

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

TRUQAP 160 mg филмирани таблетки

TRUQAP 200 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

TRUQAP 160 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 160 mg капивасертиб (capivasertib).

TRUQAP 200 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg капивасертиб (capivasertib).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки (таблетка)

TRUQAP 160 mg филмирани таблетки

Кръгли, двойноизпъкнали, бежови филмирани таблетки с вдлъбнато релефно означение „CAV“ над „160“ от едната страна и гладки от другата страна. Приблизителен диаметър: 10 mm.

TRUQAP 200 mg филмирани таблетки

Двойноизпъкнали, бежови филмирани таблетки с форма на капсула, с вдлъбнато релефно означение „CAV 200“ от едната страна и гладки от другата страна. Приблизителен размер: 14,5 mm (дължина), 7,25 mm (ширина).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

TRUQAP е показан в комбинация с фулвестрант за лечение на възрастни пациенти с положителен за естрогенен рецептор (estrogen receptor, ER), HER2-отрицателен локално авансирал или метастатичен рак на гърдата с една или повече *PIK3CA/AKT1/PTEN*-промени след рецидив или прогресия по време на или след лечение със схема, базирана на ендокринна терапия (вж. точка 5.1).

При жени в пре- или перименопауза TRUQAP плюс фулвестрант трябва да се комбинира с агонист на лутеинизиращ хормон-освобождаващия хормон (LHRH).

При мъже трябва да се обмисли приложение на агонист на LHRH в съответствие с действащите стандарти на клиничната практика.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с TRUQAP трябва да се започне и наблюдава от лекар с опит в употребата на противоракови лекарствени продукти.

Пациенти с ER-положителен, HER2-отрицателен авансирал рак на гърдата, трябва да бъдат избрани за лечение с TRUQAP, въз основа на наличието на една или повече *PIK3CA/AKT1/PTEN* -промения, които трябва да се оценят чрез CE-маркиран IVD със съответното предназначение. Ако не се предлага CE-маркиран IVD, трябва да се използва алтернативен валидиран тест.

Дозировка

Препоръчителната доза TRUQAP е 400 mg (две таблетки от 200 mg) два пъти дневно, през приблизително 12 часа (обща дневна доза 800 mg), в продължение на 4 дни, последвани от 3 дни без лечение. Вижте Таблица 1.

Таблица 1 Схема на дозиране на TRUQAP за всяка седмица

Ден	1	2	3	4	5*	6*	7*
Сутрин	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg			
Вечер	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg			

* Без лечение в ден 5, 6 и 7.

TRUQAP трябва да се прилага едновременно с фулвестрант. Препоръчителната доза фулвестрант е 500 mg, прилагана в Дни 1, 15 и 29 и след това веднъж месечно. За повече информация вижте Кратката характеристика на продукта (КХП) на фулвестрант.

Пропусната доза

Ако бъде пропусната доза TRUQAP, тя може да се приеме в рамките на 4 часа след времето, когато обикновено се приема. След повече от 4 часа дозата трябва да бъде пропусната. Следващата доза TRUQAP трябва да се приеме в обичайното време. Между дозите трябва да има най-малко 8 часа.

Повръщане

Ако пациентът повърне, не трябва да се приема допълнителна доза. Следващата доза TRUQAP трябва да се приеме в обичайното време.

Продължителност на лечението

Лечението с капивасертиб трябва да продължи до прогресия на заболяването или до появата на неприемлива токсичност.

Корекции на дозата

Лечението с TRUQAP може да бъде прекъснато, за да се овладеят нежеланите реакции и може да се обмисли намаляване на дозата. Намаляването на дозата TRUQAP трябва да се извършва, както е описано в Таблица 2. Дозата капивасертиб може да се намали до два пъти. Указания за промяна на дозата при конкретни нежелани реакции са представени в таблици 3-5.

Таблица 2 Насоки за намаляване на дозата TRUQAP при нежелани реакции

TRUQAP	Доза и схема на прилагане	Брой на таблетките и количество на активното вещество в дозова единица
Начална доза	400 mg два пъти дневно за 4 дни, последвано от 3 дни без лечение	Две таблетки от 200 mg два пъти дневно

Първо намаляване на дозата	320 mg два пъти дневно за 4 дни, последвано от 3 дни без лечение	Две таблетки от 160 mg два пъти дневно
Второ намаляване на дозата	200 mg два пъти дневно за 4 дни, последвано от 3 дни без лечение	Една таблетка от 200 mg два пъти дневно

Хипергликемия

Таблица 3 Препоръчително изменение на дозата TRUQAP при хипергликемия^a

Степен по СТСАЕ ^b и стойности на глюкозата на гладно (FG) ^a преди прием на TRUQAP	Препоръки ^c
Степен 1 > ГГН-160 mg/dl или > ГГН-8,9 mmol/l	Не се налага коригиране на дозата TRUQAP. Обмислете започване или интензифициране на пероралното антидиабетно лечение ^d .
Степен 2 > 160-250 mg/dl или > 8,9-13,9 mmol/l	Спрете приложението на TRUQAP и започнете или интензифицирайте пероралното антидиабетно лечение. Ако в рамките на 28 дни се постигне подобрене до ≤ 160 mg/dl (или $\leq 8,9$ mmol/l), възобновете приема на TRUQAP на същото дозово ниво и поддържайте започнатото или интензифицирано антидиабетно лечение. Ако след 28 дни се постигне подобрене до ≤ 160 mg/dl (или $\leq 8,9$ mmol/l), възобновете приема на TRUQAP с доза с едно ниво по-ниско и поддържайте започнатото или интензифицирано антидиабетно лечение.
Степен 3 > 250-500 mg/dl или > 13,9-27,8 mmol/l	Спрете приложението на TRUQAP и се консултирайте с диабетолог. Започнете или интензифицирайте пероралното антидиабетно лечение. Обмислете прилагане на допълнителни антидиабетни лекарствени продукти като инсулин ^e според клиничните показания. Обмислете прилагане на интравенозна хидратация и осигурете подходящо клинично лечение съгласно местните ръководства. Ако FG се понижи до ≤ 160 mg/dl (или $\leq 8,9$ mmol/l) в рамките на 28 дни, възобновете лечението с TRUQAP с доза с едно ниво по-ниско и поддържайте започнатото или интензифицирано антидиабетно лечение. Ако FG не се понижи до ≤ 160 mg/dl (или $\leq 8,9$ mmol/l) в рамките на 28 дни след подходящо лечение, преустановете окончателно лечението с TRUQAP.
Степен 4 > 500 mg/dl или > 27,8 mmol/l	Спрете приложението на TRUQAP и се консултирайте с диабетолог. Започнете или интензифицирайте подходящо антидиабетно лечение. Обмислете прилагане на инсулин ^e (дозировка и продължителност според клиничните показания), интравенозна хидратация и

Степен по СТСАЕ ^б и стойности на глюкозата на гладно (FG) ^в преди прием на TRUQAP	Препоръки ^г
	осигурете подходящо клинично лечение според местните ръководства. Ако FG се понижи до ≤ 500 mg/dl (или $\leq 27,8$ mmol/l) в рамките на 24 часа, тогава следвайте указанията в таблицата за съответната степен. Ако след 24 часа FG е > 500 mg/dl (или $\geq 27,8$ mmol/l), преустановете окончателно лечението с TRUQAP.

^а За лечение на подозирана или потвърдена диабетна кетоацидоза (DKA) вижте точка 4.4

^б Степента е определена според NCI СТСАЕ версия 4.03.

^в Трябва да се обърне внимание и на повишаването на HbA1C.

^г Вижте точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба за допълнителни препоръки относно проследяването на гликемията и другите метаболитни показатели.

^д При избора на антидиабетен лекарствен продукт трябва да се проведе консултация с диabetолог. Трябва да се вземе предвид възможността за хипогликемия при прилагането на антидиабетен лекарствен продукт в дни, в които не се прилага TRUQAP. Пациентите трябва да помислят и за консултация с диетолог, за да направят промени в начина си на живот, които могат да намалят хипергликемията (вж. точка 4.4).

Понастоящем, метформин е предпочитаният перорален антидиабетен лекарствен продукт, препоръчван за лечение на хипергликемия, възникваща при пациенти, участващи в проучвания на капивасертиб. Дозировката и лечението на пациенти, получаващи комбинацията от метформин и капивасертиб, изисква повишено внимание. Поради потенциалното взаимодействие на метформин и капивасертиб (причинено от инхибирането на бъбречни транспортери [напр. OCT2], участващи в екскрецията на метформин), когато се приемат едновременно капивасертиб и метформин, препоръчва се ежеседмично проследяване на нивото на креатинин след започване на метформин в продължение на до 3 седмици и след това в ден 1 на всеки цикъл.

Метформин трябва да се приема само в дните, когато се прилага и капивасертиб (полуживотът на капивасертиб е приблизително 8 часа) и трябва да се спре при спиране на лечението с капивасертиб, освен ако не е клинично показано.

^е Има ограничен опит при пациенти, получаващи инсулин, когато се лекуват с TRUQAP.

Диария

Трябва да се има предвид вторична профилактика при пациенти с рецидивираща диария (вж. точка 4.4).

Таблица 4 Препоръчително изменение на дозата TRUQAP при диария

Степен по СТСАЕ ^а	Препоръки
Степен 1	Не се налага коригиране на дозата TRUQAP. Започнете подходяща противодиарична терапия, увеличете максимално поддържащите грижи и наблюдавайте според клиничните показания.
Степен 2	Започнете или интензифицирайте подходящо противодиарично лечение, наблюдавайте пациента и ако има клинични показания, прекъснете приложението на TRUQAP в продължение на до 28 дни до възстановяване до $\leq$ степен 1 и възобновете приложението на TRUQAP със същата доза, или с доза с едно ниво по-ниско според клиничните показания.

Степен по СТСАЕ ^a	Препоръки
	Ако диария степен 2 персистира или рецидивира, поддържайте подходящо лекарствено лечение и възобновете приложението на TRUQAP с доза на следващото по-ниско ниво според клиничните показания.
Степен 3	Прекъснете TRUQAP. Започнете или интензифицирайте подходящо противодиарично лечение и наблюдавайте според клиничните показания. Ако симптомите се подобрят до $\leq$ степен 1 за 28 дни, възобновете приложението на TRUQAP с доза на едно ниво по-ниско. Ако симптомите не се подобрят до $\leq$ степен 1 за 28 дни, преустановете окончателно употребата на TRUQAP.
Степен 4	Преустановете TRUQAP окончателно.

^a Степен според NCI СТСАЕ версия 5.0.

Обрив и други кожни лекарствени реакции

Трябва да се обмисли консултация с дерматолог при кожни лекарствени реакции от всички степени, независимо от тяхната тежест. При пациенти с персистиращ обрив и/или предходна поява на обрив степен 3, трябва да се помисли за вторична профилактика чрез продължително прилагане на перорални антихистамини и/или локални стероиди (вж. точка 4.4).

Таблица 5 Препоръчително изменение на дозата TRUQAP при обрив и други кожни лекарствени реакции

Степен по СТСАЕ ^a	Препоръки
Степен 1	Не е необходимо коригиране на дозата TRUQAP. Започнете лечение с емолиенти и обмислете добавяне на лечение с перорални неседативни антихистамини, както е клинично показано, за да се овладеят симптомите.
Степен 2	Започнете или интензифицирайте лечението с локални стероиди и обмислете неседативни перорални антихистамини. Ако няма подобрение при лечението, преустановете лечението с TRUQAP. Възобновете приложението на същото дозово ниво, след като обривът стане клинично поносим.
Степен 3	Прекъснете приложението на TRUQAP. Започнете подходящо дерматологично лечение с локален стероид с умерена/висока мощност, неседативни перорални антихистамини и/или системни стероиди. Ако симптомите се подобрят в рамките на 28 дни до $\leq$ степен 1, възобновете лечението с TRUQAP с доза на едно ниво по-ниско. Ако симптомите не се подобрят до $\leq$ степен 1 за 28 дни, преустановете лечението с TRUQAP. При пациенти с повторна поява на непоносим обрив $\geq$ степен 3, обмислете окончателно преустановяване на лечението с TRUQAP.

Степен по СТСАЕ ^a	Препоръки
Степен 4	Преустановете TRUQAP окончателно.

^a Степента е определена според СТСАЕ версия 5.0.

Други токсични прояви

Таблица 6 Изменение на препоръчителната доза и овладяване на други токсични прояви (с изключение на хипергликемия, диария, обрив и други кожни лекарствени реакции)

Степен по СТСАЕ ^a	Препоръки
Степен 1	Не е необходимо коригиране на дозата TRUQAP, започнете подходяща лекарствена терапия и наблюдавайте, както е клинично показано.
Степен 2	Прекъснете приложението на TRUQAP, докато симптомите се подобрят до $\leq$ степен 1.
Степен 3	Прекъснете приложението на TRUQAP, докато симптомите се подобрят до $\leq$ степен 1. Ако симптомите се подобрят, възобновете лечението с TRUQAP със същата доза или с доза на едно ниво по-ниско, както е клинично подходящо.
Степен 4	Преустановете TRUQAP окончателно.

^a Степента е определена според СТСАЕ версия 5.0.

Едновременно приложение със силни и умерени инхибитори на CYP3A4

Трябва да се избягва едновременно приложение на TRUQAP със силни CYP3A4 инхибитори. В случай че едновременното приложение не може да бъде избегнато, дозата TRUQAP трябва да се намали до 320 mg два пъти дневно (еквивалентно на обща дневна доза от 640 mg).

При едновременно приложение с умерени CYP3A4 инхибитори дозата TRUQAP трябва да се намали до 320 mg два пъти дневно (еквивалентна на обща дневна доза от 640 mg).

След преустановяване на силен или умерен CYP3A4 инхибитор, дозата TRUQAP (след 3 до 5 полуживота на инхибитора), която е била приемана преди започване на силния или умерения CYP3A4 инхибитор, трябва да се възобнови.

За допълнителна информация вж. точка 4.5.

Специални популации

Старческа възраст

Не се налага коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2). Има ограничени данни при пациенти на възраст ≥ 75 години.

Бъбречно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане. TRUQAP не се препоръчва при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане, тъй като безопасността и фармакокинетиката не са проучени при тези пациенти (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане. Има ограничени данни при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане; TRUQAP трябва да се прилага при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане само ако ползата надвишава риска, като тези пациенти трябва да се наблюдават внимателно за признаци на токсичност. TRUQAP не се препоръчва при пациенти с тежка степен на чернодробно

увреждане, тъй като безопасността и фармакокинетиката не са проучени при такива пациенти (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на TRUQAP при деца на възраст 0-18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

TRUQAP е предназначен за перорално приложение. Таблетките може да се приемат със или без храна (вж. точка 5.2). Те трябва да се гълтат цели с вода и да не се дъвчат, разтрошават, разтварят или разделят. Таблетка, която е счупена, напукана или е с нарушена цялост по друг начин не трябва да се гълта, тъй като тези методи не са проучени в клиничните изпитвания.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хипергликемия

Безопасността и ефикасността на TRUQAP при пациенти с предшестващ диабет тип 1 и диабет тип 2, нуждаещи се от инсулин, и/или при пациенти с $HbA1C > 8,0\%$ (63,9 mmol/mol) не е проучена, тъй като тези пациенти са изключени от клиничното проучване фаза III. Това проучване включва 21 (5,9%) пациенти в рамките на TRUQAP + фулвестрант с $HbA1C \geq 6,5\%$. Съобщава се по-често за хипергликемия при пациенти с $HbA1C \geq 6,5\%$ (38,1% от пациентите) на изходно ниво, отколкото при тези с $HbA1C < 6,5\%$ (17,8%) на изходно ниво. Тежка хипергликемия, свързана с диабетна кетоацидоза (DKA) и с летален изход, възниква при пациенти, лекувани с TRUQAP (вж. точка 4.8). DKA може да възникне по всяко време на лечението с TRUQAP. При някои съобщени случаи DKA се развива за по-малко от 10 дни. Пациентите с анамнеза за захарен диабет може да се нуждаят от интензифициране на антидиабетното лечение и трябва да бъдат внимателно наблюдавани. При пациенти с диабет се препоръчва консултация с диабетолог или медицински специалист с опит в лечението на хипергликемия.

Преди започване на лечение с TRUQAP, пациентите трябва да бъдат информирани за възможността TRUQAP да предизвика хипергликемия (вж. точка 4.8), както и изискването да се свържат незабавно със своя медицински специалист, ако се появят симптоми на хипергликемия (напр. прекомерна жажда, уриниране по-често от обичайното или по-голямо количество урина от обичайното, или повишен апетит със загуба на тегло). Рискът от прогресиране на хипергликемия до диабетна кетоацидоза може да бъде по-висок, при наличие на допълнителни съпътстващи заболявания и терапии (напр. дехидратация, недोхранване, съпътстваща химиотерапия/стероиди, сепсис). DKA трябва да се разглежда като една от диференциалните диагнози в случай на допълнителни неспецифични симптоми като гадене, повръщане, коремна болка, затруднено дишане, дъх с плодов мирис, объркване, необичайна умора или сънливост. Лечението с TRUQAP трябва да се прекъсне незабавно при пациенти, при които има съмнение за DKA. TRUQAP трябва да се прекрати окончателно, ако DKA се потвърди.

Пациентите трябва задължително да се изследват за нива на кръвната глюкоза на гладно (FG) и на $HbA1C$ преди началото на лечението с TRUQAP и спрямо интервалите описани в Таблица 7. В зависимост от тежестта на хипергликемията, прилагането на TRUQAP може да бъде прекъснато, редуцирано или окончателно преустановено (вж. точка 4.2, Таблица 3).

Препоръчва се по-често проследяване на кръвната захар при пациенти, които развиват хипергликемия по време на лечението, при тези, които на изходното ниво имат рискови фактори за DKA (включително, но не само захарен диабет, преддиабет, приемащи редовно перорални стероиди) и при тези, при които възникват рискови фактори за DKA по време на лечението (напр. инфекция, сепсис, повишен HbA1c) (вж. Таблица 7). В допълнение към FG се препоръчва мониториране на кетоните (за предпочитане в кръвта) и на други метаболитни параметри (според показанията), когато пациентът проявява хипергликемия.

В допълнение към препоръчителното лечение на хипергликемия, описано в точка 4.2, таблица 3, се препоръчва пациентите с рискови фактори на изходно ниво и такива, които развиват хипергликемия по време на лечение с TRUQAP да бъдат консултирани относно промени в начина им на живот.

Таблица 7 Схема за проследяване на глюкоза на гладно и нивата на HbA1c при пациенти лекувани с TRUQAP.

	Препоръчителна схема за наблюдение на нивата на глюкоза на гладно и HbA1c при всички пациенти, лекувани с TRUQAP	Препоръчителна схема за наблюдение на нивата на глюкоза на гладно и HbA1c при пациенти с диабет и лекувани с TRUQAP ¹
При скрининг, преди започване на лечение с TRUQAP	Изследване на нивата на глюкоза на гладно (FG), HbA1c и оптимизиране на нивата на кръвна глюкоза на пациента (вж. Таблица 3).	
След започване на лечение с TRUQAP	Наблюдение на нивата на глюкоза на гладно в седмиците 1, 2, 4, 6 и 8 след започване на лечението и ежемесечно след това. Препоръчва се да се тества FG преди дозата на ден 3 или 4 от седмицата на прилагане. HbA1c трябва да се проследява на всеки 3 месеца.	
	Редовно наблюдение/ самостоятелно наблюдение на нивата на глюкоза на гладно, по-често през първите 4 седмици и особено през първите 2 седмици на лечение, според указанията на медицински специалист*.	Ежедневно наблюдение/ самостоятелно наблюдение на нивата на глюкоза на гладно през първите 2 седмици на лечение. След това продължете да следите нивата на глюкоза на гладно толкова често, колкото е необходимо за овладяване на хипергликемията, според указанията на медицински специалист*. Препоръчва се допълнително изследване на HbA1c на седмица 4 при диабет, преддиабет или хипергликемия на изходното ниво.
Ако се развие хипергликемия след започване на лечение с TRUQAP	Наблюдавайте нивата на глюкоза на гладно (FG), както е клинично показано (най-малко два пъти седмично, т.е. в дните със и без лечение с капивасертиб), до понижаване на FG до изходните нива ² . Трябва да се обмисли консултация с медицински специалист с опит в лечението на хипергликемия.	

	Въз основа на тежестта на хипергликемията, приложението на TRUQAP може да се прекъсне, дозата да се намали или приложението да се преустанови окончателно (вж. точка 4.2, Таблица 3).
	По време на лечение с антидиабетно лекарство нивата на FG трябва да се наблюдават най-малко веднъж седмично в продължение на 2 месеца, последвано от веднъж на всеки 2 седмици или както е клинично показано ² .
* Цялото наблюдение на нивата на глюкоза трябва да се извършва по преценка на лекаря, както е клинично показано. ¹ Изисква се по-често изследване на FG при пациенти с медицинска анамнеза за захарен диабет, при пациенти без предходна анамнеза за захарен диабет и с FG >ULN 160 mg/dl (>ULN 8.9 mmol/l) по време на лечението, при пациенти със съпътстваща употреба на кортикостероиди или при тези с интеркурентни инфекции или други състояния, които може да изискват по-интензивен гликемичен контрол за предотвратяване на влошаване на нарушения глюकोзен механизъм и потенциални усложнения, а именно диабетна кетоацидоза. ² Препоръчва се да се тества FG преди дозата на ден 3 или 4 от седмицата на прилагане.	

Диария

Диария се съобщава при повечето пациенти, лекувани с TRUQAP (вж. точка 4.8). Клиничните последици от диария могат да включват дехидратация, хипокалиемия и остро бъбречно увреждане, които, заедно със сърдечни аритмии (с хипокалиемия като рисков фактор), са докладвани по време на лечение с TRUQAP. Въз основа на тежестта на диарията, приложението на TRUQAP може да бъде прекъснато, с намалена доза или окончателно преустановено (вж. точка 4.2, Таблица 4). Посъветвайте пациентите да започнат противодиарично лечение при първите признаци на диария, да увеличат количеството на пероралните течности, ако се появят симптоми на диария по време на приема на TRUQAP. При пациенти с диария е необходимо поддържане на нормоволевия и електролитен баланс, за да се избегнат усложнения, свързани с хиповолевия и ниски нива на електролитите.

Обрив и други кожни лекарствени реакции

При пациенти, получавали TRUQAP, се съобщава за кожни лекарствени реакции, включително еритема мултиформе и генерализиран ексфолиативен дерматит (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на обрив или дерматит като в зависимост от тежестта на кожните лекарствени реакции приемът може да се прекъсне, дозата да се намали или приемът окончателно да се преустанови (точка 4.2, Таблица 5). Препоръчва се ранна консултация с дерматолог, за да се осигури по-голяма диагностична точност и подходящо лечение.

Пациенти, изключени от проучването

Ефикасността и безопасността на този лекарствен продукт не са проучвани при пациенти със симптоматично висцерално заболяване. Пациентите с анамнеза за клинично значимо сърдечно заболяване, включително QTcF > 470 msec, всички фактори, които увеличават риска от удължаване на QTc, риска от събития с аритмия или риска от нарушение на сърдечната функция, или пациенти с предшествващ диабет тип 1 и диабет тип 2, изискващи инсулин, и пациенти с HbA1C > 8,0% (63,9 mmol/mol) са изключени от CAPItello-291. Това трябва да се има предвид, ако TRUQAP се предписва на тези пациенти.

Други лекарствени продукти

Едновременното приложение на силни или умерени инхибитори на CYP3A4 с TRUQAP може да доведе до повишена експозиция на капивасертиб и съответно до по-висок риск от токсичност. За промяна на дозата TRUQAP, когато се прилага едновременно с инхибитори на CYP3A4, вижте точка 4.2.

И обратно, едновременното приложение на силни и умерени индуктори на CYP3A4 може да доведе до намаляване на експозицията на капивасертиб. Едновременното прилагане на силни и умерени индуктори на CYP3A4 и TRUQAP трябва да се избягва.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Капивасертиб се метаболизира предимно чрез ензимите CYP3A4 и UGT2B7. *In vivo* капивасертиб е слаб, зависим от времето инхибитор на CYP3A.

Лекарствени продукти, които могат да повишат плазмените концентрации на капивасертиб

Силни инхибитори на CYP3A4

Едновременното приложение на TRUQAP със силни инхибитори на CYP3A4 повишава концентрацията на капивасертиб, което може да увеличи риска от токсичност на TRUQAP. Едновременното приложение със силни CYP3A4 инхибитори трябва да се избягва (напр. боцепревир, церитиниб, кларитромицин, кобицистат, кониваптан, енсирелвир, иделализиб, индинавир, итраконазол, йозамицин, кетоконазол, лонафарниб, мибефрадил, мифепристон, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, рибоциклиб, ритонавир, саквинавир, телапревир, телитромицин, тролеандомицин, тукатиниб, вориконазол, грейпфрут или сок от грейпфрут). Ако едновременното приложение не може да бъде избегнато, дозата TRUQAP трябва да се намали (вж. точка 4.2). Едновременното приложение на многократни дози от 200 mg на силния инхибитор на CYP3A4 итраконазол повишава общата експозиция на капивасертиб (AUC_{inf}) и максималната концентрация (C_{max}) съответно с 95% и 70%, в сравнение с капивасертиб, приложен самостоятелно.

Умерени инхибитори на CYP3A4

Едновременно приложение на TRUQAP с умерени инхибитори на CYP3A4 повишава концентрацията на капивасертиб, което може да повиши риска от токсичност на TRUQAP. Дозата TRUQAP трябва да се намали, когато се прилага едновременно с умерен инхибитор на CYP3A4 (напр. апрепитант, ципрофлоксацин, циклоспорин, дилтиазем, еритромицин, флуконазол, флувоксамин, тофизопам, верапамил) (вж. точка 4.2).

Лекарствени продукти, които могат да намалят плазмените концентрации на капивасертиб

Силни индуктори на CYP3A4

Трябва да се избягва едновременното приложение на TRUQAP със силни индуктори на CYP3A4 (напр. карбамазепин, фенитоин, рифампицин, жълт кантарион). Едновременното приложение на капивасертиб със силния индуктор на CYP3A4 ензалутамид намалява AUC на капивасертиб с приблизително 40% до 50%.

Умерени индуктори на CYP3A4

Едновременното приложение на капивасертиб с умерен индуктор на CYP3A4 има потенциал да намали концентрацията на капивасертиб. Това може да доведе до намаляване на ефикасността на TRUQAP. Трябва да се избягва едновременно приложение на умерени индуктори на CYP3A4 (напр. бозентан, ценобамат, дабрафениб, елаголикс, етравирин, лерсивирин, лезинурад, лопинавир, лорлатиниб, метамизол, митапиват, модафинил, нафцилин, пексидартиниб, фенобарбитал, рифабутин, семагасестат, соторасиб, талвиралин, телотристар етил, тиоридазин).

Лекарствени продукти, чиито плазмени концентрации могат да се променят от капивасертиб

Субстрати на CYP3A

Концентрацията на лекарствени продукти, които се елиминират предимно чрез CYP3A метаболизъм, може да се повиши при едновременно приложение с TRUQAP, което може да доведе до повишена токсичност в зависимост от терапевтичния им прозорец. Капивасертиб повишава AUC на мидазолам с 15% до 77% и следователно е слаб инхибитор на CYP3A (вж. точка 5.2). Може да се наложи коригиране на дозата на лекарствени продукти, които се елиминират предимно чрез CYP3A метаболизъм и имат тесен терапевтичен прозорец (напр. карбамазепин, циклоспорин, фентанил, пимозид, симвастатин, такролимус). За препоръки относно едновременното приложение със слаби инхибитори на CYP3A4 трябва да се направи справка с кратката характеристика на другите лекарствени продукти.

Субстрати на CYP2D6 с тесен терапевтичен индекс

In vitro оценки сочат, че капивасертиб има потенциал да инхибира активността на CYP2D6. Капивасертиб трябва да се използва с повишено внимание в комбинация с чувствителни субстрати на CYP2D6, които показват тесен терапевтичен индекс, тъй като капивасертиб може да повиши системната експозиция на тези субстрати.

Субстрати на CYP2B6 с тесен терапевтичен индекс

In vitro оценки сочат, че капивасертиб има потенциал да индуцира активността на CYP2B6. Капивасертиб трябва да се използва с повишено внимание в комбинация с чувствителни субстрати на CYP2B6, които показват тесен терапевтичен индекс (напр. бупропион), тъй като капивасертиб може да понижи системната експозиция на тези субстрати.

Субстрати на UGT1A1 с тесен терапевтичен индекс

In vitro оценки сочат, че капивасертиб има потенциал да инхибира активността на UGT1A1. Капивасертиб трябва да се използва с повишено внимание в комбинация с чувствителни субстрати на UGT1A1, които показват тесен терапевтичен индекс (напр. иринотекан), тъй като капивасертиб може да повиши системната експозиция на тези субстрати.

Взаимодействия с чернодробни транспортери (BCRP, OATP1B1, OATP1B3)

Експозицията на лекарствени продукти, които са чувствителни към инхибиране на BCRP, OATP1B1 и/или OATP1B3, ако се метаболизират чрез CYP3A4, може да се увеличи при едновременното им приложение с TRUQAP. Това може да доведе до повишена токсичност. В зависимост от терапевтичния им прозорец може да се наложи коригиране на дозата на лекарствените продукти, които са чувствителни към инхибиране на BCRP, OATP1B1 и/или OATP1B3, ако се метаболизират от CYP3A4 (напр. симвастатин). За препоръките относно едновременното приложение с инхибитори на CYP3A4, BCRP, OATP1B1 и OATP1B3 трябва да се направи справка с кратката характеристика на другите лекарствени продукти.

Взаимодействия с бъбречни транспортери (MATE1, MATE2K, OCT2)

Експозицията на лекарствени продукти, които са чувствителни към инхибиране на MATE1, MATE2K и/или OCT2, може да се увеличи при едновременно приложение с TRUQAP. Това може да доведе до повишена токсичност. В зависимост от терапевтичния им прозорец може да се наложи коригиране на дозата на лекарствените продукти, които са чувствителни към инхибиране на MATE1, MATE2K и OCT2 (напр. дофетилид, прокаинамид). За препоръки относно едновременното приложение с инхибитори на MATE1, MATE2K и/или OCT2 трябва да се направи справка с кратката характеристика на другите лекарствени продукти. По време на лечението с TRUQAP може да се наблюдава преходно повишаване на серумния креатинин, поради инхибирането на OCT2, MATE1 и MATE2K от капивасертиб.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/Контрацепция при мъже и жени

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат посъветвани да избягват забременяване, докато получават TRUQAP. Преди започване на лечението на жени с детероден потенциал трябва да се направи тест за бременност и да се установи, че той е отрицателен. По време на лечението трябва да се има предвид повторно тестване.

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да използват ефективна контрацепция по време на употребата на TRUQAP и за следните периоди след приключване на лечението с TRUQAP: най-малко 4 седмици за жените и 16 седмици за мъжете.

Бременност

Липсват данни от употребата на TRUQAP при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Поради това употребата на TRUQAP не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Кърмене

Не е известно дали капивасертиб или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Експозицията на капивасертиб е потвърдена при плъхове сукалчета, което може да показва екскреция на капивасертиб в млякото. Не може да се изключи риск за кърмачето (вж. точка 5.3). Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с TRUQAP.

Фертилитет

Липсват клинични данни за фертилитета. В проучванията при животни не е наблюдаван неблагоприятен ефект върху женските репродуктивни органи, но ефектът върху женския фертилитет при плъхове не е проучван. При мъжките с репродуктивен потенциал капивасертиб причинява токсичност върху тестисите и може да наруши фертилитета (вж. точка 5.3).

Моля, вижте точка 4.6 от кратката характеристика на фулвестрант.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

TRUQAP може да повлияе в малка степен на способността за шофиране и работа с машини, тъй като се съобщава за умора, замаяност и синкоп по време на лечение с капивасертиб (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Обобщението на профила на безопасност на TRUQAP се основава на данни от 355 пациенти, които са получили TRUQAP плюс фулвестрант в проучването фаза III (CAPItello-291). Средната продължителност на експозицията на капивасертиб в CAPItello-291 е 5,4 месеца, като 28,2% от пациентите са с експозиция ≥ 12 месеца.

Най-честите нежелани реакции са диария (72,4%), обрив (40,6%), гадене (34,6%), умора (32,1%), повръщане (21,4%), хипергликемия (19,2%), стоматит (18,6%), главоболие (17,2%), намален апетит (16,9%) и инфекция на пикочните пътища (16,6%).

Най-честите нежелани реакции степен 3 или 4 са обрив (12,4%), диария (10,4%), анемия (3,4%), хипокалиемия (2,8%), хипергликемия (2,5%) и стоматит (2,3%).

Сериозни нежелани реакции са наблюдавани при 9% от пациентите, получавали TRUQAP плюс фулвестрант. Най-честите сериозни нежелани реакции, съобщавани при пациенти, получавали TRUQAP плюс фулвестрант, включват обрив (2,3%), диария (2,5%) и повръщане (1,1%).

Намаляване на дозата поради нежелани реакции се съобщава при 18,9% от пациентите. Най-честите нежелани реакции, довели до намаляване на дозата TRUQAP, са диария (8,7%) и обрив (4,5%).

Преустановяване на лечението поради нежелани реакции възниква при 10,4% от пациентите. Най-честите нежелани реакции, довели до преустановяване на лечението, са обрив (4,5%), диария (2,3%) и повръщане (2%).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

В таблица 8 са изброени нежеланите реакции въз основа на сборни данни от пациенти, лекувани с TRUQAP плюс фулвестрант в клинични проучвания при препоръчителната доза.

Нежеланите лекарствени реакции (НЛР) са организирани по системо-органен клас (СОК) на MedDRA. В рамките на всеки СОК предпочитаните термини са групирани по намаляваща честота и след това по намаляваща сериозност. Честотата на възникване на нежеланите реакции се определя като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 8 Нежелани лекарствени реакции, наблюдавани при пациенти лекувани с TRUQAP

СОК по MedDRA	Термин по MedDRA	Всяка степен (%)
Инфекции и инфестации	Инфекция на пикочните пътища ¹	Много чести
Нарушения на кръвта и лимфната система	Анемия	Много чести
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност ²	Чести
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипергликемия ³	Много чести
	Намален апетит	Много чести
	Хипокалиемия ⁴	Чести
	Диабетна кетоацидоза ⁵	Нечести
Нарушения на нервната система	Главоболие	Много чести
	Дисгеузия	Чести
	Замайване	Чести
	Синкоп	Чести
Стомашно-чревни нарушения	Диария ²	Много чести
	Гадене	Много чести
	Повръщане	Много чести
	Стоматит ⁶	Много чести
	Диспепсия	Чести

СОК по MedDRA	Термин по MedDRA	Всяка степен (%)
	Сухота в устата	Чести
	Коремна болка	Чести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив ⁷	Много чести
	Сърбеж	Много чести
	Суха кожа	Чести
	Еритема мултиформе	Чести
	Лекарствен обрив	Нечести
	Дерматит	Нечести
	Генерализиран ексфолиативен дерматит	Нечести
	Токсичен кожен обрив	Нечести
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Остро бъбречно увреждане	Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора ⁸	Много чести
	Възпаление на лигавиците	Чести
	Пирексия ⁹	Чести
Изследвания	Повишен креатинин в кръвта	Чести
	Понижено тегло	Чести
	Повишен гликиран хемоглобин	Чести

¹ Инфекция на пикочните пътища включва инфекция на пикочните пътища и цистит.

² Включва други сродни термини.

³ Хипергликемия включва повишена глюкоза в кръвта, захарен диабет, хипергликемия, захарен диабет тип 2.

⁴ Хипокалиемия включва понижено количество на калий в кръвта и хипокалиемия.

⁵ Диабетна кетоацидоза включва диабетна кетоацидоза и кетоацидоза.

⁶ Стоматит включва афтозна язва, разязвяване на устата и стоматит.

⁷ Обрив включва еритем, обрив, еритематозен обрив, макулозен обрив, макулопапулозен обрив, папулозен обрив и сърбящ обрив.

⁸ Умора включва астения и умора.

⁹ Пирексия включва повишена телесна температура и пирексия.

Описание на избрани нежелани реакции

Хипергликемия

Хипергликемия от всякаква степен възниква при 68 (19,2%) пациенти, а от степен 3 или 4 възниква при 9 (2,5%) пациенти, получавали TRUQAP. Медианата на времето до първата поява на хипергликемия е 16 дни (диапазон: 1 до 1221). В проучването се е наложило намаляване на

дозата при 4 (1,1%) пациенти, а 2 (0,6%) пациент е преустановил лечението поради хипергликемия. От 68-те пациенти с хипергликемия 35 (51,5%) пациенти са лекувани с антихипергликемични лекарства (включително инсулин при 17,6%). Вижте точка 4.4.

Диария

Диария възниква при 257 (72,4%) пациенти, получавали TRUQAP. Диария степен 3 и/или 4 настъпва при 37 (10,4%) пациенти. Медианата на времето до първата поява е 8 дни (диапазон от 1 до 519). Намаляване на дозата се налага при 31 (8,7%) пациенти, а 8 (2,3%) пациенти преустановяват приема на TRUQAP поради диария. От 257-те пациенти с диария при 59,5% (153/257) от пациентите са необходими противодиарични лекарства за овладяване на симптомите на диарията.

Обрив

Обрив (включително еритем, обрив, еритематозен обрив, макулозен обрив, макулопапулозен обрив, папулозен обрив и сърбящ обрив) се съобщава при 144 (40,6%) пациенти. Медианата на времето до първата поява на обрива е 12 дни (диапазон от 1 до 1529). Обрив степен 3 и/или 4 възниква при 44 (12,4%) от пациентите, получавали капивасертиб. Еритема мултиформе възниква при 6 (1,7%) пациенти, като най-високата степен е степен 3 при 3 (0,8%) от пациентите. Ексфолиативен генерализиран дерматит настъпва при 2 (0,6%) пациенти, като тези събития са с тежест степен 3. Намаляване на дозата се налага при 16 (4,5%) пациенти, а 16 (4,5%) пациенти преустановяват приема на TRUQAP поради обрив.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Понастоящем няма специфично лечение в случай на предозиране с TRUQAP. По-висока от показаната доза капивасертиб може да повиши риска от нежелани реакции на капивасертиб, включително диария. Лекарите трябва да прилагат общи поддържащи мерки и пациентите трябва да се лекуват симптоматично.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, други антинеопластични средства, АТС код: L01EX27.

Механизъм на действие

Капивасертиб е мощен, селективен инхибитор на киназната активност на всичките 3 изоформи на серин/треонин киназата АКТ (АКТ1, АКТ2 и АКТ3). АКТ е ключов възел в сигналната каскада на фосфатидилинозитол 3-киназата (PI3K), регулираща множество клетъчни процеси, включително клетъчната преживяемост, пролиферацията, клетъчния цикъл, метаболизма, генната транскрипция и клетъчната миграция. Активирането на АКТ в туморите е резултат от възходящо активиране от други сигнални пътища, мутации на АКТ1, загуба на функцията на фосфатаза и тензин хомолог (PTEN) и мутации в каталитичната субединица на PI3K (PIK3CA).

Капивасертиб намалява растежа на клетъчни линии, получени от солидни тумори и при хематологични заболявания, включително клетъчни линии от рак на гърдата със и без мутации на *PIK3CA* или *AKT1*, или *PTEN* промени.

Лечението с капивасертиб и фулвестрант показва антитуморен отговор при редица ER+ човешки PDX модели на рак на гърдата, представителни за различни подгрупи рак на гърдата. Това включва модели със и без откриваеми мутации или промени в *PIK3CA*, *PTEN* или *AKT1*.

Електрофизиология на сърцето

Въз основа на анализ на данните за експозиция-отговор от 180 пациенти с авансирани солидни злокачествени заболявания, които са получавали дози капивасертиб от 80 до 800 mg, прогнозното удължаване на QTcF е 3,87 ms при средна C_{max} в стационарно състояние след прием на 400 mg два пъти дневно.

Клинична ефикасност

SAPiello-291 е рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване с включени 708 пациенти, предназначено да проучи ефикасността и безопасността на TRUQAP в комбинация с фулвестрант при възрастни жени преди или след менопауза и възрастни мъже с локално авансирал (неоперабилен) или метастатичен ER-положителен и HER2-отрицателен рак на гърдата (дефиниран като IHC 0 или 1+, или IHC 2+/ISH-), от които 289 пациенти имат тумори с една или повече отговарящи на условията *PIK3CA/AKT1/PTEN* промени след рецидив или прогресия по време на или след лечение на базата на ароматазен инхибитор (AI).

Пациентите са изключвани при наличие на повече от 2 линии ендокринна терапия за локално авансирало (неоперабилно) или метастазирало заболяване, повече от 1 линия химиотерапия за локално авансирало (неоперабилно) или метастазирало заболяване, предходно лечение с инхибитори на АКТ, PI3K, mTOR, фулвестрант и/или други SERD, клинично значими отклонения на глюкозния метаболизъм (дефинирани като пациенти със захарен диабет тип 1 или тип 2, изискващи лечение с инсулин, и/или HbA1c > 8,0% (63,9 mmol/mol), анамнеза за клинично значимо сърдечно заболяване и симптоматично висцерално заболяване или какъвто и да е болен товар, който прави пациента неподходящ за ендокринна терапия.

Пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават 400 mg TRUQAP (N=355) или плацебо (N=353), прилагани два пъти дневно в продължение на 4 дни, последвано от 3 дни почивка всяка седмица от 28-дневния цикъл на лечение. Фулвестрант 500 mg е прилаган в дни 1 и 15 от цикъл 1 и след това в ден 1 от 28-дневен цикъл. Жените в пред- или перименопауза са лекувани с агонист на LHRH. Рандомизацията е стратифицирана по наличието на чернодробни метастази, предходно лечение с инхибитори на CDK4/6 и географски регион. Лечението се прилага до прогресия на заболяването, смърт, оттегляне на съгласието или неприемлива токсичност. Преди рандомизирането се взема туморна проба, за да се определи статусът на промяна на *PIK3CA/AKT1/PTEN* ретроспективно чрез централно изследване.

Демографските и изходните характеристики са добре балансирани между рамената. При 708-те пациенти средната възраст е 58 години (диапазон 26 до 90 години, като 30,7% от тях са на възраст над 65 години); жени (99%); бяла раса (57,5%), азиатци (26,7%), чернокожи (1,1%); функционален статус по ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0 (65,7%), 1 (34,2%), 21,8% са в пред- или перименопауза. Всички пациенти са получили предходна ендокринна терапия (100% лечение на базата на AI, а 44,1% са получавали тамоксифен). При 70,1% от пациентите се съобщава за предшестващо лечение с инхибитор на CDK4/6. Химиотерапия за локално авансирало (неоперабилно) или метастатично заболяване се съобщава при 18,2% от пациентите. Демографските данни на пациентите от подгрупата с промяна на *PIK3CA/AKT1/PTEN* като цяло са представителни за цялата популация на проучването.

Двойните първични крайни точки са оценена от изследователя преживяемост без прогресия (PFS) в общата популация и PFS в подгрупата с промяна на *PIK3CA/AKT1/PTEN*, съгласно критериите за оценка на отговора при солидни тумори (RECIST) v1.1.

Към датата на заключването на данните (DCO) на 15 август 2022 г. проучването показва статистически значимо подобрене на PFS при пациентите, получавали TRUQAP плюс фулвестрант, в сравнение с пациентите, получавали плацебо плюс фулвестрант, както в общата популация, така и в подгрупата с промяна на *PIK3CA/AKT1/PTEN* (вж. табл. 9). Проучвателен анализ на PFS при 313 (44%) пациенти, чиито тумори нямат *PIK3CA/AKT1/PTEN* промени, показва HR 0,79 (95% CI: 0,61, 1,02), което означава, че разликата в общата популация се дължи основно на популацията от пациенти, чиито тумори имат *PIK3CA/AKT1/PTEN* промени. Резултатите за PFS по оценка на изследователя са подкрепени от съответни резултати от заслепен независим централен преглед (independent central review, BICR). Оценената от изследователя ORR при пациентите, получавали TRUQAP плюс фулвестрант и плацебо плюс фулвестрант, е съответно 22,9% и 12,2% в общата популация и 28,8% и 9,7% в подгрупата с промяна.

Предварително определен окончателен анализ на OS (DCO 16 юни 2025 г.), показва HR 0,83 (95% CI: 0,63; 1,10) в подгрупата с промяна на *PIK3CA/AKT1/PTEN*, което не е статистически значимо.

Резултатите за ефикасността са представени в таблица 9 и фигура 1.

Таблица 9 Преживяемост без прогресия, според оценката на изследователя и обща преживяемост в подгрупата с промяна на *PIK3CA/AKT1/PTEN*

	Подгрупа с промяна на <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> N = 289	
	TRUQAP плюс фулвестрант N = 155	Плацебо плюс фулвестрант N = 134
PFS (DCO 15 август 2022 г.)		
Брой събития на PFS – n (%)	121 (78,1)	115 (85,8)
Медиана на месеците PFS (95% CI)	7,3 (5,5; 9,0)	3,1 (2,0; 3,7)
Коефициент на риск (95% CI) ^a	0,50 (0,38; 0,65)	
p-стойност ^b	< 0,001	
OS (DCO 16 юни 2025 г.)		
Брой събития на OS – n (%)	109 (70,3)	98 (73,1)
Медиана на месеците OS (95% CI) ^b	28,5 (24,2; 34,6)	30,4 (20,4; 34,0)
Коефициент на риск (95% CI) ^c	0,83 (0,63; 1,10)	
p-стойност ^d	0,201	

^a Стратифициран модел на Сох за пропорционалност на риска. Коефициент на риск < 1 е в полза на капивасертиб + фулвестрант. За общата популация log-rank тестът и моделът на Сох са стратифицирани по наличието на чернодробни метастази (да срещу не), предходна употреба на инхибитори на CDK4/6 (да срещу не) и географски регион (Регион 1: САЩ, Канада, Западна Европа, Австралия и Израел, Регион 2: Латинска Америка, Източна Европа и Русия срещу Регион 3: Азия). За популацията с промени log-rank тестът и моделът на Сох са стратифицирани по наличието на чернодробни метастази (да срещу не) и по предходна употреба на инхибитори на CDK4/6 (да срещу не).

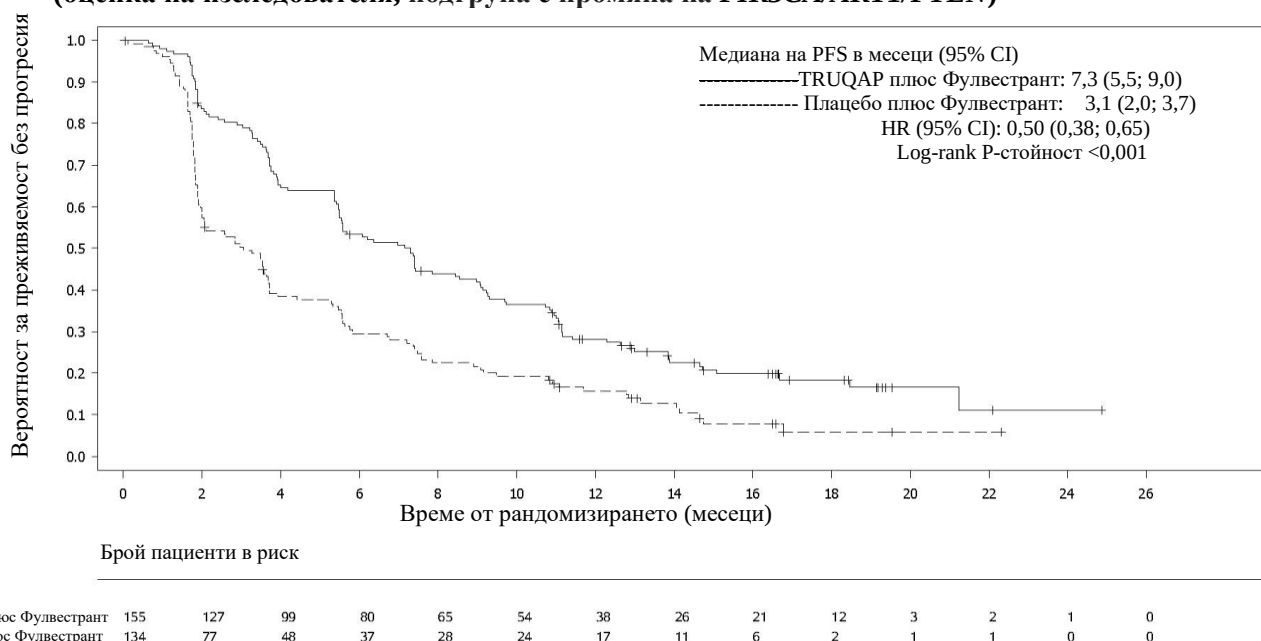
^b Статифициран log-rank тест.

^c Оценка по метода на Kaplan-Meier. CI за медианата на общата преживяемост е изчислен въз основа на метода на Brookmeyer-Crowley.

^d Стратифициран модел на Сох за пропорционалност на риска. Коефициент на риск < 1 е в полза на капивасертиб + фулвестрант. При популацията с промяна log-rank тестът и моделът на Сох са стратифицирани по наличието на чернодробни метастази (да срещу не) и предходна употреба на инхибитори на CDK4/6 (да срещу не)

^e Статифициран log-rank тест.

Фигура 1 – Криви на Kaplan-Meier на преживяемост без прогресия – CAPItello-291 (оценка на изследователя, подгрупа с промяна на PIK3CA/AKT1/PTEN)



Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с TRUQAP във всички подгрупи на педиатричната популация при рак на гърдата (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на капивасертиб е охарактеризирана при здрави участници и пациенти със солидни тумори. Системната експозиция (AUC и C_{max}) при пациентите се увеличава пропорционално в дозовия диапазон от 80 до 800 mg след прилагане на единична доза. След многократно прилагане на дози от 80 до 600 mg два пъти дневно AUC се увеличава малко повече от пропорционално на дозата. След интермитентно приложение на капивасертиб 400 mg два пъти дневно, 4 дни на лечение и 3 дни почивка, концентрациите на капивасертиб в стационарно състояние с AUC 8 069 hng/ml (37%) и C_{max} 1 371 ng/ml (30%) се прогнозира да бъдат достигнати на 3-ти и 4-ти ден на приложение всяка седмица, започвайки от 2-ра седмица. След интермитентно приложение на капивасертиб 400 mg два пъти дневно, 4 дни на лечение и 3 дни почивка, концентрациите на капивасертиб в стационарно състояние с AUC 8 069 hng/ml (37%) и C_{max} 1 371 ng/ml (30%) се прогнозира да бъдат достигнати на 3-ти и 4-ти ден на приложение всяка седмица, започвайки от 2-ра седмица. През дните без приложение плазмените концентрации са ниски (приблизително 0,5% до 15% от C_{max} в стационарно състояние).

Абсорбция

Капивасертиб се абсорбира бързо като максимална концентрация (C_{max}) при пациентите се наблюдава приблизително след 1-2 часа. Средната абсолютна бионаличност е 29%.

Ефект на храната

Когато капивасертиб е приложен след храна, богата на мазнини и висококалорична храна (приблизително 1000 kcal), съотношението между стойностите след хранене и на гладно е 1,32 и 1,23 съответно за AUC и C_{max} , в сравнение с тези след гладуване през нощта. Когато

капивасертиб се прилага след нискомаслена, нискокалорична храна (приблизително 400 kcal), експозицията е подобна на тази след прием на гладно със съотношения на стойностите след хранене и на гладно 1,14 и 1,21 съответно за AUC и C_{max} . Едновременното приложение с храна не води до клинично значими промени в експозицията.

Разпределение

Средният обем на разпределение е 2,6 l/kg след интравенозно приложение на здрави лица. Капивасертиб не се свързва в голяма степен с плазмените протеини (процент на несвързано вещество 22%), а съотношението плазма/кръв е 0,71.

Биотрансформация

Капивасертиб се метаболизира предимно чрез ензимите CYP3A4 и UGT2B7. Основният метаболит в човешката плазма е глюкуронид – етер, който съставлява 83% от общия материал, свързан с лекарството. Второстепенният оксидативен метаболит се определя количествено на 2%, а капивасертиб съставлява 15% от общия циркулиращ материал, свързан с лекарството. Не са установени активни метаболити.

Елиминиране

Ефективният полуживот след многократно приложение на пациенти е 8,3 h. Средният общ плазмен клирънс е 38 l/h след еднократно интравенозно приложение на здрави лица. Средният общ перорален плазмен клирънс е 60 l/h след еднократно перорално приложение и намалява с 8% след многократно приложение на доза 400 mg два пъти дневно.

След единична перорална доза от 400 mg средното общо възстановяване на радиоактивната доза е 45% в урината и 50% във фекалиите. Бъбречният клирънс е 21% от общия клирънс. Капивасертиб се елиминира основно чрез метаболизъм.

Специални популации

Ефект на расата, възрастта, пола и теглото

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ AUC и C_{max} показват, че расата (включваща пациенти от бялата раса и японци), полът или възрастта не оказват съществено влияние върху експозицията на капивасертиб. Налице е статистически значима корелация на привидния перорален клирънс на капивасертиб с телесното тегло. В сравнение с пациент с телесно тегло 66 kg, при пациент с тегло 47 kg се прогнозира с 12% по-висока AUC. Няма основание за промяна на дозата в зависимост от телесното тегло, тъй като прогнозният ефект върху експозицията на капивасертиб е малък.

Бъбречно увреждане

Въз основа на популационни фармакокинетични анализи стойностите на AUC и C_{max} са с 1% по-високи при пациенти с лека степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс от 60 до 89 ml/min) в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция. Стойностите на AUC и C_{max} са с 16% по-високи при пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс от 30 до 59 ml/min) в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция. Липсват данни при тежка степен на бъбречно увреждане или терминална бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 30 ml/min).

Чернодробно увреждане

Въз основа на популационни фармакокинетични анализи стойностите на AUC и C_{max} са с 5% по-високи при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (билирубин $\leq$ ГГН и AST > ГГН, или билирубин > 1 ГГН до $\leq$ 1,5 ГГН) в сравнение с пациентите с нормална чернодробна функция (билирубин $\leq$ ГГН и AST $\leq$ ГГН). AUC е със 17%, а C_{max} е с 13% по-висока при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане (билирубин > 1,5 ГГН до $\leq$ 3 ГГН) в сравнение с пациенти с нормална чернодробна функция. Има ограничени данни при пациенти с

умерена степен на чернодробно увреждане и липсват данни при тежка степен на чернодробно увреждане.

Взаимодействия от типа лекарство-лекарство

Едновременното приложение на единична доза капивасертиб 400 mg след многократно приложение на средство, понижаващо стомашната киселинност, рабепразол, 20 mg два пъти дневно в продължение на 3 дни при здрави участници не води до клинично значими промени в експозицията на капивасертиб.

Проучванията *in vitro* показват, че капивасертиб се метаболизира предимно чрез ензимите CYP3A4 и UGT2B7. Резултатите от клинични проучвания за взаимодействия от типа лекарство- лекарство (DDI), изследващи потенциални DDI, базирани на CYP3A4 взаимодействия (итраконазол и ензалутамид) са включени по-горе в точка 4.5. Не са провеждани клинични проучвания за DDI, изследващи потенциални DDI, базирани на UGT2B7 взаимодействия.

Капивасертиб инхибира метаболизиращите ензими CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 и UGT1A1 и индуцира CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4 в проучванията *in vitro*. Също така инхибира *in vitro* лекарствените транспортери BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT3, OCT2, MATE1 и MATE2K. Резултати от клинично проучване за DDI, изследващо потенциални DDI, базирани на CYP3A4 взаимодействия (мидазолам), са включени по-горе в точка 4.5. Не са провеждани клинични проучвания за DDI, изследващи потенциални DDI, базирани на CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6, UGT1A1, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT3, OCT2, MATE1 и MATE2K взаимодействия.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклинични данни/токсичност при многократно прилагане

Основните таргетни органи или системи за токсичност са инсулиновата сигнализация (повишени нива на глюкоза и инсулин при плъхове и кучета), мъжките репродуктивни органи (тубулна дегенерация при плъхове и кучета) и бъбречната система при плъхове (полиурия, намален размер на тубулните епителни клетки, намален размер и тегло на бъбреците). Находките, налични след 1 месец на приложение, са до голяма степен обратими в рамките на 1 месец след прекратяване на приложението. Находките се наблюдават при плазмени концентрации, по-ниски или подобни на тези при хора (приблизително 0,14 до 2 пъти) при препоръчителната доза от 400 mg два пъти дневно (въз основа на общата AUC).

В двугодишно проучване за канцерогенност при плъхове се наблюдава дегенерация на лещата при мъжки плъхове при експозиции по-ниски от тези при хора (0,1 пъти) при препоръчителната доза 400 mg два пъти дневно (въз основа на общата AUC) и може да е свързана с повишени нива на глюкоза.

Сърдечносъдови ефекти (удължаване на QTc интервала, повишен контрактилитет на миокарда и понижаване на кръвното налягане) са наблюдавани при кучета при приблизителна плазмена концентрация от 1,4 до 2,7 пъти очакваната клинична експозиция при хора при препоръчителна доза от 400 mg два пъти дневно (на базата на C_{max} на несвързаното вещество).

Мутагенност и канцерогенност

Капивасертиб не показва мутагенен или генотоксичен потенциал *in vitro*. При перорално приложение на плъхове капивасертиб индуцира микроядра в костния мозък чрез анеугенен начин на действие.

В двугодишно проучване за канцерогенност при плъхове се наблюдава повишена честота и/или тежест на хипертрофия/хиперплазия на Лангерхансовите острови (при мъжки и женски) и неопластични находки в тестисите при мъжките. Находки са наблюдавани при експозиции, по-

ниски от тези при хора (0,2 до 0,5 пъти) при препоръчителна доза 400 mg два пъти дневно (въз основа на общата AUC).

Репродуктивна токсичност

Ембриофетална токсичност/токсичност за развитието

При ембриофетално проучване при плъхове капивасертиб причинява увеличаване на постимплантационните загуби, увеличаване на ранната ембрионална смъртност, заедно с намалено тегло на матката и фетусите при бременност и незначителни фетални висцерални вариации. Тези ефекти се наблюдават при дозово ниво 150 mg/kg/ден, което предизвиква токсичност за майките и при което плазмените концентрации са приблизително 0,8 пъти по-високи от експозицията при хора при препоръчителната доза от 400 mg два пъти дневно (въз основа на общата AUC). Когато капивасертиб се прилага на бременни плъхове при доза 150 mg/kg/ден през цялата бременност и в ранната лактация, се наблюдава намаляване на броя и теглото на малките.

Експозицията на капивасертиб се потвърждава при плъхове сукалчета, което може да показва потенциална екскреция на капивасертиб в кърмата при хора.

Фертилитет

При мъжки животни с репродуктивен потенциал капивасертиб причинява токсичност върху тестисите и може да наруши фертилитета. Ефектите върху фертилитета не са проучвани при женски животни. При женски животни в проучвания за токсичност при многократно прилагане се съобщава за някои промени в теглото на матката при плъхове, които се обясняват с промени в естралния цикъл. Хистопатологично изследване, проведено при проучвания при плъхове и кучета, не показва никакви свързани с третирането ефекти върху женските репродуктивни органи, които да са показателни за неблагоприятен ефект върху женския фертилитет.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза (E460i)
Калциев хидрогенфосфат
Кроскармелоза натрий (E468)
Магнезиев стеарат (E470b)

Филмиращо покритие

Хипромелоза
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 3350
Полидекстроза
Коповидон
Средноверижни триглицериди
Черен железен оксид (E172)
Червен железен оксид (E172)
Жълт железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер от алуминий/алуминий, съдържащ 16 филмирани таблетки. Опаковка по 64 таблетки (4 блистера).

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1820/001 таблетки от 160 mg
EU/1/24/1820/002 таблетки от 200 mg

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 17 юни 2024 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Швеция

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

TRUQAP 160 mg филмирани таблетки
капивасертиб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 160 mg капивасертиб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

64 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

Отбележете началния ден тук:

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1820/001 таблетки от 160 mg

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

truqap160 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

TRUQAP 200 mg филмирани таблетки
капивасертиб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg капивасертиб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

64 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

Отбележете началния ден тук:

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1820/002 таблетки от 200 mg

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

truqap200 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ

БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

TRUQAP 160 mg таблетки
капивасертиб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Ден 1
Ден 2
Ден 3
Ден 4

Символи слънце/луна

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ

БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

TRUQAP 200 mg таблетки
капивасертиб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Ден 1
Ден 2
Ден 3
Ден 4

Символи слънце/луна

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

TRUQAP 160 mg филмирани таблетки TRUQAP 200 mg филмирани таблетки капивасертиб (capivasertib)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, или фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, или фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява TRUQAP и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете TRUQAP
3. Как да приемате TRUQAP
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате TRUQAP
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява TRUQAP и за какво се използва

Какво представлява TRUQAP

TRUQAP е лекарство, което се използва за лечение на рак. То съдържа активното вещество капивасертиб. Капивасертиб принадлежи към група лекарства, наречени АКТ инхибитори.

За какво се използва TRUQAP

TRUQAP се използва в комбинация с фулвестрант (друго лекарство за рак) за лечение на възрастни пациенти с положителен за естрогенен рецептор (ER), HER2-отрицателен рак на гърдата, който е авансирал или се е разпространил в други части на тялото, с един или повече аномални гени *“PIK3CA”*, *“AKT1”*, или *“PTEN”*, и чийто рак не реагира на други лекарства, които блокират действието на хормоните (хормонална терапия). Жените, които не са достигнали менопауза, ще бъдат лекувани също и с лекарство, наречено агонист на лутеинизиращ хормон-освобождаващ хормон (LHRH). При мъжете, Вашият лекар ще реши дали трябва да се лекувате с агонист на LHRH.

Вашият лекуващ медицински специалист ще тества вашия рак, за да провери дали има поне един абнормен ген *“PIK3CA”*, *“AKT1”*, или *“PTEN”*, за да се увери, че TRUQAP е подходящ за Вас.

Как действа TRUQAP

TRUQAP действа като блокира ефектите на протеини, наречени АКТ кинази. Тези протеини помагат на раковите клетки да нарастват и да се размножават. Като блокира тяхното действие, TRUQAP може да намали растежа на раковите клетки.

Ако имате някакви въпроси относно действието на TRUQAP или причините, поради които това лекарство Ви е предписано, попитайте Вашия лекар.

С какво друго лекарство се приема TRUQAP

Когато приемате това лекарство, ще Ви се дава и друго лекарство, наречено фулвестрант.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете TRUQAP

Не приемайте TRUQAP

- ако сте алергични към капивасертиб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Преди да приемете TRUQAP, кажете на Вашия лекар, ако:

- имате или някога сте имали диабет или висока кръвна захар (хипергликемия) или признаци на висока кръвна захар, включително силна жажда, сухота в устата, нужда от уриниране по-често от обичайното, отделяне на повече урина от обичайното, наличие на повишен апетит със загуба на тегло
- имате настоящи инфекции
- имате диария или редки изпражнения
- имате обрив или други кожни нарушения
- имате проблеми с бъбреците или високи нива на креатинин или пикочна киселина в кръвта (наблюдава се при кръвни изследвания)
- имате проблеми с черния дроб.

Помолете Вашия лекар да Ви предостави листовката на фулвестрант, тъй като тя съдържа важна информация за лекарството.

По време на Вашето лечение с TRUQAP незабавно говорете с Вашия лекар, ако получите следните нежелани реакции. Може да се наложи Вашият лекар да лекува тези симптоми, временно да спре лечението Ви, да намали дозата или окончателно да прекрати лечението Ви с TRUQAP:

Високи нива на кръвна захар (хипергликемия)

- Вашият лекар ще проследява нивата на кръвната Ви захар преди започване на лечението с TRUQAP, но също и редовно по време на лечението с TRUQAP и по-често през първите осем седмици от лечението. Нивата на кръвната Ви захар трябва да се проследяват на ден 3 или 4 от седмицата на прилагане, преди да приемете TRUQAP. Въз основа на резултатите Вашият лекар ще предприеме всички необходими действия, като предписване на лекарство за понижаване на нивата на кръвната захар и търсене на съвет от диабетолог. Нивата на кръвната Ви захар и лекарството ще трябва да се проследяват по-често, ако имате диабет.
- Вашият лекар ще Ви каже точно кога и къде да направите кръвни изследвания. Лечение с TRUQAP може да се започне само ако изследванията покажат, че нивата на кръвната Ви захар са подходящи. Това е така, тъй като TRUQAP може да повиши нивото на захар в кръвта Ви (хипергликемия), което може да бъде сериозно и да причини усложнения с летален изход.

- Признаците на висока кръвна захар включват силна жажда, сухота в устата, нужда от уриниране по-често от обичайното, отделяне на повече урина от обичайното, наличие на повишен апетит със загуба на тегло. Допълнителни симптоми като гадене, повръщане, коремна болка, затруднено дишане, дъх с плодов мирис, обърканост, необичайна умора или сънливост може да са признаци на остро усложнение вследствие на повишена кръвна захар.

Каквито и да е признаци на диария

- Вашият лекар или фармацевт ще ви посъветва да пиете повече течности или да приемате лекарства за лечение на диария.
- Признаци на диария са редки или воднисти изпражнения.

Обрив и други кожни лекарствени реакции

- Признаците на обрив и други кожни лекарствени реакции включват обрив, зачервяване на кожата, образуване на мехури по устните, очите или устата, белене на кожата, сухота на кожата, възпаление на кожата с обрив, белене и/или лющене на повърхността на кожата.

Деца и юноши

TRUQAP не се препоръчва при деца или юноши под 18-годишна възраст. Безопасността на TRUQAP и неговата ефективност не са проучени в тази възрастова група.

Други лекарства и TRUQAP

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, включително лекарства, получени без рецепта. Някои лекарства, използвани за лечение на инфекции, могат да увеличат риска от нежелани реакции на TRUQAP и може да се наложи Вашият лекар да намали дозата TRUQAP. Вижте примерите по-долу:

- Някои антибиотици (например кларитромицин, телитромицин).
- Някои противогъбични средства (например кетоконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол).
- Някои антивирусни лекарства (например боцепревир, нелфинавир, ритонавир, талапревир).

Някои лекарства могат да намалят ефективността на TRUQAP, например карбамазепин, фенитоин, жълт кантарион (билково лекарство) и рифампицин.

TRUQAP може да повиши риска от нежелани реакции или да промени ефикасността на определени лекарства, като например бупропион, карбамазепин, циклоспорин, фентанил, иринотекан, симвастатин. Може да се наложи Вашият лекар да коригира дозата на тези лекарства.

Изброените тук лекарства може да не са единствените, които биха могли да взаимодействат с TRUQAP. Попитайте Вашия лекар или фармацевт, ако не сте сигурни дали Вашето лекарство е едно от изброените по-горе.

Бременност и фертилитет

Не приемайте TRUQAP, ако сте бременна или планирате да забременеете. TRUQAP може да навреди на нероденото Ви бебе.

Ако сте жена, която може да забременее, Вашият лекар ще поиска да представите отрицателен тест за бременност преди започване на лечението и ще Ви посъветва да правите тестове за бременност по време на лечението.

Контрацепция за мъже и жени

Ако сте жена, трябва да избягвате забременяване, докато приемате TRUQAP. Обсъдете контрацепцията с Вашия лекар, ако има вероятност да забременеете. Ако сте в състояние да забременеете, трябва да използвате ефективно противозачатъчно средство по време на лечението с TRUQAP и в продължение на 4 седмици след последната доза. Незабавно

уведомете Вашия лекар, ако все пак забременеете по време на лечението. Вашият лекар може да Ви препоръча подходящи методи за контрацепция.

Ако сте мъж, трябва да използвате презерватив при полов контакт с партньорка, която е бременна или може да забременее, докато приемате TRUQAP и в продължение на 16 седмици след последната доза. Партньорката Ви също трябва да използва подходящ метод за контрацепция. Трябва да уведомите Вашия лекар, ако партньорката Ви забременее.

Кърмене

Преди да приемате TRUQAP уведомете Вашия лекар, ако кърмите. За безопасност на Вашето бебе не трябва да кърмите по време на лечението с TRUQAP.

Шофиране и работа с машини

TRUQAP може да повлияе способността Ви за шофиране и работа с машини. Ако се чувствате уморени, докато приемате TRUQAP, бъдете особено внимателни, когато шофирате и работите с инструменти или машини.

TRUQAP съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате TRUQAP

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

- Обичайната начална доза е 400 mg (две таблетки от 200 mg), приети два пъти дневно (общо 4 таблетки всеки ден) в продължение на четири дни, последвани от три дни без лечение. Вижте Таблица 1.
- Гълтайте таблетките цели с вода и ги приемайте през 12 часа (2 сутрин и 2 вечер) приблизително по едно и също време през деня в дните на приложение.
- Не ги дъвчете, не ги раздробявайте и не ги разделяйте преди да ги гълтнете. Не гълтайте таблетки, които са счупени, напукани или повредени по друг начин, тъй като е възможно да не приемете цялата доза.
- Може да приемате таблетките със или без храна.

Таблица 1 Схемата на прилагане на TRUQAP

Ден	1	2	3	4	5*	6*	7*
Сутрин	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg			
Вечер	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg			

* Без лекарство в дни 5, 6 и 7.

Върху картонената опаковка запишете деня, в който сте взели първата си доза. Докато приемате TRUQAP, ще получавате и друго лекарство, наречено фулвестрант. Вашият лекар ще определи дозата и графика за прием на фулвестрант.

Ако повърнете, не приемайте допълнителна доза. Вземете следващата доза TRUQAP в обичайното време.

Избягвайте употребата на грейпфрут и сок от грейпфрут, докато приемате TRUQAP, тъй като това може да засили нежеланите му реакции.

В зависимост от това как организмът Ви реагира на лечението с TRUQAP, Вашият лекар може да коригира дозата му. Много е важно да следвате указанията на Вашия лекар. Ако имате някои нежелани реакции, Вашият лекар може да понижи дозата Ви, да прекъсне лечението за известно време или да спре Вашето лечение.

Броят на таблетките, които трябва да приемате, зависи от предписаната доза, както е посочено по-долу:

- доза от 400 mg: две таблетки от 200 mg два пъти дневно
- доза от 320 mg: две таблетки от 160 mg два пъти дневно
- доза от 200 mg: една таблетка от 200 mg два пъти дневно

Колко време да приемате TRUQAP

Приемайте TRUQAP толкова дълго, колкото Ви каже Вашият лекар.

Това е дългосрочно лечение, което може да продължи месеци или години. Вашият лекар редовно ще проследява състоянието Ви, за да провери дали лечението действа според очакванията. Ако имате въпроси относно това колко дълго да приемате TRUQAP, говорете с Вашия лекар или с Вашия фармацевт.

Ако сте приели повече от необходимата доза TRUQAP

Ако приемете твърде много таблетки или ако някой друг приеме Вашето лекарство, свържете се веднага с лекар или болница, за да се посъветвате. Покажете опаковката на TRUQAP и тази листовка. Може да се наложи медицинско лечение.

Ако сте пропуснали да приемете TRUQAP

Ако пропуснете доза, може да я приемете в рамките на 4 часа от обичайното време.

Ако са минали повече от 4 часа след обичайното време, пропуснете тази доза. Вземете следващата доза в обичайното време. Вижте таблица 1 за схемата на прилагане. Не вземайте две дози, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на TRUQAP

Не спирайте приема на TRUQAP, освен ако Вашият лекар не Ви каже. Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Незабавно говорете с Вашия лекар, ако по време на лечението с TRUQAP получите следните нежелани реакции. Може да се наложи Вашият лекар да лекува тези симптоми, временно да спре лечението Ви, да намали дозата или окончателно да прекрати лечението Ви с TRUQAP.

Високи нива на кръвна захар (хипергликемия)

- прекомерна жажда и сухота в устата
- нужда от уриниране по-често от обикновено
- отделяне на по-голямо количество урина от обичайното
- увеличен апетит със загуба на тегло

Вашият лекар или фармацевт ще следи нивата на кръвната Ви захар преди започване и по време на лечението с TRUQAP. Той ще проследява нивата на кръвната Ви захар по-често, ако имате диабет.

Диария

- Редки или воднисти изпражнения

Вашият лекар или фармацевт ще Ви посъветва да пиете повече течности или да приемате лекарство за лечение на диария.

Обрив и други кожни нежелани реакции

- Обрив

- Зачервяване на кожата
- Образуване на мехури по устните, очите или в устата
- Белене на кожата
- Сухота на кожата
- Възпаление на кожата с обрив
- Белене и/или лющене на повърхността на кожата

Кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако забележите някоя от следните нежелани реакции:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Инфекция на пикочните пътища
- Ниско ниво на хемоглобин в кръвта
- Загуба на апетит
- Гадене
- Повръщане
- Рани или язви в устата с възпаление на венците (стоматит)
- Сърбеж (пруритус)
- Умора
- Главоболие

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- Странен вкус в устата (дисгеузия)
- Стомашно разстройство, нарушено храносмилане (диспепсия)
- Кожни обриви
- Болка, зачервяване и подуване на лигавицата в различни части на тялото, например на лигавицата на половите органи (възпаление на лигавиците)
- Високо ниво на креатинин в кръвта, наблюдавано в кръвни изследвания, което може да е признак на бъбречни проблеми.
- Високо ниво на гликирания хемоглобин в кръвта (маркер за нивото на кръвната захар през последните 8 до 12 седмици)
- Понижени нива на калий в кръвта
- Замаяност
- Синкоп (припадък)
- Стомашна болка
- Треска
- Бъбречни проблеми, включващи бърза загуба на бъбречна функция (остро бъбречно увреждане)
- Загуба на тегло

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- Свръхчувствителност
- Токсични кожни обриви (алергичен обрив)
- Диабетна кетоацидоза (сериозно усложнение вследствие на високо ниво на кръвната захар)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно **чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате TRUQAP

Съхранявайте това лекарство на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след „Годен до:“/„EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия за съхранение.

Не използвайте това лекарство, ако забележите някакво нарушение на опаковката или ако таблетката е счупена, напукана или с нарушена цялост по някакъв друг начин.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа TRUQAP

Активното вещество на TRUQAP е капивасертиб.

- Всяка филмирана таблетка TRUQAP от 160 mg съдържа 160 mg капивасертиб.
- Всяка филмирана таблетка TRUQAP от 200 mg съдържа 200 mg капивасертиб.

Други съставки:

- Ядро на таблетката: микрокристална целулоза (E460i), калциев хидроген фосфат, кроскармелоза натрий (E468) и магнезиев стеарат (E470b) (вижте точка 2 „TRUQAP съдържа натрий“).
- Филмово покритие: хипромелоза, титанов диоксид (E171), макрогол 3350, полидекстроза, коповидон, средноверижни триглицериди, черен железен оксид (E172), червен железен оксид (E172), жълт железен оксид (E172).

Как изглежда TRUQAP и какво съдържа опаковката

TRUQAP 160 mg филмирани таблетки

Кръгли, двойноизпъкнали, бежови филмирани таблетки с вдлъбнато релефно означение „CAV“ над „160“ от едната страна и гладки от обратната страна. Приблизителен диаметър: 10 mm.

TRUQAP 200 mg филмирани таблетки

Двойноизпъкнали, бежови филмирани таблетки с форма на капсула, с вдлъбнато релефно означение „CAV 200“ от едната страна и гладки от другата. Приблизителен размер: 14,5 mm (дължина), 7,25 mm (ширина).

TRUQAP се предлага в алуминиеви блистери (със символи на слънце за сутринта/луна за вечерта), съдържащи 16 филмирани таблетки. Всяка опаковка съдържа 64 таблетки (4 блистера).

Притежател на разрешението за употреба

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

Производител

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Швеция

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland)
DAC
Tel: +353 1609 7100

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Sverige

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ
Τηλ: +357 22490305

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Ποдробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>