (IC 95%: 0,63; 1,10) no subgrupo alterado de PIK3CA/AKT1/PTEN.

Tabela 1 - Resultados de eficácia para CAPItello-291 (pacientes com tumores alterados por PIK3CA/AKT1/PTEN)

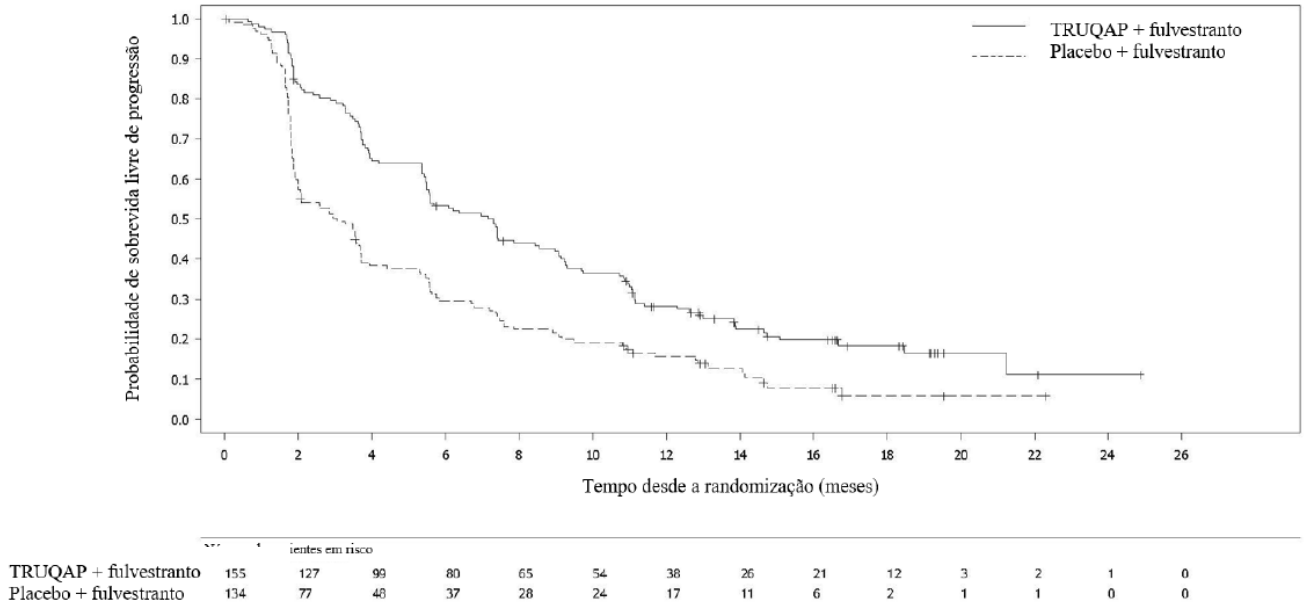
	TRUQAP mais fulvestranto N=155	**Placebo mais fulvestranto N=134**
Taxa de Sobrevida livre de progressão confirmada pelo investigador (SLP)		
Número de eventos (%)	121 (78%)	115 (86%)
Mediana, meses (IC 95%)	7,3 (5,5 - 9,0)	3,1 (2,0- 3,7)
Hazard ratio (IC 95%)[a]	0,50 (0,38 – 0,65)	
p-value[b]	<0,0001	
Taxa de resposta objetiva confirmada pelo investigador (TRO)		
Pacientes com doença mensurável	132	124
TRO (IC 95%)	26% (19-34)	8% (4-14)
Taxa de resposta completa	2,3%	0
Taxa de resposta parcial	23%	8%
DR mediana, meses (IC 95%)	10,2 (7,7 -NC[c])	8,6 (3,8- 9,2)

[a] Modelo estratificado de riscos proporcionais de Cox estratificado pela presença de metástases hepáticas (sim *vs* não) e uso prévio de inibidores de CDK4/6 (sim *vs* não).

[b] Teste *log-rank* estratificado pela presença de metástases hepáticas (sim *vs* não) e uso prévio de inibidores de CDK4/6 (sim *vs* não).

[c] NC = não calculável

Figura 1 – Gráfico de Kaplan-Meier de sobrevida livre de progressão em CAPItello-291 (avaliação do investigador, subgrupo PIK3CA/AKT1/PTEN alterado)



Referências Bibliográficas

Nicholas C. Turner, M.D., Ph.D., Mafalda Oliveira, M.D., Ph.D., Sacha J. Howell, M.D., Ph.D., Florence Dalenc, M.D., Ph.D., Javier Cortes, M.D., Ph.D., Henry L. Gomez Moreno, M.D., Ph.D., Xichun Hu, M.D., Komal Jhaveri, M.D., Petr Krivorotko, M.D., Ph.D., Sibylle Loibl, M.D., Ph.D., Serafin Morales Murillo, M.D., Meena Okera, M.D., et al. Capivasertib in Hormone Receptor–Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2023; 388:2058-2070 DOI: 10.1056/NEJMoa2214131

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

Capivasertibe é um inibidor potente e seletivo da atividade quinase de todas as 3 isoformas de serina/treonina quinase AKT (AKT1, AKT2 e AKT3). A AKT é um nó central na cascata de sinalização da fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K) que regula vários processos celulares, incluindo sobrevivência celular, proliferação, ciclo celular, metabolismo, transcrição gênica e migração celular. A ativação de AKT em tumores é resultado da ativação a montante de outras vias de sinalização, mutações de AKT, perda da função homóloga de fosfatase e tensina (PTEN) e mutações na subunidade catalítica de PI3K (PIK3CA).

Capivasertibe inibe a fosforilação de substratos AKT a jusante, como glicogênio sintase quinase 3-β (GSK3β) e substrato AKT rico em prolina de 40 kilodaltons (PRAS40). O capivasertibe reduz o crescimento de uma variedade de linhagens celulares derivadas de tumores sólidos e doenças hematológicas. Múltiplas linhagens celulares de câncer de mama foram sensíveis à monoterapia com capivasertibe. Dentro das linhagens celulares que mostraram maior sensibilidade ao capivasertibe, houve um enriquecimento de mutações PIK3CA ou AKT1, ou perda de PTEN. Algumas linhagens celulares sem essas mutações também foram sensíveis ao capivasertibe.

In vivo, capivasertibe em monoterapia inibe o crescimento de modelos de xenoenxerto de câncer humano representativos de diferentes tipos de tumor, incluindo modelos de câncer de mama positivo para receptor de estrogênio (ER+) e triplo negativo com PIK3CA, mutações AKT1, perda de PTEN e amplificação de HER2. O tratamento combinado com capivasertibe e fulvestranto demonstrou uma maior resposta antitumoral em uma variedade de modelos PDX de câncer de mama humano representativos de diferentes subconjuntos de câncer de mama. Isso incluiu modelos sem mutações ou alterações detectáveis em PIK3CA, PTEN ou AKT, bem como modelos com mutações ou alterações em PIK3CA, PTEN ou AKT.

Eletrofisiologia Cardíaca

Com base em uma análise de resposta à exposição de dados de 180 pacientes com malignidades sólidas avançadas que receberam doses de capivasertibe de 80 a 800 mg, o prolongamento QTcF previsto foi de 3,87 ms na $C_{máx}$ média do estado de equilíbrio após 400 mg duas vezes ao dia. Nenhum efeito clinicamente relevante de capivasertibe no prolongamento do intervalo QT associado ao efeito pró-arrítmico foi observado na dose recomendada de 400 mg duas vezes ao dia.

Propriedades Farmacocinéticas

A farmacocinética do capivasertibe foi caracterizada em indivíduos saudáveis e pacientes com tumores sólidos. A exposição sistêmica (ASC e $C_{máx}$) aumentou aproximadamente proporcionalmente à dose no intervalo de doses de 80 a 800 mg quando administrado a pacientes. Após a administração intermitente de capivasertibe 400 mg duas vezes ao dia, 4 dias sim, 3 dias sem, prevê-se que os níveis de estado de equilíbrio sejam atingidos a cada 3º e 4º dia de administração de cada semana, começando na semana 2. Durante os dias sem administração as concentrações de capivasertibe são baixas (aproximadamente 0,5% a 15% do estado de equilíbrio $C_{máx}$) no plasma.

Absorção

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

Efeito do alimento

Quando o capivasertibe foi administrado após uma refeição com alto teor de gordura e alto teor calórico (aproximadamente 1.000 kcal), a relação entre alimentação e jejum foi de 1,32 e 1,23, para ASC e $C_{máx}$, respectivamente, em comparação quando administrado após um jejum noturno. Quando o capivasertibe foi administrado após uma ingestão com baixo teor de gordura e baixo teor calórico (aproximadamente 400 kcal), a exposição foi semelhante àquela observada após a administração em jejum com proporções de alimentação para jejum de 1,14 e 1,21, para ASC e $C_{máx}$, respectivamente. A coadministração com alimentos não resultou em alterações clinicamente relevantes na exposição.

Distribuição

O volume médio de distribuição (V_{ss}) foi de 205 L após administração intravenosa em indivíduos saudáveis. O capivasertibe não se liga extensivamente às proteínas plasmáticas (percentagem não ligada 22%) e a razão plasma/sangue é de 0,71.

Eliminação

A meia-vida efetiva após doses múltiplas em pacientes foi de 8,3 horas. A depuração plasmática total média foi de 38 L/h após uma única administração intravenosa em indivíduos saudáveis. A depuração plasmática oral total média foi de 60 L/h após administração oral única e diminuiu em 8% após administração repetida de 400 mg duas vezes ao dia.

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

Biotransformação

Capivasertibe é principalmente metabolizado pelas enzimas CYP3A4 e UGT2B7. O principal metabólito no plasma humano foi um éter glucuronídeo que representou 83% do material total relacionado com o fármaco. Um metabólito oxidativo menor foi quantificado em 2% e o capivasertibe representou 15% do material circulante total relacionado ao medicamento. Nenhum metabólito ativo foi identificado.

Populações especiais

Efeito da raça, idade, sexo e peso

Não houve diferenças clinicamente significativas na farmacocinética de capivasertibe com base na raça/etnia (incluindo pacientes brancos e asiáticos), sexo ou idade. Houve uma correlação estatisticamente significativa da

depuração oral aparente de capivasertibe com o peso corporal. Em comparação com um paciente com peso corporal de 66 kg, prevê-se que um paciente de 47 kg tenha uma ASC 12% maior. Não há suporte para modificação da dose com base no peso corporal, pois o efeito previsto na exposição ao capivasertibe foi pequeno.

Insuficiência renal

Com base nas análises farmacocinéticas da população, a ASC e a $C_{máx}$ foram 1% maiores em pacientes com insuficiência renal leve (depuração de creatinina 60 a 89 mL/min), em comparação com pacientes com função renal normal. A ASC e a $C_{máx}$ foram 16% maiores em pacientes com insuficiência renal moderada (depuração de creatinina 30 a 59 mL/min), em comparação com pacientes com função renal normal.

Não existem dados sobre insuficiência renal grave ou doença renal terminal (depuração da creatinina < 30 ml/min).

Insuficiência hepática

Com base nas análises farmacocinéticas da população, a ASC e a $C_{máx}$ foram 5% maiores em pacientes com insuficiência hepática leve (bilirrubina ≤ LSN e AST > LSN, ou bilirrubina > 1 LSN a ≤ 1,5 LSN), em comparação com pacientes com função hepática normal. Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com insuficiência hepática leve.

Com base em dados limitados, a ASC e a $C_{máx}$ foram 17% e 13% maiores, respectivamente, em pacientes com insuficiência hepática moderada (bilirrubina > 1,5 LSN a ≤ 3 LSN), em comparação com pacientes com função hepática normal. Existem dados limitados em pacientes com insuficiência hepática moderada e nenhum dado em insuficiência hepática grave.

Interação medicamentosa

Efeitos de outros medicamentos no capivasertibe

Estudos *in vitro* demonstraram que o capivasertibe é principalmente metabolizado pelas enzimas CYP3A4 e UGT2B7.

Em um estudo em indivíduos saudáveis, a coadministração de doses múltiplas de 200 mg de itraconazol, um potente inibidor do CYP3A4, com uma dose única de 80 mg de capivasertibe aumentou a ASC e a $C_{máx}$ de capivasertibe em 95% e 70%, respectivamente, em relação a uma dose única de 80 mg de capivasertibe administrado sozinho. No regime de dose terapêutica, o aumento previsto na ASC e $C_{máx}$ de capivasertibe pelo itraconazol está entre 52% e 56% e entre 30% e 35%, respectivamente, ao longo de um ciclo de dosagem.

Em um estudo em pacientes com câncer da próstata, a enzalutamida, um forte indutor do CYP3A4, diminuiu a ASC do capivasertibe em aproximadamente 40% a 50% e prevê-se que a rifampicina diminua a ASC do capivasertibe em aproximadamente 70%.

A coadministração de uma dose única de capivasertibe 400 mg após administração repetida de 20 mg de ácido rabeprazol, um agente redutor, duas vezes por dia durante 3 dias em indivíduos saudáveis não resultou em alterações clinicamente relevantes da exposição a capivasertibe. A ASC e a $C_{máx}$ de capivasertibe diminuíram 6% e 27%, respectivamente, quando administrado com e sem rabeprazol. Além disso, uma análise farmacocinética populacional não mostrou impacto significativo da coadministração de agentes redutores de ácido na farmacocinética de capivasertibe em pacientes. O capivasertibe pode ser administrado com agentes redutores de ácido.

Com base em modelos farmacocinéticos de base fisiológica, o aumento previsto na ASC de capivasertibe pelos inibidores moderados da CYP3A4, verapamil e eritromicina, é de aproximadamente 40%, com menor impacto na $C_{máx}$. Prevê-se que a coadministração com o probenecida, um inibidor de UGT2B7, cause um aumento na ASC de capivasertibe de 23 a 37% ao longo de um ciclo de dosagem.

Efeitos de capivasertibe em outros medicamentos

A coadministração de **TRUQAP** na dose recomendada com midazolam (substrato do CYP3A) aumentou a ASC do midazolam em 15% no 3º dia sem administração e em 77% no 4º dia com a administração de capivasertibe, o que mostra que o capivasertibe é um fraco inibidor CYP3A.

Capivasertibe inibiu as enzimas metabolizadoras CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 e UGT1A1 e os transportadores de drogas BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT3, OCT2, MATE1 e MATE2K em estudos *in vitro*.

Baseado em dados de estudo *in vitro*, capivasertibe é um indutor de CYP1A2 e CYP2B6.

Com base em dados *in vitro* e modelagem com base fisiológica, previu-se que capivasertibe não teria efeito na ASC dos substratos CYP2C9, CYP2D6 ou UGT1A1, atorvastatina ou rosuvastatina. Nenhuma interação significativa foi prevista para metformina (aumento de 2% a 40% na ASC, dependendo do dia da administração de capivasertibe).

Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade não clínica/dose repetida

Os principais órgãos-alvo ou sistemas de toxicidade foram: a sinalização da insulina (aumento dos níveis de glicose e insulina em ratos e cães), os órgãos reprodutores masculinos (degeneração tubular em ratos e cães) e o

sistema renal em ratos (poliúria, diminuição do epitélio tubular tamanho celular, diminuição do tamanho e peso dos rins). Os achados, presentes após 1 mês de administração, foram amplamente reversíveis dentro de 1 mês após a interrupção da administração. Os resultados ocorreram em concentrações plasmáticas inferiores ou semelhantes às dos humanos (aproximadamente 0,14 a 2 vezes) na dose recomendada de 400 mg duas vezes ao dia (com base na ASC total).

A degeneração do cristalino foi observada em ratos machos no estudo de carcinogenicidade em ratos de 2 anos em exposições menores do que aquelas em humanos (0,1 vez) na dose recomendada de 400 mg duas vezes ao dia (com base na AUC total) e pode estar relacionada a níveis elevados de glicose.

Mutagenicidade e carcinogenicidade

Capivasertibe não apresentou potencial mutagênico ou genotóxico *in vitro*. Quando administrado por via oral em ratos, o capivasertibe induziu micronúcleos na medula óssea por meio de um modo de ação aneugênico.

Em um estudo de carcinogenicidade de 2 anos em ratos, houve um aumento na incidência e/ou gravidade da hipertrofia/hiperplasia das ilhotas de *Langerhans* (machos e fêmeas) e achados neoplásicos no testículo em machos. Os achados foram observados em exposições menores do que aquelas em humanos (0,2 – 0,5 vezes) na dose recomendada de 400 mg duas vezes ao dia (com base na AUC total).

Toxidade reprodutiva

Toxicidade embriofetal/de desenvolvimento

Em um estudo embrio-fetal em ratos, capivasertibe causou um aumento na perda pós-implantação, um aumento nas mortes embrionárias precoces, juntamente com pesos uterinos e fetais reduzidos e variações viscerais fetais menores. Esses efeitos foram observados em um nível de dose de 150 mg/kg/dia que causou toxicidade materna e onde as concentrações plasmáticas foram aproximadamente 0,8 vezes a exposição em humanos na dose recomendada de 400 mg duas vezes ao dia (com base na ASC total). Quando capivasertibe foi administrado em ratas prenhas na dose de 150 mg/kg/dia durante a gestação e no início da lactação, houve uma redução no peso das ninhadas e dos filhotes.

A exposição a capivasertibe foi confirmada em cachorros lactentes, o que pode indicar o potencial de excreção de capivasertibe no leite humano.

Fertilidade

Capivasertibe não teve efeito sobre a fertilidade em ratos machos. Os efeitos sobre a fertilidade feminina não foram estudados em animais.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade prévia grave à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes da formulação

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano. Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hiperglicemia

Foi relatado hiperglicemia grave, associada a cetoacidose diabética (CAD), cetoacidose e a Síndrome Hiperglicêmica Hiperosmolar Não Cetótica (SHHNC) em pacientes tratados com TRUQAP (vide seção 9. Reações Adversas). Alguns casos de CAD ou SHHNC foram relatados com desfechos fatais. A CAD ou SHHNC podem ocorrer a qualquer momento durante o tratamento com TRUQAP e pode se apresentar como um quadro misto de CAD/EHH. Em alguns casos relatados, a CAD ou SHHNC se desenvolveram em menos de 10 dias. TRUQAP deve ser interrompido em situações clínicas conhecidas por aumentar o risco de hiperglicemia grave ou cetoacidose (como por exemplo, suspeita de infecção grave ou doença aguda).

Antes de iniciar o tratamento com **TRUQAP**, informe aos pacientes sobre o potencial de **TRUQAP** causar hiperglicemia e solicite que contatem imediatamente seu profissional de saúde se ocorrerem sintomas de hiperglicemia (por exemplo, sede excessiva, urinar com mais frequência do que o habitual ou maior quantidade de urina do que o habitual, aumento do apetite com perda de peso). Num contexto de comorbilidades e tratamentos adicionais (por exemplo, desidratação, desnutrição, quimioterapia/esteroides concomitantes, doença renal crônica, sepses) o risco da hiperglicemia progredir para cetoacidose diabética ou SHHNC pode ser maior. A CAD ou SHHNC deve ser considerada como um dos diagnósticos diferenciais no caso de sintomas adicionais inespecíficos, como náuseas, vômitos, dor abdominal, dificuldade respiratória, hálito frutado, confusão, sinais de

desidratação, fadiga incomum ou sonolência. Em pacientes com suspeita de CAD ou SHHNC, o tratamento com **TRUQAP** deve ser interrompido imediatamente. Se a CAD ou SHHNC for confirmada, o **TRUQAP** deverá ser descontinuado permanentemente.

Os pacientes devem ser testados quanto aos níveis de glicose no sangue em jejum (GPJ) e HbA1C antes do início do tratamento com **TRUQAP** e de acordo com os intervalos descritos na tabela 2. Com base na gravidade da hiperglicemia, a dosagem de **TRUQAP** pode ser interrompida, reduzida ou descontinuada permanentemente (vide seção 8. Posologia e Modo de Usar, Tabela 7).

Recomenda-se um monitoramento mais frequente da glicemia em pacientes que desenvolvam hiperglicemia durante o tratamento, naqueles com fatores de risco basais para CAD ou SHHNC (incluindo, mas não exclusivamente, diabetes mellitus, pré-diabetes, aqueles que recebem esteroides orais regulares) e naqueles que desenvolvem fatores de risco para CAD ou SHHNC durante o tratamento (por exemplo, infecção, sepse, aumento de HbA1c) (vide Tabela 2). Além da GPJ, recomenda-se o monitoramento de cetonas (de preferência no sangue), da osmolalidade sérica e outros parâmetros metabólicos (conforme indicado) quando um paciente apresenta hiperglicemia ou sinais e sintomas sugestivos de CAD ou SHHNC.

Além do manejo recomendado da hiperglicemia descrito na seção 8. Posologia e Modo de Usar, Tabela 7, oriente os pacientes a informar seu profissional de saúde antes de tomar a próxima dose caso apresentem febre, calafrios, infecção, lesão grave ou um novo quadro clínico. É recomendado aconselhamento sobre mudanças no estilo de vida para pacientes com fatores de risco iniciais e aqueles que desenvolvem hiperglicemia durante o tratamento com **TRUQAP**.

A segurança de **TRUQAP** em pacientes com diabetes tipo 1 e tipo 2 que necessitam de insulina não foi estudada, pois esses pacientes foram excluídos do estudo clínico. Pacientes com histórico de diabetes mellitus podem necessitar de tratamento do diabetes intensificado e devem ser monitorados de perto.

Tabela 2 Cronograma de monitoramento dos níveis de glicemia de jejum e HbA1c em pacientes tratados com TRUQAP

	Cronograma recomendado para monitoramento dos níveis de glicemia de jejum e HbA1c em todos os pacientes tratados com TRUQAP	**Cronograma recomendado de monitoramento dos níveis de glicemia de jejum e HbA1c em pacientes com diabetes e tratados com TRUQAP**
Na triagem, antes de iniciar o tratamento com TRUQAP	Teste para níveis de glicose em jejum (GPJ) e HbA1c. Otimizar o nível de glicose no sangue do paciente (vide seção 8. Posologia e Modo de Usar, Tabela 7).	

Após iniciar o tratamento com TRUQAP	Monitore a glicemia de jejum nas semanas 1, 2, 4, 6 e 8 após o início do tratamento e mensalmente a partir de então. Recomenda-se testar a pré-dose de GPJ no dia 3 ou 4 da semana de dosagem. A HbA1c deve ser monitorada a cada 3 meses.	
	Pode ser necessária monitoramento/automonitoramento adicional de acordo com as instruções de um profissional de saúde.	Considere monitorar/auto monitorar a glicemia de jejum diariamente durante as primeiras 2 semanas de tratamento. Em seguida, continue monitorando a glicemia de jejum com a frequência necessária para controlar a hiperglicemia, de acordo com as instruções de um profissional de saúde.[a] Testes adicionais de HbA1c são recomendados na semana 4 em pacientes com diabetes, pré-diabetes ou hiperglicemia no início do estudo.
Se ocorrer hiperglicemia após o início do tratamento com TRUQAP	Com base na gravidade da hiperglicemia, a dosagem de **TRUQAP** pode ser interrompida, reduzida ou descontinuada permanentemente (vide seção 8. Posologia e Modo de Usar, Tabela 7). Monitore a glicemia de jejum pelo menos duas vezes por semana, nos dias com e sem tratamento com capivasertibe, até que a GPJ diminua para os níveis basais.[a] Deve ser considerada a consulta com um profissional de saúde com experiência no tratamento da hiperglicemia.	
	Durante o tratamento com medicação antidiabética, a GPJ deve ser monitorada pelo menos uma vez por semana durante 2 meses, seguida de uma vez a cada 2 semanas ou conforme indicação clínica.[a]	
[a] Recomenda-se testar a pré-dose de GPJ no dia 3 ou 4 da semana de dosagem.		

Diarreia

Diarreia tem sido frequentemente relatada em pacientes tratados com **TRUQAP** (vide 9. Reações Adversas).

Com base na gravidade da diarreia, a dosagem de **TRUQAP** pode ser interrompida, reduzida ou descontinuada permanentemente (vide 8. Posologia e Modo de Usar, Tabela 8). Aconselhe os pacientes a iniciar o tratamento antidiarreico ao primeiro sinal de diarreia e aumentar os fluidos orais se ocorrerem sintomas de diarreia durante o uso de **TRUQAP**. A manutenção da normovolemia e do equilíbrio eletrolítico é necessária em pacientes com diarreia para evitar complicações relacionadas à hipovolemia e baixos níveis de eletrólitos.

Erupção cutânea e outras reações cutâneas a medicamentos

Reações cutâneas medicamentosas, incluindo eritema multiforme e dermatite esfoliativa generalizada, foram relatadas em pacientes recebendo **TRUQAP** (vide 9. Reações Adversas). Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de erupção cutânea ou dermatite e, com base na gravidade das reações cutâneas ao medicamento, a dosagem pode ser interrompida, reduzida ou descontinuada permanentemente (vide 8. Posologia e Modo de Usar, Tabela 9). A consulta precoce com um dermatologista é recomendada para garantir maior precisão diagnóstica e manejo adequado.

Efeito sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas:

TRUQAP não tem influência na habilidade de dirigir e operar máquinas. No entanto, durante o tratamento com capivasertibe, foi notificada fadiga e os pacientes que apresentam este sintoma devem ser aconselhados a ter cuidado ao conduzir ou utilizar máquinas.

Uso em pacientes idosos

Dos 355 pacientes que receberam **TRUQAP** no CAPItello-291, 115 (32%) pacientes tinham ≥ 65 anos de idade e 24 (7%) pacientes tinham ≥ 75 anos de idade. Não foram observadas diferenças gerais na eficácia do **TRUQAP** entre pacientes ≥ 65 anos de idade e pacientes mais jovens. A análise da segurança do **TRUQAP** comparando pacientes ≥ 65 anos de idade com pacientes mais jovens sugere uma maior incidência de eventos adversos de Grau 3 a 5 (57% versus 36%), reduções de dose (30% versus 15%), interrupções de dose (57% versus 30%) e interrupções permanentes (23% versus 8%), respectivamente.

Uso durante a gravidez e lactação

Categoria D

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Contracepção em homens e mulheres

Mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a evitar engravidar enquanto estiverem recebendo **TRUQAP**. Um teste de gravidez deve ser realizado e verificado como negativo em mulheres com potencial para engravidar antes de iniciar o tratamento, e um novo teste deve ser considerado durante o tratamento.

As pacientes devem ser aconselhadas a usar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com **TRUQAP** e após o término do tratamento com **TRUQAP**: por pelo menos 4 semanas para mulheres e 16 semanas para homens.

Gravidez

Não há dados sobre o uso de **TRUQAP** em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (vide 3. Características Farmacológicas). Portanto, **TRUQAP** não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não usam métodos contraceptivos.

Amamentação

Não se sabe se capivasertibe ou seus metabólitos são excretados no leite humano. A exposição ao capivasertibe foi confirmada em ratos lactentes, o que pode indicar a excreção de capivasertibe no leite. Não pode ser excluído um risco para o lactente (vide 3. Características Farmacológicas). A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com **TRUQAP**.

Fertilidade

Não há dados clínicos sobre fertilidade. Em estudos com animais, o capivasertibe resultou em degeneração tubular nos órgãos reprodutores masculinos de camundongos, ratos e cães, mas não teve efeitos na fertilidade de ratos machos. O efeito na fertilidade feminina em ratos não foi estudado (vide 3. Características Farmacológicas).

Consulte a bula de fulvestranto para informações sobre gravidez e lactação.

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho e óxido de ferro preto.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O mecanismo das interações clínicas medicamentosas e os resultados dos estudos são descritos na seção 3. Característica Farmacológicas.

Efeito de outros medicamentos em **TRUQAP**

Tabela 3 - Interações medicamentosas com TRUQAP que afetam o capivasertibe

Inibidores fortes do CYP3A4[a]	
Impacto clínico	A utilização concomitante com um forte inibidor do CYP3A4 aumenta a concentração de capivasertibe, o que pode aumentar o risco de toxicidade de **TRUQAP** (vide 3. Características Farmacológicas).
Prevenção ou manejo	Evite o uso concomitante com um inibidor forte do CYP3A. Se o uso concomitante não puder ser evitado, reduza a dose de **TRUQAP** (vide 8. Posologia e Modo de Usar).
Exemplos[b]	Boceprevir, ceritinibe, claritromicina, cobicistate, conivaptana, ensitrelvir, idelalisibe, indinavir, itraconazol, josamicina, cetoconazol, lonafarnibe, mibefradil, mifepristona, nefazodona, nelfinavir,

	posaconazol, ribociclibe, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, troleandomicina, tucatinibe, voriconazol. A ingestão de altas doses de toranja devem ser evitada.
Inibidores moderados do CYP3A4[c]	
Impacto clínico	Prevê-se que o uso concomitante com um inibidor moderado da CYP3A4 aumente a concentração de capivasertibe, o que pode aumentar o risco de toxicidade por **TRUQAP** (consulte seção 3. Características farmacológicas).
Prevenção ou manejo	Reduza a dose de **TRUQAP** (vide 8. Posologia e Modo de Usar).
Exemplos[b]	Aprepitanto, ciprofloxacino, ciclosporina, diltiazem, eritromicina, fluconazol fluvoxamina, tofisopam, verapamil
Indutores fortes do CYP3A4[d]	
Impacto clínico	A utilização concomitante com um forte indutor do CYP3A4 diminui a concentração de capivasertibe, o que pode reduzir a eficácia de **TRUQAP** (vide 3. Características Farmacológicas).
Prevenção ou manejo	O uso concomitante de indutores fortes do CYP3A4 não é recomendado.
Exemplos[b]	Carbamazepina, fenitoína, rifampicina, erva de São João.
Indutores moderados do CYP3A4[e]	
Impacto clínico	Existe um potencial para diminuição da concentração de capivasertibe quando **TRUQAP** é usado concomitantemente com indutores moderados do CYP3A4. Isso pode reduzir a eficácia de **TRUQAP**.
Prevenção ou manejo	O uso concomitante de indutores moderados de CYP3A4 não é recomendado.
Exemplos[b]	Bosentana, cenobamato, dabrafenibe, elagolix, etravirina, lersivirina, lesinurade, lopinavir, lorlatinibe, metamizol, mitapivate, modafinila, nafcilina, pexidartinibe, fenobarbital, rifabutina, semagacestate, sotorasibe, talviralina, telotristate etil, tioridazina.

[a] Inibidores fortes aumentam a ASC de substratos sensíveis para CYP3A4 (por exemplo, midazolam) ≥ 5 vezes.

[b] Esses exemplos são um guia e não uma lista abrangente de todos os medicamentos possíveis que podem se enquadrar nessa categoria. O profissional de saúde deve consultar as referências apropriadas para obter mais informações.

[c] Os inibidores moderados aumentam a AUC de substratos sensíveis ao CYP3A4 (por exemplo, midazolam) em ≥ 2 a < 5 vezes.

[d] Indutores fortes diminuem a ASC de substratos sensíveis para CYP3A4 (por exemplo, midazolam) em ≥ 80%.

[e] Indutores moderados diminuem a ASC de substratos sensíveis para CYP3A4 (por exemplo, midazolam) em ≥ 50% a < 80%.

Efeito de **TRUQAP** em outros medicamentos

Tabela 4 - Interações medicamentosas com TRUQAP que podem afetar outros medicamentos

Substratos de CYP3A	
Impacto clínico	A concentração de medicamentos que são principalmente eliminados via metabolismo CYP3A pode ser aumentada pelo uso concomitante com **TRUQAP**. Isso pode resultar em aumento da toxicidade desses medicamentos, dependendo de sua janela terapêutica.
Prevenção ou manejo	O ajuste de dose pode ser necessário para medicamentos que são eliminados principalmente pelo metabolismo do CYP3A e têm uma janela terapêutica estreita. Consulte a orientação específica nas bulas desses medicamentos.
Exemplos[a]	Carbamazepina, ciclosporina, fentanila, pimozida, sinvastatina, tacrolimo.
Interações com transportadores hepáticos (OATP1B1, OATP1B3)	
Impacto clínico	A concentração de medicamentos que são sensíveis à inibição de OATP1B1 e/ou OATP1B3 se forem metabolizados pelo CYP3A4, pode aumentar pelo uso concomitante com **TRUQAP** (vide 3. Características Farmacológicas). Isso pode resultar em aumento da toxicidade.
Prevenção ou manejo	Dependendo de sua janela terapêutica, pode ser necessário ajuste de dose para medicamentos sensíveis à inibição de OATP1B1 e/ou OATP1B3, se forem metabolizados pelo CYP3A4. Consulte a orientação específica nas bulas desses medicamentos.
Exemplos[a]	Sinvastatina
Interações com transportadores renais (MATE1, MATE2K, OCT2)	
Impacto clínico	A concentração de medicamentos que são sensíveis à inibição de MATE1, MATE2K e/ou OCT2 pode aumentar pelo uso concomitante com **TRUQAP** (vide 3. Características Farmacológicas). Isso pode resultar em aumento da toxicidade. Podem ser observados aumentos transitórios da creatinina sérica durante o tratamento com **TRUQAP** devido à inibição de OCT2, MATE1 e MATE2K por capivasertibe.

Prevenção ou manejo	Dependendo de sua janela terapêutica, pode ser necessário ajuste de dose para medicamentos sensíveis à inibição de MATE1, MATE2K, OCT2. Consulte a orientação específica nas bulas desses medicamentos.
Exemplos[a]	Dofetilida, procainamida.

[a] Esses exemplos são um guia e não uma lista abrangente de todos os medicamentos possíveis que podem se enquadrar nessa categoria. O profissional de saúde deve consultar as referências apropriadas para obter mais informações.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar na embalagem original em temperatura ambiente (de 15°C a 30 °C).

TRUQAP tem validade de 48 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

TRUQAP 160 mg são comprimidos revestidos redondos, biconvexos, bege, gravados com ‘CAV’ acima de ‘160’ em um dos lados e lisos no verso.

TRUQAP 200 mg são comprimidos revestidos em forma de cápsula, biconvexos, bege, gravados com “CAV 200” em um dos lados e lisos no verso.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

A dose recomendada de **TRUQAP** em combinação com fulvestranto é de 400 mg (dois comprimidos de 200 mg) por via oral duas vezes ao dia (aproximadamente 12 horas de intervalo) com ou sem alimentos, por 4 dias seguidos de 3 dias sem tratamento. Consulte a Tabela 5.

A dose recomendada de fulvestranto é de 500 mg administrada nos Dias 1, 15 e 29 e, posteriormente, uma vez por mês. Consulte a bula de fulvestranto para obter mais informações.

Em mulheres na pré/perimenopausa, **TRUQAP** mais fulvestranto deve ser combinado com um agonista do hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH). Consulte a bula de fulvestranto para obter mais informações.

Tabela 5 - Esquema de dosagem de TRUQAP para cada semana

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

* Sem dosagem nos dias 5, 6 e 7

Modo de usar

Os comprimidos de **TRUQAP** devem ser engolidos inteiros com água e não devem ser mastigados, esmagados, dissolvidos ou divididos. **TRUQAP** não deve ser ingerido se estiver quebrado, rachado ou se não estiver intacto.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

Dose esquecida

Se uma dose de **TRUQAP** for esquecida, ela pode ser tomada dentro de 4 horas após o horário habitual. Após mais de 4 horas, a dose deve ser omitida. A próxima dose de **TRUQAP** deve ser tomada no horário habitual. Deve haver pelo menos 8 horas entre as doses. Se o paciente vomitar, uma dose adicional não deve ser tomada. A próxima dose de **TRUQAP** deve ser tomada no horário habitual.

Duração do tratamento

O tratamento com **TRUQAP** deve continuar até que ocorra progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Ajustes de dose

Para reações adversas

O tratamento com **TRUQAP** pode ser interrompido para controlar as reações adversas e a redução da dose pode ser considerada. Se a redução da dose for considerada, as diretrizes para redução da dose estão descritas na Tabela 6. A dose de **TRUQAP** pode ser reduzida em até duas vezes. A orientação de modificação de dose para reações adversas específicas é apresentada nas Tabelas 7-9.

Tabela 6 - TRUQAP Diretrizes de redução de dose para reações adversas

TRUQAP	Dose e Programação	Número e concentração dos comprimidos
Dose inicial	400 mg duas vezes ao dia por 4 dias seguidos de 3 dias sem tratamento	Dois comprimidos de 200 mg
Primeira redução de dose	320 mg duas vezes ao dia por 4 dias seguidos de 3 dias sem tratamento	Dois comprimidos de 160 mg
Segunda redução de dose	200 mg duas vezes ao dia por 4 dias seguidos de 3 dias sem tratamento	Um comprimido de 200mg

Hiperglicemia

Considere uma consulta com um endocrinologista ao selecionar o medicamento antidiabético. Deve ser levado em consideração que a administração de medicamentos antidiabéticos nos dias sem dosagem de TRUQAP pode levar a um quadro de hipoglicemia.

Tabela 7 - Modificação da dose recomendada de TRUQAP para Hiperglicemia[a]

Graus CTCAE[b] e valores de glicose em jejum (GPJ)[c] antes da dose de TRUQAP	Recomendações[d]
Grau 1 > ULN-160 mg/dL ou > ULN-8,9 mmol/L ou HbA1C > 7%	Não é necessário ajuste de dose de **TRUQAP**. Considere iniciar ou intensificar o tratamento antidiabético oral.

Graus CTCAE [b] e valores de glicose em jejum (GPJ)[c]antes da dose de TRUQAP	**Recomendações[d]**
Grau 2 > 160-250 mg/dL ou > 8,9-13,9 mmol/L	Iniciar ou intensificar o tratamento antidiabético oral sem ajuste da dose de **TRUQAP**. Se GPJ não diminuir para ≤ 160 mg/dl (ou ≤ 8,9 mmol/L) com o tratamento, interromper **TRUQAP** por até 28 dias até que o nível GPJ diminua para ≤ 160 mg/dL (ou ≤ 8,9 mmol/L). Se a melhora para ≤ 160 mg/dL (ou ≤ 8,9 mmol/L) for alcançada em 28 dias, reinicie **TRUQAP** no mesmo nível de dose e mantenha o tratamento antidiabético iniciado ou intensificado. Se a melhora para ≤ 160 mg/dL (ou ≤ 8,9 mmol/L) for alcançada após 28 dias, reinicie com um nível de dose mais baixo e mantenha o tratamento antidiabético iniciado ou intensificado.
Grau 3 > 250-500 mg/dL ou > 13,9-27,8 mmol/L	Suspenda **TRUQAP** e consulte um endocrinologista. Iniciar ou intensificar o tratamento antidiabético oral. Considere medicamentos antidiabéticos adicionais, como insulina, conforme indicação clínica. Considere a hidratação intravenosa e forneça tratamento clínico adequado de acordo com as diretrizes locais. Se GPJ diminuir para ≤ 160 mg/dL (ou ≤ 8,9 mmol/L) em 28 dias, reinicie **TRUQAP** em um nível de dose mais baixo e mantenha o tratamento antidiabético iniciado ou intensificado. Se GPJ não diminuir para ≤ 160 mg/dL (ou ≤ 8,9 mmol/L) dentro de 28 dias após o tratamento adequado, descontinue permanentemente **TRUQAP**.
Grau 4 > 500 mg/dL ou > 27,8 mmol/L	Suspenda **TRUQAP** e consulte um endocrinologista Iniciar ou intensificar o tratamento antidiabético adequado. Considere insulina (dosagem e duração conforme clinicamente indicado), hidratação intravenosa e forneça tratamento clínico adequado de acordo com as diretrizes locais.

Graus CTCAE [b] e valores de glicose em jejum (GPJ)[c]antes da dose de TRUQAP	Recomendações[d]
	Se a GPJ diminuir para ≤ 500 mg/dl (ou ≤ 27,8 mmol/l) em 24 horas, siga as orientações da tabela para o grau relevante. Se a GPJ for confirmada em > 500 mg/dl (ou ≥ 27,8 mmol/l) após 24 horas, interrompa permanentemente o tratamento com **TRUQAP**.

[a] Para o manejo de cetoacidose diabética suspeita ou confirmada, consulte a Seção 5. Advertências e Precauções

[b] Classificação de acordo com NCI CTCAE Versão 4.03.

[c] Considerações também devem ser feitas para aumentos na HbA1C.

[d] Consulte a seção 5. Advertências e Precauções especiais para obter mais recomendações sobre a monitorização da glicemia e outros parâmetros metabólicos.

Diarreia

Considerar profilaxia secundária em pacientes com diarreia recorrente.

Tabela 8 - Modificação da dose recomendada de TRUQAP para diarreia

Grau CTCAE [a]	Recomendações
Grau 1	Não é necessário ajuste de dose de **TRUQAP.** Iniciar terapia antidiarreica apropriada, maximizar os cuidados de suporte e monitorar conforme clinicamente indicado.
Grau 2	Inicie ou intensifique o tratamento antidiarreico apropriado e monitore conforme clinicamente indicado. Interrompa a dose de **TRUQAP** por até 28 dias até a recuperação para ≤ Grau 1 e retome a dosagem de **TRUQAP** na mesma dose ou em um nível de dose menor conforme clinicamente indicado. Se a diarreia de Grau 2 for persistente ou recorrente, mantenha a terapia médica apropriada e reinicie **TRUQAP** em um nível de dose mais baixo, conforme clinicamente indicado.

Grau CTCAE [a]	Recomendações
Grau 3	Interrompa **TRUQAP**. Inicie ou intensifique o tratamento antidiarreico apropriado e monitore conforme clinicamente indicado. Se os sintomas melhorarem para ≤ Grau 1 em 28 dias, reinicie **TRUQAP** em um nível de dose mais baixo. Se os sintomas não melhorarem para ≤ Grau 1 em 28 dias, descontinue permanentemente **TRUQAP**
Grade 4	Descontinuar permanentemente **TRUQAP**.

[a] Classificação de acordo com NCI CTCAE Versão 5.0.

Erupção cutânea e outras reações cutâneas a medicamentos

Considere consultar um dermatologista para todos os graus de reações cutâneas a medicamentos, independentemente da gravidade. Em pacientes com erupção cutânea persistente e/ou ocorrência prévia de erupção cutânea de grau 3, considere a profilaxia secundária continuando com anti-histamínicos orais e/ou esteroides tópicos.

Tabela 9 - Modificação da dose recomendada de TRUQAP para erupção cutânea e outras reações cutâneas medicamentosas

Grau CTCAE[a]	Recomendações
Grau 1	Não é necessário ajuste de dose de **TRUQAP**. Iniciar tratamento com emolientes e considerar a adição de um tratamento anti-histamínico oral não sedativo conforme clinicamente indicado para controlar os sintomas.
Grau 2	Iniciar ou intensificar o tratamento com esteroides tópicos e considerar anti-histamínicos orais não sedativos. Se não houver melhora com o tratamento, interromper **TRUQAP**. Reinicie com o mesmo nível de dose assim que a erupção se tornar clinicamente tolerável.

Grau CTCAE[a]	Recomendações
Grau 3	Interrompa **TRUQAP**. Iniciar tratamento dermatológico apropriado com esteroides tópicos de força moderada/alta, anti-histamínicos orais não sedativos e/ou esteroides sistêmicos. Se os sintomas melhorarem dentro de 28 dias para ≤ Grau 1, reinicie **TRUQAP** em um nível de dose mais baixo. Se os sintomas não melhorarem para ≤ Grau 1 em 28 dias, descontinuar **TRUQAP**. Em pacientes com recorrência de erupção cutânea intolerável ≥ Grau 3, considere a descontinuação permanente de **TRUQAP**.
Grau 4	Descontinuar permanentemente **TRUQAP**.

[a] Classificação de acordo com NCI CTCAE Versão 5.0.

Outras toxicidades

Tabela 10 - Modificação da dose e manejo para outras toxicidades (excluindo hiperglicemia, diarreia e reações cutâneas a medicamentos)

Grau CTCAE[a]	Recomendações
Grau 1	Nenhum ajuste de dose de **TRUQAP** é necessário, inicie a terapia médica apropriada e monitore conforme indicado clinicamente.
Grau 2	Interrompa **TRUQAP** até que os sintomas melhorem para ≤ Grau 1.
Grau 3	Interrompa **TRUQAP** até que os sintomas melhorem para ≤ Grau 1. Se os sintomas melhorarem, reinicie **TRUQAP** na mesma dose ou em um nível de dose menor, conforme clinicamente apropriado.
Grau 4	Descontinuar permanentemente **TRUQAP**

[a] Classificação de acordo com NCI CTCAE Versão 5.0.

Coadministração com fortes inibidores do CYP3A4

Coadministração com inibidores fortes ou moderados da CYP3A4: Evite o uso concomitante com inibidores fortes da CYP3A. Se o uso concomitante com um inibidor forte da CYP3A não puder ser evitado, reduza a dose de **TRUQAP** para 320 mg por via oral duas vezes ao dia durante 4 dias seguidos de 3 dias sem tratamento. Quando usado concomitantemente com um inibidor moderado do CYP3A, reduza a dose de **TRUQAP** para 320 mg por via oral duas vezes diariamente por 4 dias seguidos de 3 dias sem tratamento. Após a descontinuação de

um inibidor forte ou moderado do CYP3A, retome a dosagem de **TRUQAP** (após 3 a 5 meias-vidas do inibidor) que foi administrada antes de iniciar o inibidor forte ou moderado do CYP3A.

Populações especiais

Idoso

Não é necessário ajuste de dose em pacientes idosos (vide 5. Advertências e Precauções). Existem dados limitados em pacientes com idade ≥ 75 anos.

Insuficiência renal

Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com insuficiência renal leve ou moderada. **TRUQAP** não é recomendado para pacientes com insuficiência renal grave, pois a segurança e a farmacocinética não foram estudadas nesses pacientes (vide 3. Características Farmacológicas).

Insuficiência hepática

Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com insuficiência hepática leve. Dados limitados estão disponíveis para pacientes com insuficiência hepática moderada; **TRUQAP** deve ser administrado a pacientes com insuficiência hepática moderada somente se o benefício superar o risco e esses pacientes devem ser monitorados de perto quanto a sinais de toxicidade. **TRUQAP** não é recomendado para pacientes com insuficiência hepática grave, pois a segurança e a farmacocinética não foram estudadas nesses pacientes (vide 3. Características Farmacológicas).

População pediátrica

TRUQAP não é indicado para uso em pacientes pediátricos, pois a segurança e a eficácia de **TRUQAP** em crianças e adolescentes não foram estabelecidas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo geral do perfil de segurança

O perfil de segurança de **TRUQAP** é baseado em dados de 355 pacientes que receberam **TRUQAP** mais fulvestranto em CAPItello-291.

As reações adversas mais comuns (notificadas com uma frequência ≥ 20%), foram diarreia (72,4%), erupção cutânea (40,6%), náuseas (34,6%), fadiga (32,1%) e vômitos (21,4%). As reações adversas de grau 3 ou 4 mais

comuns (notificadas com frequência ≥ 2%) foram erupção cutânea (12,4%), diarreia (10,4%), anemia (3,4%), hipocalemia (2,8%), hiperglicemia (2,5%) e estomatite (2,3%).

Reações adversas graves foram observadas em 30 (8,5%) pacientes recebendo **TRUQAP** mais fulvestranto. As reações adversas graves relatadas em ≥ 1% dos pacientes recebendo **TRUQAP** mais fulvestranto incluíram diarreia 9 (2,5%), erupção cutânea 8 (2,3%) e vômito 4 (1,1%).

Reduções de dose devido a reações adversas foram relatadas em 67 (18,9%) pacientes. As reações adversas mais comuns (notificadas com frequência ≥ 2%) que levaram à redução da dose de **TRUQAP** foram diarreia (8,7%) e erupção cutânea (4,5%).

A interrupção do tratamento devido a reações adversas ocorreu em 37 (10,4%) pacientes. As reações adversas mais comuns (notificadas com frequência ≥ 2%) que levaram à descontinuação do tratamento foram erupção cutânea (4,5%), diarreia (2,3%) e vômito (2,0%).

Reações Adversas a Medicamentos

As reações adversas a medicamentos (RAMs) são organizadas pela MedDRA System Organ Class (SOC). Dentro de cada SOC, os termos preferenciais são organizados por frequência decrescente e, em seguida, por gravidade decrescente. As frequências de ocorrência de reações adversas são definidas como: muito frequente (≥1/10); comum (≥1/100 a <1/10); incomum (≥1/1.000 a <1/100); rara (≥1/10.000 a <1/1.000); muito rara (<1/10.000) e desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 11 - Reações adversas a medicamentos

MedDRA SOC	**Termo MedDRA**	**Qualquer Grau (%)[1]**	**Grau 3 ou 4 (%)[1]**
Infecções e infestações	Infecção do Trato Urinário[2]	Muito Comum 59 (16,6)	Comum 6 (1,7)
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	Anemia	Muito Comum 44 (12,4)	Comum 12 (3,4)
Distúrbios do sistema imunológico	Hipersensibilidade[3]	Comum 4 (1,1)	0
	Hiperglicemia[4]	Muito Comum 68 (19,2)	Comum 9 (2,5)

MedDRA SOC	Termo MedDRA	Qualquer Grau (%)[1]	Grau 3 ou 4 (%)[1]
Distúrbios do metabolismo e nutrição	Diminuição do apetite	Muito Comum 60 (16,9)	Incomum 1 (0,3)
	Hipocalemia[5]	Comum 19 (5,4)	Comum 10 (2,8)
	Cetoacidose Diabética[6]	Incomum 2 (0,6)	Incomum 2 (0,6)
	Síndrome Hiperglicêmica Hiperosmolar Não Cetótica (SHHNC)	Desconhecido	Desconhecido
Distúrbios do sistema nervoso	Disgeusia	Comum 23 (6,5)	0
Distúrbios gastrointestinais	Diarreia[7]	Muito Comum 257 (72,4)	Muito Comum 37 (10,4)
	Náusea	Muito Comum 123 (34,6)	Incomum 3 (0,8)
	Vômito	Muito Comum 76 (21,4)	Comum 6 (1,7)
	Estomatite[8]	Muito Comum 66 (18,6)	Comum 8 (2,3)
	Dispepsia	Comum 19 (5,4)	0
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	Erupção cutânea[9]	Muito Comum 144 (40,6)	Muito Comum 44 (12,4)
	Prurido	Muito Comum 45 (12,7)	Incomum 2 (0,6)
	Pele seca	Muito Comum 26 (7,3)	0

MedDRA SOC	Termo MedDRA	Qualquer Grau (%)[1]	Grau 3 ou 4 (%)[1]
	Eritema multiforme	Comum 6 (1,7)	Incomum 3 (0,8)
	Farmacodemia	Comum 4 (1,1)	Incomum 4 (1,1)
	Dermatite	Incomum 3 (0,8)	0
	Dermatite esfoliativa generalizada	Incomum 2 (0,6)	Incomum 2 (0,6)
	Erupção cutânea tóxica	Incomum 1 (0,3)	0
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Fadiga[10]	Muito Comum 114 (32,1)	Comum 6 (1,7)
	Pirexia[11]	Muito Comum 36 (10,1)	Incomum 3 (0,8)
	Inflamação da mucosa	Comum 11 (3,1)	Incomum 1 (0,3)
Investigações	Aumento da creatinina sanguínea	Comum 17 (4,8)	Incomum 1 (0,3)
	Diminuição de Peso	Comum 17 (4,8)	0
	Hemoglobina glicosilada aumentada	Comum 5 (1,4)	0

[1] As categorias de frequência baseiam-se na incidência calculada subjacente, antes do arredondamento.

[2] Infecção do trato urinário inclui infecção do trato urinário e cistite.

[3] Hipersensibilidade inclui hipersensibilidade e hipersensibilidade a drogas.

[4] Hiperglicemia inclui hiperglicemia, aumento da glicemia, diabetes mellitus tipo 2 e diabetes mellitus.

[5] Hipocalemia inclui hipocalemia e diminuição do potássio no sangue.

[6] Cetoacidose diabética inclui cetoacidose diabética e cetoacidose

[7] Reação adversa relatada durante a experiência pós-comercialização com TRUQAP em combinação com fulvestranto. Dados derivados de relatos espontâneos, para os quais nem sempre é possível estabelecer a frequência de forma confiável.

[8.]A diarreia inclui diarreia e evacuações frequentes.

[9.] Estomatite inclui estomatite, úlcera aftosa e ulceração na boca.

[10] Erupção cutânea inclui eritema, erupção cutânea, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea macular, erupção maculopapular, erupção cutânea papular e erupção pruriginosa.

[11] Fadiga inclui fadiga e astenia.

[12] Pirexia inclui pirexia e aumento da temperatura corporal.

Descrição de reação adversa selecionada

Hiperglicemia

Hiperglicemia de qualquer grau ocorreu em 68 (19,2%) pacientes, hiperglicemia de grau 3 ocorreu em 7 pacientes (2,0%) e hiperglicemia de grau 4 ocorreu em 2 pacientes (0,6%).No estudo, a redução da dose foi necessária em 4 (1,1%) pacientes e 2 (0,6%) paciente descontinuou o tratamento devido a hiperglicemia. Nos 68 pacientes com hiperglicemia, 35 (51,5%) pacientes foram tratados com medicação anti-hiperglicêmica (incluindo insulina em 12 (17,6%) pacientes).

Diarreia

Diarreia ocorreu em 257 (72,4%) pacientes, diarreia de grau 3 ocorreu em 37 pacientes (10,4%) e não foram observados eventos de diarreia de grau 4.. A redução da dose foi necessária em 31 (8,7%) pacientes e 8 (2,3%) pacientes descontinuaram **TRUQAP** devido a diarreia. Nos 257 pacientes com diarreia, a medicação antidiarreica foi necessária em 59,5% (153/257) dos pacientes para controlar os sintomas de diarreia.

Erupção cutânea

Erupção cutânea (incluindo eritema, erupção cutânea, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea macular, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea papular e erupção cutânea pruriginosa) foi relatada em 144 (40,6%) pacientes, sendo observado erupções de grau 3 em 44 pacientes (12,4%). Não foram observados eventos de grau 4.dos pacientes que receberam capivasertibe. A redução da dose foi necessária em 16 (4,5%) pacientes e 16 (4,5%) pacientes descontinuaram **TRUQAP** devido a erupção cutânea.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Atualmente não há tratamento específico em caso de superdosagem com **TRUQAP** e possíveis sintomas de superdosagem não foram estabelecidos. Os médicos devem seguir medidas gerais de suporte e os pacientes devem ser tratados sintomaticamente.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

Registro - 1.1618.0300

Produzido por: AstraZeneca AB (Gärtunavägen) – Södertälje – Suécia
Registrado e Importado por: **AstraZeneca do Brasil Ltda.**
Rod. Raposo Tavares, km 26,9 – Cotia – SP – CEP 06707-000
CNPJ 60.318.797/0001-00

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

TRU_09

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 29/10/2026.

AstraZeneca

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Número do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Número do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
17/09/2024	1279498242	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	13/06/2023	0602384233	11306 - MEDICAMENTO NOVO - Registro de Medicamento Novo	27/05/2024	Bula Inicial	VP/VPS	Comprimidos revestidos 160mg e 200 mg
17/09/2024	1279541245	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	17/09/2024	1279541245	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	17/09/2024	**VP:** 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? **VPS:** 5. Advertências e precauções 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas	VP/VPS	Comprimidos revestidos 160mg e 200 mg
13/03/2025	0340818/25-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC	13/03/2025	0340818/25-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC	13/03/2025	**VP:** 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? **VPS:**	VP/VPS	Comprimidos revestidos 160mg e 200 mg

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Número do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Número do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
		60/12			60/12		3. Características farmacológicas 9. Reações adversas		
26/09/2025	1278718/25-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	26/09/2025	1278718/25-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	26/09/2025	**VP:** 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? **VPS:** 4. Contraindicações 5. Advertências e Precauções	VP/VPS	Comprimidos revestidos 160mg e 200 mg
23/04/2026	0394326/26-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	05/12/2025	1569154/25-3-	11107 - RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação do prazo de validade do medicamento	06/04/2026	**VPS:** 7.Cuidados de armazenamento do medicamento	VPS	Comprimidos revestidos 160mg e 200 mg
12/08/2026	0823199/26-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no	12/08/2026	0823199/26-6	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no	12/08/2026	**VP:** 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os	VPS/VP	Comprimidos revestidos 160mg e 200 mg

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Número do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Número do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
		Bulário RDC 60/12			Bulário RDC 60/12		males que este medicamento pode me causar? **VPS:** 3. Características farmacológicas 5. Advertências e precauções 9.Reações adversas		
28/10/2026	1140783/26-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	28/10/2026	1140783/26-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	28/10/2026	**VPS:** 2. Resultados de Eficácia	VPS	Comprimidos revestidos 160mg e 200 mg
		10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12		**VP:** 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? **VPS:** 5. Advertências e Precauções 9. Reações	VPS/VP	Comprimidos revestidos 160mg e 200 mg

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Número do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Número do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
							Adversas		