

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

TRUQAP 160 mg filmoovertrukne tabletter
TRUQAP 200 mg filmoovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

TRUQAP 160 mg filmoovertrukne tabletter
En filmoovertrukket tablet indeholder 160 mg capivasertib.

TRUQAP 200 mg filmoovertrukne tabletter
En filmoovertrukket tablet indeholder 200 mg capivasertib.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmoovertrukne tabletter (tablet).

TRUQAP 160 mg filmoovertrukne tabletter

Runde, bikonvekse, beige filmoovertrukne tabletter præget med "CAV" over "160" på den ene side og uden præg på den modsatte side. Cirka diameter: 10 mm.

TRUQAP 200 mg filmoovertrukne tabletter

Kapselformede, bikonvekse, beige filmoovertrukne tabletter præget med "CAV 200" på den ene side og uden præg på den modsatte side. Cirka størrelse: 14,5 mm (længde), 7,25 mm (bredde).

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

TRUQAP i kombination med fulvestrant er indiceret til behandling af voksne patienter med østrogenreceptor (ER)-positiv, HER2-negativ lokalt fremskreden eller metastatisk brystcancer med en eller flere *PIK3CA/AKT1/PTEN*-forandringer efter recidiv eller progression på eller efter et endokrin-baseret regime (se pkt. 5.1).

Hos præ- eller perimenopausale kvinder skal TRUQAP plus fulvestrant kombineres med en luteiniserende hormonfrigørende hormon (LHRH)-agonist.

For mænd bør administration af en LHRH-agonist i henhold til gældende kliniske praksisstandarder overvejes.

4.2 Dosering og administration

Behandling med TRUQAP bør initieres og overvåges af en læge med erfaring i brug af lægemidler mod cancer.

Patienter med ER-positiv, HER2-negativ fremskreden brystcancer skal udvælges til behandling med TRUQAP baseret på tilstedeværelsen af en eller flere *PIK3CA/AKT1/PTEN*-forandringer, som skal vurderes med et CE-mærket IVD med det tilsvarende tilsigtede formål. Hvis det CE-mærkede IVD ikke er tilgængeligt, skal en alternativ valideret test anvendes.

Dosering

Den anbefalede dosis af TRUQAP er 400 mg (to 200 mg tabletter) to gange dagligt med ca. 12 timers mellemrum (samlet daglig dosis på 800 mg) i 4 dage efterfulgt af 3 behandlingsfrie dage. Se tabel 1.

Tabel 1 TRUQAP doseringsskema for hver uge

Dag	1	2	3	4	5*	6*	7*
Morgen	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg			
Aften	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg			

* Ingen dosering på dag 5, 6 og 7.

TRUQAP skal administreres sammen med fulvestrant. Den anbefalede dosis af fulvestrant er 500 mg administreret på dag 1, 15 og 29 og derefter én gang om måneden. Se produktresuméet for fulvestrant for yderligere information.

Glemt dosis

Hvis en dosis TRUQAP glemmes, kan den tages inden for 4 timer efter det tidspunkt, hvor den normalt tages. Efter mere end 4 timer skal dosen springes over. Den næste dosis TRUQAP skal tages på det sædvanlige tidspunkt. Der skal være mindst 8 timer mellem doserne.

Opkastning

Hvis patienten kaster op, skal der ikke tages en yderligere dosis. Den næste dosis TRUQAP skal tages på det sædvanlige tidspunkt.

Behandlingens varighed

Behandling med capivasertib bør fortsætte, indtil der forekommer sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Dosisjusteringer

Behandling med TRUQAP kan afbrydes for at håndtere bivirkninger, og det kan overvejes at nedsætte dosis. Dosisreduktioner af TRUQAP skal foretages som beskrevet i tabel 2. Dosis af capivasertib kan nedsættes op til to gange. Vejledning om dosisændring for specifikke bivirkninger er vist i tabel 3-5.

Tabel 2 TRUQAP dosisreduktion, vejledning ved bivirkninger

TRUQAP	Dosis og tidspunkt	Antal og styrke af tabletterne
Initial dosis	400 mg to gange dagligt i 4 dage efterfulgt af 3 behandlingsfrie dage	To 200 mg tabletter to gange dagligt
Første dosisreduktion	320 mg to gange dagligt i 4 dage efterfulgt af 3 behandlingsfrie dage	To 160 mg tabletter to gange dagligt
Anden dosisreduktion	200 mg to gange dagligt i 4 dage efterfulgt af 3 behandlingsfrie dage	En 200 mg tablet to gange dagligt

Tabel 3 Anbefalet dosisjustering af TRUQAP ved hyperglykæmi^a

CTCAE-Grad ^b og fasteglukose (FG) ^c -værdier før TRUQAP-dosis	Anbefalinger ^d
Grad 1 > ULN-8,9 mmol/l eller > ULN-160 mg/dl eller HbA1C > 7%	Dosisjustering af TRUQAP er ikke nødvendig. Overvej initiering eller intensivering af oral antidiabetisk behandling ^e .
Grad 2 > 8,9-13,9 mmol/l eller > 160-250 mg/dl	Tilbagehold TRUQAP og initier eller intensivér oral antidiabetisk behandling. Hvis forbedring til ≤ 8,9 mmol/l (eller ≤ 160 mg/dl) opnås indenfor 28 dage, genstartes TRUQAP på samme dosisniveau, og den initiale eller intensiverede antidiabetiske behandling fastholdes. Hvis forbedring til ≤ 8,9 mmol/l (eller ≤ 160 mg/dl) opnås efter 28 dage, genstartes TRUQAP på ét dosisniveau lavere, og den initiale eller intensiverede antidiabetiske behandling fastholdes.
Grad 3 > 13,9-27,8 mmol/l eller > 250-500 mg/dl	Tilbagehold TRUQAP og konsultér en diabetesspecialist. Initier eller intensivér oral antidiabetisk behandling. Overvej yderligere antidiabetiske lægemidler såsom insulin ^f , som klinisk indiceret. Overvej intravenøs hydrering, og sørg for passende klinisk behandling i henhold til lokale retningslinjer. Hvis FG falder til ≤ 8,9 mmol/l (eller ≤ 160 mg/dl) indenfor 28 dage, genstartes TRUQAP på ét dosisniveau lavere, og den initiale eller intensiverede antidiabetiske behandling fastholdes. Hvis FG ikke falder til ≤ 8,9 mmol/l (eller ≤ 160 mg/dl) indenfor 28 dage efter passende behandling, skal TRUQAP seponeres permanent.
Grad 4 > 27,8 mmol/l eller > 500 mg/dl	Tilbagehold TRUQAP og konsultér en diabetesspecialist. Initier eller intensivér passende oral antidiabetisk behandling. Overvej insulin ^f , (dosering og varighed som klinisk indiceret), intravenøs hydrering, og sørg for passende klinisk behandling i henhold til lokale retningslinjer. Hvis FG falder til ≤ 27,8 mmol/l (eller ≤ 500 mg/dl) indenfor 24 timer, så følg vejledningen i tabellen for den relevante grad. Hvis FG viser sig at være > 27,8 mmol/l (eller > 500 mg/dl) efter 24 timer, skal TRUQAP behandlingen seponeres permanent.

^a For behandling af mistænkt eller bekræftet diabetisk ketoacidose (DKA) henvises til pkt. 4.4.

^b Gradering ifølge NCI CTCAE Version 4.03.

^c Der skal også tages hensyn til stigninger i HbA1C.

^d Se pkt. 4.4 for yderligere anbefalinger om monitorering af glykæmi og andre metaboliske parametre.

^e Konsultation med en diabetesspecialist bør overvejes ved valg af det antidiabetiske lægemiddel, og det bør tages i betragtning, at der er risiko for hypoglykæmi ved administration af antidiabetiske

lægemidler på dage uden behandling med TRUQAP. Patienterne bør også overveje at konsultere en diætist for at foretage livsstilsændringer, der kan nedsætte hyperglykæmi (se pkt. 4.4).

Metformin er på nuværende tidspunkt det foretrukne orale antidiabetikum til behandling af hyperglykæmi, som forekommer hos patienter, der deltager i studier med capivasertib. Dosering og behandling af patienter, der får kombinationsbehandling med metformin og capivasertib, kræver forsigtighed. På grund af potentiel interaktion mellem metformin og capivasertib (forårsaget af hæmning af renale transportører [f.eks. OCT2] involveret i udskillelsen af metformin), når både capivasertib og metformin tages samtidig, anbefales ugentlig monitorering af kreatinin efter initiering af metformin i op til 3 uger og derefter på dag 1 i hver efterfølgende cyklus.

Metformin må kun gives på de dage, hvor der også administreres capivasertib (halveringstiden for capivasertib er ca. 8 timer) og skal seponeres, når behandlingen med capivasertib seponeres, medmindre andet er klinisk indiceret.

^f Der er begrænset erfaring med patienter, der får insulin, mens de behandles med TRUQAP.

Diarré

Sekundær profylakse bør overvejes hos patienter med tilbagevendende diarré (se pkt. 4.4).

Tabel 4 Anbefalet dosisjustering af TRUQAP ved diarré

CTCAE-Grad ^a	Anbefalinger
Grad 1	Dosisjustering af TRUQAP er ikke nødvendig. Initiér passende behandling mod diarré, maksimér understøttende behandling, og overvåg som klinisk indiceret.
Grad 2	Initiér eller intensivér passende behandling mod diarré, overvåg patienten, og hvis det er klinisk indiceret, afbryd TRUQAP-dosis i op til 28 dage, indtil forbedring til ≤ Grad 1, og genoptag TRUQAP dosering med samme dosis eller på ét dosisniveau lavere som klinisk indiceret. Hvis Grad 2 diarré er vedvarende eller tilbagevendende, skal der opretholdes passende medicinsk behandling, og TRUQAP genstartes ved det nærmeste lavere dosisniveau som klinisk indiceret.
Grad 3	Afbryd TRUQAP. Initiér eller intensivér passende behandling mod diarré, og overvåg som klinisk indiceret. Hvis symptomerne forbedres til ≤ Grad 1 i løbet af 28 dage, genoptages TRUQAP på ét dosisniveau lavere. Hvis symptomet ikke forbedres til ≤ Grad 1 i løbet af 28 dage, skal TRUQAP seponeres permanent.
Grad 4	TRUQAP seponeres permanent.

^a Gradering ifølge NCI CTCAE Version 5.0.

Udslæt og andre hudreaktioner på lægemidlet

Konsultation med en dermatolog for alle grader af hudreaktioner på lægemidlet uanset sværhedsgraden bør overvejes. Hos patienter med vedvarende udslæt og/eller tidligere forekomst af udslæt af grad 3 bør sekundær profylakse overvejes ved at fortsætte med orale antihistaminer og/eller topikale steroider (se pkt. 4.4).

Tabel 5 Anbefalet dosisjustering af TRUQAP ved udslæt og andre hudreaktioner på lægemidlet

CTCAE-Grad ^a	Anbefalinger
Grad 1	Dosisjustering af TRUQAP er ikke nødvendig. Initiér blødgørende cremer, og overvej at tilføje oral ikke-sederende antihistaminbehandling som klinisk indiceret for at håndtere symptomerne.
Grad 2	Initiér eller intensivér topikal steroidbehandling og overvej ikke-sederende orale antihistaminer. Hvis der ikke sker nogen forbedring med behandlingen, seponeres TRUQAP. Genoptag på samme dosisniveau, når udslættet bliver klinisk tolerabelt.
Grad 3	Afbryd TRUQAP. Initiér passende dermatologisk behandling med topikal steroid af moderat/højere styrke, ikke-sederende orale antihistaminer og/eller systemiske steroider. Hvis symptomerne forbedres inden for 28 dage til $\leq$ Grad 1, genstartes TRUQAP på ét dosisniveau lavere. Hvis symptomerne ikke forbedres til $\leq$ Grad 1 inden for 28 dage, skal TRUQAP seponeres. Hos patienter med tilbagefald af uacceptabel $\geq$ Grad 3 udslæt, skal permanent seponering af TRUQAP overvejes.
Grad 4	Permanent seponering af TRUQAP.

^a Gradering ifølge CTCAE Version 5.0.

Andre toksiciteter

Tabel 6 Anbefalet dosisjustering og håndtering af andre toksiciteter (undtagen hyperglykæmi, diarré, udslæt og andre hudreaktioner på lægemidlet)

CTCAE-Grad ^a	Anbefalinger
Grad 1	Dosisjustering af TRUQAP er ikke nødvendig, initiér passende medicinsk behandling, og overvåg som klinisk indiceret.
Grad 2	Afbryd TRUQAP, indtil symptomerne forbedres til $\leq$ Grad 1.
Grad 3	Afbryd TRUQAP, indtil symptomerne forbedres til $\leq$ Grad 1. Hvis symptomerne forbedres, genstartes TRUQAP med samme dosis eller på ét dosisniveau lavere, alt efter hvad der er klinisk passende.
Grad 4	Permanent seponering af TRUQAP.

^a Gradering ifølge CTCAE Version 5.0

Samtidig administration med stærke og moderate CYP3A4-hæmmere

Samtidig administration af TRUQAP og stærke CYP3A4-hæmmere bør undgås. Hvis samtidig administration ikke kan undgås, skal dosis af TRUQAP reduceres til 320 mg to gange dagligt (svarende til en samlet daglig dosis på 640 mg).

TRUQAP-dosis skal reduceres til 320 mg to gange dagligt (svarende til en samlet daglig dosis på 640 mg), når det administreres sammen med moderate CYP3A4-hæmmere.

Efter seponering af en stærk eller moderat CYP3A4-hæmmer skal den TRUQAP-dosis (efter 3 til 5 halveringstider af hæmmeren), som blev taget før initiering af den stærke eller moderate CYP3A4-hæmmer, genoptages.

Se pkt. 4.5 for yderligere information.

Særlige populationer

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig for ældre patienter (se pkt. 5.2). Der er begrænsede data for patienter i alderen ≥ 75 år.

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion. TRUQAP bør ikke anvendes til patienter med svært nedsat nyrefunktion, da sikkerhed og farmakokinetik ikke er blevet undersøgt hos disse patienter (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter med let nedsat leverfunktion. Begrænsede data er tilgængelige for patienter med moderat nedsat leverfunktion; TRUQAP bør kun administreres til patienter med moderat nedsat leverfunktion, hvis fordelene opvejer risikoen, og disse patienter bør overvåges nøje for tegn på toksicitet. TRUQAP bør ikke anvendes til patienter med svært nedsat leverfunktion, da sikkerhed og farmakokinetik ikke er blevet undersøgt hos disse patienter (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

TRUQAPs sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0-18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

TRUQAP er til oral anvendelse. Tabletterne kan tages sammen med eller uden mad (se pkt. 5.2). De skal sluges hele med vand og må ikke tygges, knuses, opløses eller deles. Tabletten må ikke indtages, hvis den er knækket, revnet eller på anden måde ikke intakt, da dette ikke er blevet undersøgt i kliniske studier.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Hyperglykæmi

TRUQAPs sikkerhed og virkning hos patienter med allerede eksisterende type 1-diabetes eller type 2-diabetes, som kræver insulin og/eller hos patienter med $\text{HbA}_{1\text{C}} > 63,9$ mmol/mol (8,0 %) er ikke blevet undersøgt, da disse patienter blev udelukket fra det kliniske fase III-studie. Dette studie omfattede 21 (5,9 %) patienter i TRUQAP plus fulvestrant-armen med $\text{HbA}_{1\text{C}} \geq 6,5$ %.

Hyperglykæmi blev rapporteret oftere hos patienter med en *baseline* $\text{HbA}_{1\text{C}} \geq 6,5$ % (28,6 % af patienterne) end hos patienter med en *baseline* $\text{HbA}_{1\text{C}} < 6,5$ % (15,4 %). Svær hyperglykæmi, der er associeret med diabetisk ketoacidose (DKA) og med dødelige tilfælde, forekom hos patienter, som blev behandlet med TRUQAP (se pkt. 4.8). DKA kan opstå når som helst under TRUQAP-behandling. I nogle rapporterede tilfælde udviklede DKA sig på mindre end 10 dage. Patienter med diabetes mellitus i anamnesen kan have behov for intensiveret antidiabetisk behandling og skal overvåges nøje.

Konsultation med en diabeteslæge eller en sundhedsperson med erfaring i behandling af hyperglykæmi anbefales til patienter med diabetes.

Inden behandling med TRUQAP initieres, skal patienterne informeres om at TRUQAP potentielt kan forårsage hyperglykæmi (se pkt. 4.8) og instrueres i straks at kontakte deres sundhedsperson, hvis de oplever symptomer på hyperglykæmi (f.eks. ekstrem tørst, vandladning oftere end normalt eller større mængder urin end sædvanligt eller øget appetit med vægttab). I en situation med yderligere co-morbiditet og behandlinger (f.eks. dehydrering, fejlnæring, samtidig kemoterapi/steroider, sepsis) kan risikoen for at hyperglykæmi udvikler sig til diabetisk ketoacidose være højere. DKA bør overvejes som en af differentialdiagnoserne i tilfælde af yderligere uspecifikke symptomer såsom kvalme, opkastning, abdominalsmerter, åndedrætsbesvær, frugtligtende ånde, forvirring, usædvanlig træthed eller søvnighed. Hos patienter, hvor der er mistanke om DKA, skal TRUQAP-behandlingen omgående afbrydes. Hvis DKA bekræftes, skal TRUQAP seponeres permanent.

Patienterne skal testes for fastebloodsukkerniveauer (FG) og HbA1C før initiering af behandling med TRUQAP og i overensstemmelse med de intervaller, som er angivet i tabel 7. Baseret på sværhedsgraden af hyperglykæmi kan TRUQAP-dosering afbrydes, reduceres eller seponeres permanent (se pkt. 4.2, tabel 3).

Hyppigere bloodsukkermonitorering anbefales hos patienter, der udvikler hyperglykæmi under behandlingen, patienter med *baseline* risikofaktorer for DKA (herunder, men ikke udelukkende diabetes mellitus, præ-diabetes, patienter, der regelmæssigt får orale steroider) og hos patienter, der udvikler risikofaktorer for DKA under behandlingen (f.eks. infektion, sepsis, forhøjet HbA1c) (se tabel 7). Ud over FG anbefales monitorering af ketoner (helst i blod) og andre metaboliske parametre (som angivet), når en patient oplever hyperglykæmi.

Ud over den anbefalede behandling af hyperglykæmi beskrevet i pkt. 4.2, tabel 3, anbefales rådgivning om livsstilsændringer til patienter med *baseline* risikofaktorer og patienter, der udvikler hyperglykæmi under behandling med TRUQAP.

Tabel 7 Plan for monitorering af fastebloodsukker og HbA1c-niveauer hos patienter behandlet med TRUQAP

	Anbefalet plan for monitorering af fastebloodsukker- og HbA1c-niveauer hos alle patienter behandlet med TRUQAP	Anbefalet plan for monitorering af fastebloodsukker- og HbA1c-niveauer hos diabetespatienter, som bliver behandlet med TRUQAP1
Ved screening inden initiering af behandling med TRUQAP	Test for fastebloodsukker (FG)-niveauer, HbA1c og optimering af patientens bloodsukkerniveau (se tabel 3).	
Efter initiering af behandling med TRUQAP	Monitorering af fastebloodsukker i uge 1, 2, 4, 6 og 8 efter behandlingsstart og månedligt derefter. Det anbefales at teste FG før dosis på dag 3 eller 4 i doseringsugen. HbA1c skal monitoreres hver 3. måned.	
	Monitorering/selvmonitorering af fastebloodsukker regelmæssigt, hyppigere i de første 4 uger og særligt i de første 2 uger med behandling i overensstemmelse med anvisningerne fra en sundhedsperson*.	Monitorering/selvmonitorering af fastebloodsukker dagligt i de første 2 uger med behandling. Derefter fortsat monitorering af fastebloodsukker så hyppigt som nødvendigt for at kunne håndtere hyperglykæmi i overensstemmelse

		med anvisningerne fra en sundhedsperson*. Yderligere HbA1c-test anbefales i uge 4 ved diabetes, præ-diabetes eller hyperglykæmi ved <i>baseline</i>.
Hvis der udvikles hyperglykæmi efter initiering af behandling med TRUQAP	Monitorering af fastebloodsukker som klinisk indiceret (mindst to gange ugentligt, dvs. på dage med og uden capivasertib-behandling) indtil FG falder til <i>baseline</i>-niveauerne. Konsultation med en sundhedsperson med ekspertise i behandling af hyperglykæmi skal overvejes. Baseret på sværhedsgraden af hyperglykæmi kan TRUQAP-doseringen afbrydes, reduceres eller permanent seponeres (se pkt. 4.2, tabel 3). Under behandlingen med antidiabetika skal FG monitoreres mindst én gang ugentligt i 2 måneder, efterfulgt af én gang hver 2. uge eller som klinisk indiceret².	
* Al overvågning af blodsukker skal udføres efter lægens vurdering som klinisk indiceret. ¹ Hyppigere FG-tests er nødvendige hos patienter med diabetes mellitus i anamnesen, hos patienter uden tidligere diabetes mellitus i anamnesen og som har FG på >ULN 8,9 mmol/l (160 mg/dl) under behandling, hos patienter med samtidig brug af kortikosteroider eller hos patienter med interkurrente infektioner eller andre tilstande, som kan nødvendiggøre intensiveret behandling af glykæmi for at forebygge forværring af nedsat glukosemetabolisme og potentielle komplikationer, navnlig diabetisk ketoacidose. ² Det anbefales at teste FG før dosis på dag 3 eller 4 i doseringsugen.		

Diarré

Diarré er blevet rapporteret hos størstedelen af patienterne behandlet med TRUQAP (se pkt. 4.8). Kliniske konsekvenser af diarré kan omfatte dehydrering, hypokaliæmi og akut nyreskade, som alle, sammen med kardielle arytmier (med hypokaliæmi som risikofaktor), er blevet rapporteret under behandling med TRUQAP. Baseret på sværhedsgraden af diarré kan TRUQAP-doseringen afbrydes, nedsættes eller seponeres permanent (se pkt. 4.2, tabel 4). Rådgiv patienterne til at starte behandling mod diarré ved det første tegn på diarré, og øge orale væsker, hvis der opstår diarrésymptomer, mens de tager TRUQAP. Det er påkrævet at vedligeholde normovolæmi og elektrolytbalance hos patienter med diarré for at undgå komplikationer relateret til hypovolæmi og lave elektrolytniveauer.

Udslæt og andre hudreaktioner på lægemidlet

Hudreaktioner på lægemidlet, herunder erythema multiforme og generaliseret eksfoliativ dermatitis, blev rapporteret hos patienter, der fik TRUQAP (se pkt. 4.8). Patienterne bør overvåges for tegn og symptomer på udslæt eller dermatitis, og baseret på sværhedsgraden af hudreaktionerne kan doseringen afbrydes, nedsættes eller seponeres permanent (pkt. 4.2, tabel 5). Der anbefales tidlig konsultation med en dermatolog for at sikre større diagnostisk nøjagtighed og passende behandling.

Patienter udelukket fra studiet

Dette lægemiddels virkning og sikkerhed er ikke blevet undersøgt hos patienter med symptomatisk visceral sygdom. Patienter med en med klinisk signifikant hjertesygdom i anamnesen, herunder QTcF > 470 msek., eventuelle faktorer, der øgede risikoen for QTc-forlængelse eller risiko for arytmiske hændelser eller risiko for hjertefunktionsnedsættelse, eller patienter med allerede eksisterende type 1-diabetes og type 2-diabetes med behov for insulin, og patienter med HbA1C > 63,9 mmol/mol (8,0 %), blev udelukket fra CAPItello-291. Dette bør tages i betragtning, hvis TRUQAP ordineres til disse patienter.

Andre lægemidler

Samtidig administration af stærke eller moderate CYP3A4-hæmmere og TRUQAP kan føre til øget eksponering for capivasertib og dermed en højere risiko for toksicitet. Se pkt. 4.2 vedrørende dosisændring af TRUQAP ved samtidig administration med CYP3A4-hæmmere.

Samtidig administration af stærke og moderate CYP3A4-induktorer kan derimod føre til nedsat eksponering for capivasertib. Samtidig administration af stærke og moderate CYP3A4-induktorer og TRUQAP bør undgås.

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentligste natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Capivasertib metaboliseres primært af CYP3A4- og UGT2B7-enzymmer. *In vivo* er capivasertib en svag, tidsafhængig hæmmer af CYP3A.

Lægemidler, der kan øge capivasertibs plasmakoncentration

Stærke CYP3A4-hæmmere

Samtidig administration af TRUQAP og stærke CYP3A4-hæmmere øger capivasertib-koncentrationen, hvilket kan øge risikoen for TRUQAP-toksicitet. Samtidig administration med stærke CYP3A4-hæmmere skal undgås (f.eks. boceprevir, ceritinib, clarithromycin, cobicistat, conivaptan, ensitrelvir, idelalisib, indinavir, itraconazol, josamycin, ketoconazol, lonafarnib, mibefradil, mifepriston, nefazodon, nelfinavir, posaconazol, ribociclib, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telithromycin, troleandomycin, tucatinib, voriconazol, grapefrugt eller grapefrugtjuice). Hvis samtidig administration ikke kan undgås, skal dosis af TRUQAP reduceres (se pkt. 4.2). Samtidig administration af flere 200 mg doser af den stærke CYP3A4-hæmmer itraconazol øgede capivasertibs totale eksponering (AUC_{inf}) og maksimale koncentration (C_{max}) med henholdsvis 95 % og 70 % i forhold til capivasertib givet alene.

Moderate CYP3A4-hæmmere

Samtidig administration af TRUQAP og moderate CYP3A4-hæmmere øger capivasertib-koncentrationen, hvilket kan øge risikoen for TRUQAP-toksicitet. TRUQAP-dosis skal reduceres, når det administreres sammen med en moderat CYP3A4-hæmmer (f.eks. aprepitant, ciprofloxacin, ciclosporin, diltiazem, erythromycin, fluconazol, fluvoxamin, tofisopam, verapamil) (se pkt. 4.2).

Lægemidler, der kan nedsætte capivasertibs plasmakoncentration

Stærke CYP3A4-induktorer

Samtidig administration af TRUQAP og stærke CYP3A4-induktorer (f.eks. carbamazepin, phenytoin, rifampicin, perikon) bør undgås. Samtidig administration af capivasertib og den stærke CYP3A4-induktor enzalutamid reducerede capivasertibs AUC med ca. 40 % til 50 %.

Moderate CYP3A4-induktorer

Samtidig administration af capivasertib med moderat CYP3A4-induktor har potentiale til at reducere capivasertibs koncentration. Dette kan nedsætte virkningen af TRUQAP. Samtidig administration med moderate CYP3A4-induktorer bør undgås (f.eks. bosentan, cenobamat, dabrafenib, elagolix, etravirin, lersivirin, lesinurad, lopinavir, lorlatinib, metamizol, mitapivat, modafinil, nafcillin, pexidartinib, phenobarbital, rifabutin, semagacestat, sotorasib, talviralin, telotristatethyl, thioridazin).

Lægemidler, hvis plasmakoncentrationer kan ændres af capivasertib

CYP3A-substrater

Koncentrationen af lægemidler, der primært elimineres via CYP3A-metabolisme, kan stige, når de administreres sammen med TRUQAP, hvilket derefter kan føre til øget toksicitet, afhængigt af deres terapeutiske vindue. Capivasertib øgede midazolams AUC med 15 % til 77 % og er derfor en svag CYP3A-hæmmer (se pkt. 5.2). Dosisjustering kan være nødvendig for lægemidler, der primært elimineres via CYP3A-metabolisme og har et snævert terapeutisk vindue (f.eks. carbamazepin, ciclosporin, fentanyl, pimoziid, simvastatin, tacrolimus). Produktresuméet for de andre lægemidler bør konsulteres for anbefalinger vedrørende samtidig administration med svage CYP3A4-hæmmere.

CYP2D6-substrater med et snævert terapeutisk indeks

In vitro-vurderinger indikerede, at capivasertib har potentiale til at hæmme CYP2D6-enzymernes aktiviteter. Capivasertib skal anvendes med forsigtighed i kombination med sensitive substrater af CYP2D6-enzymen, der udviser et snævert terapeutisk indeks, da capivasertib kan øge den systemiske eksponering for disse substrater.

CYP2B6-substrater med et snævert terapeutisk indeks

In vitro-vurderinger indikerede, at capivasertib har potentiale til at inducere CYP2B6-enzymernes aktiviteter. Capivasertib skal anvendes med forsigtighed i kombination med sensitive substrater af CYP2B6-enzymen, der udviser et snævert terapeutisk indeks (f.eks. bupropion), da capivasertib kan nedsætte den systemiske eksponering for disse substrater.

UGT1A1-substrater med et snævert terapeutisk indeks

In vitro-vurderinger indikerede, at capivasertib har potentiale til at hæmme UGT1A1-enzymernes aktiviteter. Capivasertib skal anvendes med forsigtighed i kombination med sensitive substrater af UGT1A1-enzymen, der udviser et snævert terapeutisk indeks (f.eks. irinotecan), da capivasertib kan øge den systemiske eksponering for disse substrater.

Interaktioner med levertransportører (BCRP, OATP1B1, OATP1B3)

Eksponeringen for lægemidler, der er følsomme over for hæmning af BCRP, OATP1B1 og/eller OATP1B3, hvis de metaboliseres af CYP3A4, kan øges ved samtidig administration med TRUQAP. Dette kan føre til øget toksicitet. Afhængigt af deres terapeutiske vindue kan dosisjustering være nødvendig for lægemidler, der er følsomme over for hæmning af BCRP, OATP1B1 og/eller OATP1B3, hvis de metaboliseres af CYP3A4 (f.eks. simvastatin). Produktresuméet for de andre lægemidler bør konsulteres for anbefalinger vedrørende samtidig administration med CYP3A4-, BCRP-, OATP1B1- og OATP1B3-hæmmere.

Interaktioner med nyretransportører (MATE1, MATE2K, OCT2)

Eksponeringen for lægemidler, der er følsomme over for hæmning af MATE1, MATE2K og/eller OCT2, kan øges ved samtidig administration med TRUQAP. Dette kan føre til øget toksicitet. Afhængigt af deres terapeutiske vindue kan dosisjustering være nødvendig for lægemidler, der er følsomme over for hæmning af MATE1, MATE2K og OCT2 (f.eks. dofetilid, procainamid). Produktresuméet for de andre lægemidler bør konsulteres for anbefalinger vedrørende samtidig administration med MATE1-, MATE2K- og/eller OCT2-hæmmere. Der kan observeres forbigående stigninger i serumkreatinin under behandling med TRUQAP på grund af capivasertibs hæmning af OCT2, MATE1 og MATE2K.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertile kvinder/kontraception hos mænd og kvinder

Fertile kvinder bør rådes til at undgå at blive gravide, mens de får TRUQAP. Der bør udføres graviditetstest, som verificeres negativ, på fertile kvinder før initiering af behandling. Gentestning bør overvejes under hele behandlingen.

Patienterne bør rådes til at anvende sikker kontraception under brugen af TRUQAP og i de følgende tidsrum efter afsluttet behandling med TRUQAP: mindst 4 uger for kvinder og 16 uger for mænd.

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af TRUQAP til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). TRUQAP bør derfor ikke anvendes under graviditeten og til fertile kvinder, som ikke anvender sikker kontraception.

Amning

Det er ukendt, om capivasertib eller dets metabolitter udskilles i human mælk. Eksponering for capivasertib blev bekræftet hos diende rotteunger, hvilket kan indikere udskillelse af capivasertib i mælk. En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes (se pkt. 5.3). Amning skal ophøre under behandling med TRUQAP.

Fertilitet

Der er ingen kliniske data om fertilitet. I dyreforsøg blev der ikke observeret nogen negativ effekt på hundyrns reproduktionsorganer, men effekten på hunrotters fertilitet blev ikke undersøgt. Capivasertib har resulteret i testikeltoksicitet og kan forringe fertiliteten hos handyr med reproduktionspotentialer (se pkt. 5.3).

Der henvises til pkt. 4.6 i produktresuméet for fulvestrant.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

TRUQAP kan i mindre grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner, da der er rapporteret tilfælde af fatigue, svimmelhed og synkope under behandling med capivasertib (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Sammendraget af sikkerhedsprofilen for TRUQAP er baseret på data fra 355 patienter, som fik TRUQAP plus fulvestrant i fase III (CAPItello-291)-studiet. Medianvarigheden af eksponering for capivasertib i CAPItello-291 var 5,42 måneder, hvor 27 % af patienterne blev eksponeret ≥ 12 måneder.

De mest almindelige bivirkninger var diarré (72,4 %), udslæt (40,3 %), kvalme (34,6 %), træthed (32,1 %), opkastning (20,6 %), stomatitis (17,2 %), hyperglykæmi (16,9 %), hovedpine (16,9 %) og nedsat appetit (16,6 %).

De mest almindelige bivirkninger af grad 3 eller 4 var udslæt (12,4 %), diarré (9,3 %), hyperglykæmi (2,3 %), hypokaliæmi (2,3 %), anæmi (2,0 %) og stomatitis (2,0 %).

Der blev set alvorlige bivirkninger hos 6,8 % af patienterne, der fik TRUQAP plus fulvestrant. De mest almindelige alvorlige bivirkninger rapporteret hos patienter, der fik TRUQAP plus fulvestrant, omfattede udslæt (2,3 %), diarré (1,7 %) og opkastning (1,1 %).

Der blev rapporteret dosisreduktioner på grund af bivirkninger hos 17,7 % af patienterne. De mest almindelige bivirkninger, der førte til dosisreduktion af TRUQAP, var diarré (7,9 %) og udslæt (4,5 %).

Der forekom seponering af behandlingen på grund af bivirkninger hos 9,6 % af patienterne. De mest almindelige bivirkninger, der førte til seponering af behandlingen, var udslæt (4,5 %), diarré (2 %) og opkastning (2 %).

Liste over bivirkninger i tabelform

Tabel 8 viser bivirkningerne baseret på puljede data fra patienter behandlet med TRUQAP plus fulvestrant i kliniske studier ved den anbefalede dosis.

Bivirkninger er arrangeret efter MedDRA systemorganklasse (SOC). Inden for hver SOC er foretrukne termer arrangeret efter faldende frekvens og derefter efter faldende alvorlighed. Bivirkningernes hyppighedsforekomst er defineret som: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$); meget sjælden ($< 1/10\ 000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 8 Bivirkninger observeret hos patienter behandlet med TRUQAP

MedDRA SOC	MedDRA-term	Alle Grader (%)
Infektioner og parasitære sygdomme	Urinvejsinfektion ¹	Meget almindelig
Blod og lymfesystem	Anæmi	Meget almindelig
Immunsystemet	Hypersensitivitet ²	Almindelig
Metabolisme og ernæring	Hyperglykæmi ²	Meget almindelig
	Nedsat appetit	Meget almindelig
	Hypokaliæmi	Almindelig
	Diabetisk ketoacidose ³	Ikke almindelig
Nervesystemet	Hovedpine	Meget almindelig
	Dysgeusi	Almindelig
	Svimmelhed	Almindelig
	Synkope	Almindelig
Nyrer og urinveje	Akut nyreskade	Almindelig
Mave-tarm-kanalen	Mundtørhed	Almindelig
	Abdominalsmærter	Almindelig
	Diarré ²	Meget almindelig
	Kvalme	Meget almindelig
	Opkastning	Meget almindelig
	Stomatitis ⁴	Meget almindelig
	Dyspepsi	Almindelig
Hud og subkutane væv	Udslæt ⁵	Meget almindelig
	Pruritus	Meget almindelig

MedDRA SOC	MedDRA-term	Alle Grader (%)
	Tør hud	Almindelig
	Erythema multiforme	Almindelig
	Medikamentelt udslæt	Ikke almindelig
	Dermatitis	Ikke almindelig
	Generaliseret eksfoliativ dermatitis	Ikke almindelig
	Toksisk hududslæt	Ikke almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Fatigue ⁶	Meget almindelig
	Slimhinde-inflammation	Almindelig
	Pyreksi	Almindelig
Undersøgelser	Forhøjet kreatinin i blodet	Almindelig
	Forhøjet glykosyleret hæmoglobin	Almindelig

¹ Urinvejsinfektion omfatter urinvejsinfektion og cystitis.

² Omfatter andre relaterede termer.

³ Diabetisk ketoacidose, omfatter ketoacidose.

⁴ Stomatitis omfatter stomatitis, aftøs ulcus og mundulceration.

⁵ Udslæt omfatter erytem, udslæt, erythematøst udslæt, makuløst udslæt, makulopapuløst udslæt, papuløst udslæt og kløende udslæt.

⁶ Fatigue omfatter fatigue og asteni.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Hyperglykæmi

Hyperglykæmi af enhver grad forekom hos 60 (16,9 %) patienter, og grad 3 eller 4 forekom hos 8 (2,3 %) patienter, der fik TRUQAP. Mediantiden til første forekomst af hyperglykæmi var 15 dage (interval: 1 til 367). I studiet var dosisreduktion påkrævet hos 2 (0,60 %) patienter, og 1 (0,30 %) patient seponerede behandlingen på grund af hyperglykæmi. Hos de 60 patienter med hyperglykæmi blev 28 (46,7 %) patienter behandlet med antidiabetika (inklusive insulin hos 16,7 %). Se pkt. 4.4.

Diarré

Diarré forekom hos 257 (72,4 %) patienter, der fik TRUQAP. Diarré af grad 3 og/eller 4 forekom hos 33 (9,3 %) patienter. Mediantiden til første forekomst var 8 dage (interval 1 til 519). Dosisreduktion var påkrævet hos 28 (7,9 %) patienter, og 7 (2,0 %) patienter seponerede TRUQAP på grund af diarré. Hos de 257 patienter med diarré var lægemidler mod diarré påkrævet hos 59 % (151/257) af patienterne for at håndtere diarrésymptomerne.

Udslæt

Udslæt (inklusive erytem, udslæt, erythematøst udslæt, makuløst udslæt, makulopapuløst udslæt, papuløst udslæt og kløende udslæt) blev rapporteret hos 143 (40,3 %) patienter. Mediantiden til første

forekomst af udslæt var 12 dage (interval 1-226). Grad 3 og/eller 4 forekom hos 44 (12,4 %) af patienterne, som fik capivasertib. Erythema multiforme forekom hos 6 (1,7 %) patienter, og den højeste grad var grad 3 hos 3 (0,8 %) af patienterne. Generaliseret eksfoliativ dermatitis forekom hos 2 (0,6 %) patienter; disse hændelser var af grad 3 i sværhed. Dosisreduktion var påkrævet hos 16 (4,5 %) patienter og 16 (4,5 %) patienter seponerede TRUQAP på grund af udslæt.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er på nuværende tidspunkt ingen specifik behandling i tilfælde af en overdosis med TRUQAP. En dosis, der er højere end den indicerede dosis af capivasertib, kan øge risikoen for bivirkninger ved capivasertib, herunder diarré. Læger bør følge de generelle understøttende foranstaltninger, og patienterne bør behandles symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, andre antineoplastiske stoffer, ATC-kode: L01EX27

Virkningsmekanisme

Capivasertib er en potent, selektiv hæmmer af kinaseaktiviteten af alle 3 isoformer af serin/threoninkinase AKT (AKT1, AKT2 og AKT3). AKT er pivotal i phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)-signaleringskaskaden, der regulerer flere cellulære processer, herunder cellulær overlevelse, proliferation, celleyklus, metabolisme, gentranskription og cellemigration. AKT-aktivering i tumorer er et resultat af forudgående aktivering fra andre signalveje, mutationer af *AKT1*, tab af fosfatase og tensin homolog (PTEN)-funktion og mutationer i den katalytiske underenhed af PI3K (*PIK3CA*).

Capivasertib reducerer væksten af cellelinjer afledt af solide tumorer og hæmatologisk sygdom, herunder brystcancer-cellelinjer med og uden *PIK3CA*- eller *AKT1*-mutationer eller PTEN-forandringer.

Behandling med capivasertib og fulvestrant viste antitumorrespons i en række ER+ humane brystcancer-PDX-modeller, der er repræsentative for forskellige undergrupper af brystcancer. Dette inkluderede modeller med og uden påviselige mutationer eller ændringer i *PIK3CA*, *PTEN* eller *AKT1*.

Hjerteelektrofysiologi

Baseret på en eksponeringsrespons-analyse af data fra 180 patienter med fremskredne solide maligniteter, som fik capivasertibdoser fra 80 til 800 mg, var den forudsagte QTcF-forlængelse 3,87 ms ved den gennemsnitlige steady state C_{max} efter 400 mg to gange dagligt.

Klinisk virkning

CAPitello-291 var et randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret studie, som inkluderede 708 patienter, designet til at undersøge virkningen og sikkerheden af TRUQAP i kombination med fulvestrant hos voksne kvinder, præ- eller postmenopausale, og voksne mænd med lokalt fremskreden (inoperabel) eller metastatisk ER-positiv og HER2-negativ (defineret som IHC 0 eller 1+ eller IHC 2+/ISH-) brystcancer, hvoraf 289 patienter havde tumorer med én eller flere *PIK3CA/AKT1/PTEN*-forandringer efter recidiv eller progression på eller efter aromatasehæmmer (AI)-baseret behandling.

Patienterne blev ekskluderet, hvis de havde mere end 2 linjer med endokrin behandling for lokalt fremskreden (inoperabel) eller metastatisk sygdom, mere end 1 linje kemoterapi for lokalt fremskreden (inoperabel) eller metastatisk sygdom, tidligere behandling med AKT, PI3K, mTOR-hæmmere, fulvestrant og/eller andre SERD'er, klinisk signifikante abnormiteter i glukosemetabolismen (defineret som patienter med diabetes mellitus type 1 eller type 2, der kræver insulinbehandling og/eller HbA1c > 63,9 mmol/mol (8,0 %)), klinisk signifikant hjertesygdom og symptomatisk visceral sygdom i anamnesen, eller enhver sygdomsbyrde, der forhindrede patienten i at få endokrin behandling.

Patienterne blev randomiseret 1:1 til at modtage enten 400 mg TRUQAP (N=355) eller placebo (N=353) givet to gange dagligt i 4 dage efterfulgt af 3 behandlingsfrie dage hver uge i en 28-dages behandlingscyklus. Fulvestrant 500 mg blev administreret i cyklus 1 på dag 1 og 15 og derefter på dag 1 i en 28-dages cyklus. Præ- eller perimenopausale kvinder blev behandlet med en LHRH-agonist. Randomisering blev stratificeret efter tilstedeværelse af levermetastaser, forudgående behandling med CDK4/6-hæmmere og geografisk region. Behandlingen blev administreret indtil sygdomsprogression, død, tilbagesøgning af samtykke eller uacceptabel toksicitet. En tumorprøve blev taget før randomisering for at bestemme *PIK3CA/AKT1/PTEN*-forandringer retrospektivt ved central testning.

Demografiske og *baseline*-karakteristika var velafbalancerede mellem armene. For de 708 patienter var medianalderen 58 år (interval 26 til 90, og 30,7 % var over 65 år); kvinde (99 %); hvid (57,5 %), asiatisk (26,7 %), sort (1,1 %); ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) præstationsstatus 0 (65,7 %), 1 (34,2 %), 21,8 % var præ- eller perimenopausale. Alle patienter havde tidligere modtaget endokrin-baseret behandling (100 % AI-baseret behandling, og 44,1 % modtog tamoxifen). Tidligere behandling med CDK4/6-hæmmer blev rapporteret hos 70,1 % af patienterne. Kemoterapi for lokalt fremskreden (inoperabel) eller metastatisk sygdom blev rapporteret hos 18,2 % af patienterne. Patientdemografi i undergruppen med *PIK3CA/AKT1/PTEN*-forandringer var generelt repræsentativ for den samlede studiepopulation.

De primære endepunkter var investigatorvurderet progressionsfri overlevelse (PFS) ifølge RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) v1.1 i den samlede population og i undergruppen med *PIK3CA/AKT1/PTEN*-forandringer.

På skæringsdatoen for data (DCO) den 15. august 2022 viste studiet statistisk signifikant forbedring i PFS for patienter, der fik TRUQAP plus fulvestrant, sammenlignet med patienter der fik placebo plus fulvestrant, i både den samlede population og i undergruppen med *PIK3CA/AKT1/PTEN*-forandringer (se tabel 9). En eksplorativ analyse af PFS hos de 313 (44 %) patienter, hvis tumorer ikke havde *PIK3CA/AKT1/PTEN*-forandringer, viste en HR på 0,79 (95 % CI: 0,61; 1,02), hvilket indikerer, at forskellen i den samlede population primært tilskrives resultaterne set i populationen af patienter, hvis tumorer har *PIK3CA/AKT1/PTEN*-forandringer. PFS-resultater ved investigatorvurdering blev understøttet af konsistente resultater fra en blindet vurdering af en uafhængig central review komite (BICR). Den investigatorvurderede ORR hos patienter, der fik TRUQAP plus fulvestrant og placebo plus fulvestrant, var henholdsvis 22,9 % og 12,2 % i den samlede population og henholdsvis 28,8 % og 9,7 % i undergruppen med forandringer.

En præspecificeret interimanalyse af OS (DCO 15. april 2024; 59 % af patienterne var døde) viste en HR på 0,88 (95 % CI: 0,65, 1,19) i undergruppen med *PIK3CA/AKT1/PTEN*-forandringer.

Effektresultater er vist i tabel 9 og figur 1.

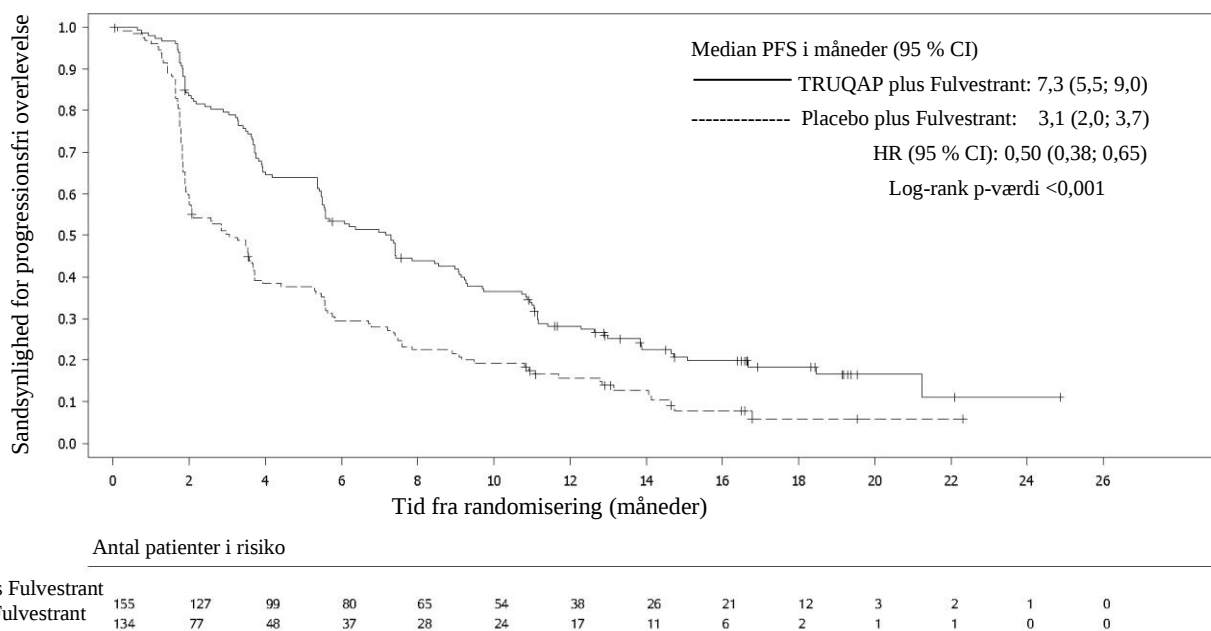
Tabel 9 Progressionsfri overlevelse vurderet af investigator i undergruppen med *PIK3CA/AKT1/PTEN*-forandringer

	Undergruppe med <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i>-forandringer N = 289	
	TRUQAP plus fulvestrant N = 155	Placebo plus fulvestrant N = 134
Antal PFS hændelser – n (%)	121 (78,1)	115 (85,8)
Median PFS måneder (95% CI)	7,3 (5,5; 9,0)	3,1 (2,0; 3,7)
Hazard ratio (95% CI) ^a	0,50 (0,38; 0,65)	
P-værdi ^b	<0,001	

^a Stratificeret Cox proportional hazards-model. En hazard ratio < 1 favoriserer capivasertib + fulvestrant. For den samlede population: log-rank-test og Cox-model stratificeret efter tilstedeværelse af levermetastaser (ja vs. nej), tidligere brug af CDK4/6-hæmmere (ja vs. nej) og geografisk region (Region 1: USA, Canada, Vesteuropa, Australien og Israel, Region 2: Latinamerika, Østeuropa og Rusland vs. Region 3: Asien). For den ændrede population blev log-rank-testen og Cox-modellen stratificeret efter tilstedeværelse af levermetastaser (ja vs. nej) og tidligere brug af CDK4/6-hæmmere (ja vs. nej).

^b Stratificeret log-rank-test.

Figur 1 – Kaplan-Meier-Plot af progressionsfri overlevelse – CAPItello-291 (investigatorvurdering, undergruppe med *PIK3CA/AKT1/PTEN*-forandringer)



Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med TRUQAP i alle undergrupper af den pædiatriske population ved brystcancer (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Capivasertibs farmakokinetik er blevet karakteriseret hos raske forsøgspersoner og patienter med solide tumorer. Den systemiske eksponering (AUC og C_{max}) steg proportionalt over dosisområdet på 80 til 800 mg efter administration af en enkelt dosis hos patienterne. Efter administration af flere doser på 80 til 600 mg to gange dagligt steg AUC lidt mere end dosisproportionalt. Efter intermitterende

dosering af capivasertib 400 mg to gange dagligt, med 4 dages behandling og 3 behandlingsfrie dage, forventes capivasertibs steady state-koncentrationer med AUC på 8 069 hng/ml (37 %) og $C_{\max}$ på 1 371 ng/ml (30 %) at blive opnået på 3. og 4. doseringsdag i hver uge, startende fra uge 2. I løbet af dagene uden dosering er plasmakoncentrationerne lave (ca. 0,5 % til 15 % af steady state $C_{\max}$).

Absorption

Capivasertib absorberes hurtigt med maksimal koncentration ($C_{\max}$) observeret efter ca. 1-2 timer hos patienterne. Den gennemsnitlige absolutte biotilgængelighed er 29 %.

Indvirkning af mad

Når capivasertib blev administreret efter et måltid med højt fedtindhold og højt kalorieindhold (ca. 1000 kcal), var forholdet mellem mad og faste 1,32 og 1,23 for henholdsvis AUC og $C_{\max}$ sammenlignet med, når det blev givet efter faste natten over. Når capivasertib blev administreret efter et måltid med lavt fedtindhold og lavt kalorieindhold (ca. 400 kcal), var eksponeringen den samme som hvis givet efter faste, med et mad til faste-forhold på 1,14 og 1,21 for henholdsvis AUC og $C_{\max}$. Samtidig administration med mad resulterede ikke i klinisk relevante ændringer i eksponeringen.

Fordeling

Det gennemsnitlige distributionsvolumen var 2,6 l/kg efter intravenøs administration hos raske forsøgspersoner. Capivasertib er ikke i udstrakt grad bundet til plasmaprotein (procent ubundet 22 %), og plasma til blod-forholdet er 0,71.

Biotransformation

Capivasertib metaboliseres primært af CYP3A4- og UGT2B7-enzymmer. Hovedmetabolitten i humant plasma var et ether-glukuronid, der udgjorde 83 % af det samlede lægemiddelrelaterede materiale. En mindre oxidativ metabolit blev kvantificeret til 2 %, og capivasertib udgjorde 15 % af det samlede cirkulerende lægemiddelrelaterede materiale. Ingen aktive metabolitter er blevet identificeret.

Elimination

Den effektive halveringstid efter gentagen dosering hos patienter var 8,3 timer. Den gennemsnitlige totale plasmaclearance var 38 l/time efter en enkelt intravenøs administration til raske forsøgspersoner. Den gennemsnitlige totale orale plasmaclearance var 60 l/time efter en enkelt oral administration og faldt med 8 % efter gentagen dosering på 400 mg to gange dagligt.

Efter en enkelt oral dosis på 400 mg var den gennemsnitlige samlede genfinding af radioaktiv dosis 45 % fra urin og 50 % fra fæces. Renal clearance var 21 % af total clearance. Capivasertib elimineres primært ved metabolisme.

Særlige populationer

Indvirkning af race, alder, køn og vægt

Baseret på populationsfarmakokinetisk analyse viste AUC og $C_{\max}$, at race (inklusive hvide og japanske patienter), køn eller alder ikke signifikant påvirkede capivasertib-eksponeringen. Der var en statistisk signifikant korrelation mellem tilsyneladende oral clearance af capivasertib og legemsvægt. Sammenlignet med en patient med en legemsvægt på 66 kg forventes en patient på 47 kg at have 12 % højere AUC. Der er ikke grundlag for dosisændring baseret på legemsvægt, da den forventede effekt på capivasertib-eksponering var lille.

Nedsat nyrefunktion

Baseret på populationsfarmakokinetiske analyser var AUC og $C_{\max}$ 1 % højere hos patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 60 til 89 ml/min) sammenlignet med patienter med normal

nyrefunktion. AUC og $C_{\max}$ var 16 % højere hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30 til 59 ml/min) sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion. Der er ingen data vedrørende svært nedsat nyrefunktion eller nyresygdom i slutstadiet (kreatininclearance < 30 ml/min).

Nedsat leverfunktion

Baseret på populationsfarmakokinetiske analyser var AUC og $C_{\max}$ 5 % højere hos patienter med let nedsat leverfunktion (bilirubin $\leq$ ULN og AST > ULN, eller bilirubin > 1 ULN til $\leq$ 1,5 ULN) sammenlignet med patienter med normal leverfunktion (bilirubin $\leq$ ULN) og AST $\leq$ ULN). AUC var 17 %, og $C_{\max}$ var 13 % højere hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (bilirubin > 1,5 ULN til $\leq$ 3 ULN) sammenlignet med patienter med normal leverfunktion. Der er begrænsede data for patienter med moderat nedsat leverfunktion og ingen data for svært nedsat leverfunktion.

Lægemedelinteraktioner

Samtidig administration af en enkelt dosis capivasertib 400 mg efter gentagen dosering af det syrenedsættende middel rabeprazol 20 mg to gange dagligt i 3 dage hos raske forsøgspersoner resulterede ikke i klinisk relevante ændringer af capivasertib-eksponeringen.

In vitro-studier har vist, at capivasertib primært metaboliseres af CYP3A4- og UGT2B7-enzymmer. Resultater af kliniske lægemiddelinteraktions (DDI)-studier, der undersøger potentiel DDI baseret på CYP3A4-interaktioner (itraconazol og enzalutamid), er inkluderet i pkt. 4.5 ovenfor. Der er ikke udført kliniske DDI-studier, der undersøger potentielle DDI'er baseret på UGT2B7-interaktioner.

Capivasertib hæmmede CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 og UGT1A1 og inducerede CYP1A2-, CYP2B6- og CYP3A4-metaboliserende enzymer i *in vitro*-studier. Det hæmmede også BCRP-, OATP1B1-, OATP1B3-, OAT3-, OCT2-, MATE1- og MATE2K-lægemedeltransportører *in vitro*. Resultater af et klinisk DDI-studie, der undersøgte potentielle DDI'er baseret på CYP3A4-interaktioner (midazolam), er inkluderet i pkt. 4.5 ovenfor. Der er ikke blevet udført kliniske DDI-studier, der undersøger potentielle DDI'er baseret på CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C9-, CYP2D6-, UGT1A1-, BCRP-, OATP1B1-, OATP1B3-, OAT3-, OCT2-, MATE1- og MATE2K-interaktioner.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-klinisk toksicitet/toksicitet efter gentagne doser

De vigtigste målorganer eller systemer for toksicitet var insulinsignalering (forhøjede niveauer af glukose og insulin hos rotter og hunde), hankøns reproduktionsorganer (tubulær degeneration hos rotter og hunde) og det renale system hos rotter (polyuri, nedsat størrelse af tubulære epitelceller, nedsat nyrestørrelse og -vægt). Resultaterne efter 1 måneds dosering var stort set reversible inden for 1 måned efter ophør med doseringen. Fund forekom ved plasmakoncentrationer, der var lavere eller lignede dem hos mennesker (ca. 0,14 til 2 gange) ved den anbefalede dosis på 400 mg to gange dagligt (baseret på totalt AUC). Kardiovaskulære virkninger (QTc-intervalforlængelse, øget hjertekontraktilitet og nedsat blodtryk) blev set hos hunde ved plasmakoncentrationer på ca. 1,4 til 2,7 gange den forventede kliniske eksponering hos mennesker ved den anbefalede dosis på 400 mg to gange dagligt (baseret på ubundet $C_{\max}$).

Mutagenicitet og karcinogenicitet

Capivasertib viste intet mutagent eller genotoksisk potentiale *in vitro*. Ved oral dosering til rotter inducerede capivasertib mikronuclei i knoglemarven via en aneugen virkningsmekanisme.

Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier med capivasertib.

Reproduktionsstoksicitet

Embryoføtal/udviklingstoksicitet

I et embryoføtal rottestudie forårsagede capivasertib en stigning i postimplantationstab, en stigning i tidlige embryonale dødsfald sammen med reduceret livmoder- og fostervægt under drægtighed og mindre føtale viscerale variationer. Disse virkninger blev set ved et dosisniveau på 150 mg/kg/dag, som forårsagede maternal toksicitet, og hvor plasmakoncentrationerne var ca. 0,8 gange eksponeringen hos mennesker ved den anbefalede dosis på 400 mg to gange dagligt (baseret på totalt AUC). Når capivasertib blev administreret til drægtige rotter med 150 mg/kg/dag gennem hele drægtighedsperioden og gennem tidlig diegivning, skete der en reduktion i kuld og ungeres vægt.

Eksponering for capivasertib blev bekræftet hos diende unger, hvilket kan indikere potentialet for udskillelse af capivasertib i human mælk.

Fertilitet

Capivasertib resulterede i testikeltoksicitet og kan svække fertiliteten hos hanner med reproduktionspotentiale. Virkninger på hunnernes fertilitet er ikke blevet undersøgt hos dyr. Hos hunner har toksicitetsstudier efter gentagne doser rapporteret nogle vægtændringer af uterus hos rotter, som blev tilskrevet ændringer i østralcyklus. Histopatologiske undersøgelser udført i rotte- og hundestudier viste ingen behandlingsrelaterede virkninger på hunners reproduktionsorganer, som kan være tegn på en negativ effekt på hunners fertilitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletterne

Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E460i)
Calciumhydrogenphosphat
Croscarmellosenatrium (E468)
Magnesiumstearat (E470b)

Filmovertrek

Hyppromellose
Titandioxid (E171)
Macrogol 3350
Polydextrose
Copovidon
Triglycerider, middelkædelængde
Sort jernoxid (E172)
Rød jernoxid (E172)
Gul jernoxid (E172)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

4 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Aluminium/aluminium blisterpakning indeholdende 16 filmovertukne tabletter. Pakning med 64 tabletter (4 blisterkort).

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/24/1820/001 160 mg tabletter
EU/1/24/1820/002 200 mg tabletter

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FØRNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 17. juni 2024

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Sverige

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside. <https://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

TRUQAP 160 mg filmovertrukne tabletter
capivasertib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmoverttrukket tablet indeholder 160 mg capivasertib

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmoverttrukket tablet

64 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

Angiv startdag her:

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

truqap 160 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

TRUQAP 200 mg filmovertukne tabletter
capivasertib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmoverttrukket tablet indeholder 200 mg capivasertib

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmoverttrukket tablet

64 filmoverttrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

Angiv startdag her:

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

truqap 200 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

TRUQAP 160 mg tabletter
capivasertib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Dag 1
Dag 2
Dag 3
Dag 4

Sol/måne-symboler

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

TRUQAP 200 mg tabletter
capivasertib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Dag 1
Dag 2
Dag 3
Dag 4

Sol/måne-symboler

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

TRUQAP 160 mg filmoovertrukne tabletter TRUQAP 200 mg filmoovertrukne tabletter capiwasertib

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage TRUQAP
3. Sådan skal du tage TRUQAP
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad er TRUQAP

TRUQAP er et lægemiddel, der bruges til behandling af kræft. Det indeholder det aktive stof capivasertib. Capivasertib hører til en gruppe af lægemidler, der kaldes AKT-hæmmere.

Hvad bruges TRUQAP til

TRUQAP bruges i kombination med fulvestrant (et andet lægemiddel mod kræft) til behandling af voksne patienter, som har østrogenreceptor (ER)-positiv, HER2-negativ brystkræft, der er fremskreden eller som har spredt sig til at andre dele af kroppen med et eller flere unormale "PIK3CA"- , "AKT1"- eller "PTEN"-gener og hvis kræftsygdom ikke reagerer på andre lægemidler, der blokerer virkningen af hormoner (hormonbehandling). Kvinder, som ikke er kommet i overgangsalderen, vil også blive behandlet med et lægemiddel, der kaldes en luteiniserende homonfrigivende hormon (LHRH)-agonist. For mænd vil lægen beslutte, om du skal behandles med en LHRH-agonist.

Din læge vil tage prøver af din kræftsygdom for at se, om den har mindst ét unormalt "PIK3CA"- , "AKT1"- eller "PTEN"-gen for at sikre, at TRUQAP er det rigtige for dig.

Hvordan virker TRUQAP

TRUQAP virker ved at blokere virkningen af proteiner, der kaldes AKT-kinaser. Disse proteiner hjælper kræftceller med at vokse og dele sig. Når deres virkning blokeres, kan TRUQAP nedsætte væksten af kræftcellerne.

Hvis du har spørgsmål til, hvordan TRUQAP virker eller hvorfor dette lægemiddel er blevet ordineret til dig, skal du spørge lægen.

Andet lægemiddel, som TRUQAP gives sammen med

Når du tager dette lægemiddel, vil du også få et andet lægemiddel, der kaldes fulvestrant.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage TRUQAP

Tag ikke TRUQAP, hvis:

Du er allergisk over for capivasertib eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager TRUQAP, hvis:

- Du har eller nogensinde har haft diabetes eller forhøjet blodsukker (hyperglykæmi) eller tegn på forhøjet blodsukker, herunder, at du er meget tørstig, har tør mund, har brug for at lade vandet oftere end normalt, producerer større mængder urin end normalt, har øget appetit og samtidigt vægttab.
- Du har aktuelle infektioner.
- Du har diarré eller løs afføring.
- Du har udslæt eller andre hudlidelser.
- Du har nyreproblemer eller høje niveauer af kreatinin eller urinsyre i blodet (kan ses i blodprøver).
- Du har leverproblemer.

Bed din læge om at give dig indlægssedlen til fulvestrant, da denne indeholder vigtige oplysninger om lægemidlet.

Tal straks med lægen, hvis du oplever følgende bivirkninger under behandlingen med TRUQAP. Din læge er måske nødt til at behandle disse symptomer, midlertidigt sætte din behandling på pause, nedsætte din dosis eller permanent stoppe din behandling med TRUQAP:

Forhøjet blodsukkerniveau (hyperglykæmi)

- Lægen vil kontrollere dit blodsukkerniveau, inden du påbegynder behandling med TRUQAP, men også regelmæssigt under behandling med TRUQAP og hyppigere i de første 8 uger af behandlingen. Dit blodsukkerniveau skal kontrolleres på dag 3 eller 4 i doseringsugen, før du tager TRUQAP. På baggrund af resultaterne vil lægen tage eventuelt nødvendige beslutninger, såsom ordination af et lægemiddel, der nedsætter blodsukkerniveauet, og rådgivning fra en diabetesspecialist. Det er nødvendigt, at dit blodsukkerniveau og din medicinering kontrolleres oftere, hvis du har diabetes.
- Lægen vil fortælle dig præcis hvornår og hvor du skal have taget blodprøver. Behandlingen med TRUQAP vil kun blive påbegyndt, hvis prøverne viser, at du har de rette niveauer af blodsukker. Dette skyldes, at TRUQAP kan få dit blodsukker til at stige (hyperglykæmi), hvilket kan være alvorligt og forårsage komplikationer med dødelig udgang.
- Tegn på forhøjet blodsukker omfatter, at du er meget tørstig, har tør mund, har brug for at lade vandet oftere end normalt, producerer større mængder urin end normalt, har øget appetit og samtidigt vægttab. Yderligere symptomer såsom kvalme, opkastning, mavesmerter, åndedrætsbesvær, frugtluftende ånde, forvirring, usædvanlig træthed eller søvnighed kan være tegn på en akut komplikation af forhøjet blodsukker.

Ethvert tegn på diarré

- Lægen eller apotekspersonalet vil råde dig til at drikke mere væske eller tage et lægemiddel til behandling af diarré.

- Tegn på diarré er løs eller vandig afføring.

Udslæt og andre hudreaktioner på lægemidlet

- Tegn på udslæt og andre hudreaktioner på lægemidlet inkluderer udslæt, rødme af huden, blærer på læber, øjne eller mund, afskalning af huden, tør hud, betændelsestilstand i huden med udslæt, afstødning af hud og/eller skældannelse i hudoverfladen.

Børn og unge

TRUQAP frarådes til børn og unge under 18 år. TRUQAPs sikkerhed og virkning er ikke undersøgt i denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med TRUQAP

Fortæl lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Dette gælder også lægemidler, som ikke er købt på recept. Nogle lægemidler, der bruges til behandling af infektion, kan øge risikoen for bivirkninger ved TRUQAP, og din læge kan blive nødt til at nedsætte dosis af TRUQAP. Se eksempler nedenfor:

- Visse antibiotika (f.eks. clarithromycin, telithromycin).
- Visse midler mod svamp (f.eks. ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol).
- Visse antivirale midler (f.eks. boceprevir, nelfinavir, ritonavir, telaprevir).

Nogle lægemidler kan nedsætte TRUQAPs virkning, for eksempel carbamazepin, phenytoin, perikon (et naturlægemiddel) og rifampicin.

TRUQAP kan også øge risikoen for bivirkninger eller ændre virkningen af visse andre lægemidler, såsom bupropion, carbamazepin, ciclosporin, fentanyl, irinotecan, simvastatin. Lægen kan blive nødt til at justere dosis af disse lægemidler.

Lægemidlerne anført her er muligvis ikke de eneste, der kan reagere med TRUQAP. Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis du er i tvivl om du tager et lægemiddel på listen ovenfor.

Graviditet og frugtbarhed

Du må ikke tage TRUQAP, hvis du er gravid, eller hvis du planlægger at blive gravid. TRUQAP kan skade dit ufødte barn.

Hvis du er en kvinde, der kan blive gravid, vil lægen bede dig om at fremvise en negativ graviditetstest inden behandlingen påbegyndes og råde dig til at udføre en graviditetstest under behandlingen.

Prævention for mænd og kvinder

Hvis du er kvinde, skal du undgå at blive gravid, mens du tager TRUQAP. Tal med lægen om prævention, hvis der er risiko for, at du kan blive gravid. Hvis du kan blive gravid, skal du bruge effektiv prævention under behandlingen med TRUQAP og i 4 uger efter den sidste dosis. Hvis du bliver gravid under behandlingen, skal du straks fortælle det til lægen. Din læge kan rådgive dig om passende præventionsmetoder.

Hvis du er mand, skal du bruge kondom, når du har seksuelt samvær med en kvindelig partner, som er gravid eller kan blive gravid, mens du tager TRUQAP og i 16 uger efter den sidste dosis. Din kvindelige partner skal også bruge en passende præventionsmetode. Du skal fortælle det til lægen, hvis din kvindelige partner bliver gravid.

Amning

Hvis du ammer, skal du fortælle det til lægen, inden du tager TRUQAP. Af hensyn til dit barns sikkerhed må du ikke amme under behandlingen med TRUQAP.

Trafik- og arbejdssikkerhed

TRUQAP kan påvirke din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Hvis du føler dig træt, mens du tager TRUQAP, skal du være særligt forsigtig, når du fører motorkøretøj eller betjener værktøj eller maskiner.

TRUQAP indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage TRUQAP

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

- Den sædvanlige startdosis er 400 mg (to 200 mg tabletter), som tages to gange om dagen (i alt 4 tabletter hver dag) i fire dage efterfulgt af tre behandlingsfrie dage. Se tabel 1.
- Synk tabletterne hele med vand, og tag dem med 12 timers mellemrum (2 om morgenen og 2 om aftenen) på omtrent samme tidspunkt på dagen på doseringsdagene.
- Du må ikke tygge, knuse eller dele tabletterne, inden du synker dem. Du må ikke indtage en tablet, hvis den er knækket, revnet eller på anden vis beskadiget, da du i så fald måske ikke tager den fulde dosis.
- Du kan tage tabletterne med eller uden mad.

Tabel 1 TRUQAP doseringsplan

Dag	1	2	3	4	5*	6*	7*
Morgen	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg			
Aften	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg			

* Ingen dosering på dag 5, 6 og 7.

Notér startdatoen på din første dosis på æsken.

Mens du tager TRUQAP vil du også få et andet lægemiddel, der hedder fulvestrant. Lægen vil fastlægge dosis og plan for fulvestrant.

Hvis du kaster op, må du ikke tage en ekstra dosis. Tag den næste dosis TRUQAP på det sædvanlige tidspunkt.

Undgå grapefrugt og grapefrugtjuice, mens du tager TRUQAP, da det kan øge bivirkningerne ved TRUQAP.

Afhængigt af hvordan din krop reagerer på behandlingen med TRUQAP, kan det ske, at din læge justerer din dosis af TRUQAP. Det er meget vigtigt at følge lægens anvisninger. Hvis du får visse bivirkninger, kan lægen nedsætte din dosis, sætte din behandling på pause eller stoppe din behandling.

Antallet af tabletter, der skal tages, afhænger af den ordinerede dosis som nedenfor:

- 400 mg dosis: to 200 mg tabletter to gange dagligt
- 320 mg dosis: to 160 mg tabletter to gange dagligt
- 200 mg dosis: én 200 mg tablet to gange dagligt

Hvor længe skal du tage TRUQAP

Du skal tage TRUQAP lige så længe, som lægen siger, du skal gøre det.

Dette er en langvarig behandling, som muligvis vil vare i måneder eller år. Lægen vil overvåge din sygdom regelmæssigt for at kontrollere, at behandlingen har den forventede effekt. Hvis du har spørgsmål om, hvor længe du skal tage TRUQAP, skal du tale med lægen eller apotekspersonalet.

Hvis du har taget for meget TRUQAP

Hvis du tager for mange tabletter, eller hvis en anden person tager dit lægemiddel, skal du straks kontakte lægen eller hospitalet for at få hjælp. Vis dem TRUQAP-æsen og denne indlægsseddel. Det kan være nødvendigt med medicinsk behandling.

Hvis du har glemt at tage TRUQAP

Hvis du glemmer en dosis, kan du stadig nå at tage den inden for 4 timer efter det tidspunkt, hvor du normalt tager dosen.

Hvis der er gået mere end 4 timer siden det tidspunkt, hvor du normalt tager dosen, skal du springe den dosis over. Tag den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Se tabel 1 for doseringsplanen. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage TRUQAP

Du må ikke stoppe med at tage TRUQAP, medmindre lægen har sagt, at du skal gøre det. Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Du skal straks tale med lægen, hvis du oplever følgende bivirkninger under behandlingen med TRUQAP. Lægen kan blive nødt til at behandle disse symptomer, midlertidigt sætte din behandling på pause, nedsætte din dosis eller stoppe behandlingen med TRUQAP permanent.

Forhøjet blodsukkerniveau (hyperglykæmi)

- Ekstrem tørst og tør mund
- Behov for at lade vandet oftere end normalt
- Produktion af større mængder urin end normalt
- Øget appetit med samtidigt vægttab

Lægen eller apotekspersonalet vil kontrollere dit blodsukkerniveau, inden du påbegynder og under behandling med TRUQAP. De kontrollerer dit blodsukkerniveau oftere, hvis du har diabetes.

Diarré

- løs eller vandig afføring

Lægen eller apotekspersonalet vil råde dig til at drikke mere væske eller tage et lægemiddel til behandling af diarré.

Udslæt og andre hudreaktioner på lægemidlet

- Udslæt
- Rødme af huden
- Blærer på læber, øjne eller mund
- Afskalning af huden
- Tør hud
- Betændelsestilstand i huden med udslæt
- Afstødning af hud og/eller skældannelse i hudoverfladen

Fortæl det til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du bemærker nogen af følgende bivirkninger:

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- Infektion i urinblæren (urinvejsinfektion)
- Lavt niveau af hæmoglobin i blodet
- Manglende appetit
- Kvalme
- Opkastning
- Mundsår eller sår med betændt tandkød (stomatitis)
- Kløe (pruritus)
- Træthed
- Hovedpine

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Mærkelig smag i munden (dysgeusi)
- Mavebesvær, fordøjelsesbesvær (dyspepsi)
- Hududslæt
- Smerter, rødme og hævelse i slimhinder på forskellige steder på kroppen, f.eks. slimhinder på kønsdelene (slimhindeinflammation)
- Højt niveau af kreatinin i blodet (ses i blodprøver), som kan være tegn på nyreproblemer.
- Højt niveau af glykosyleret hæmoglobin (en markør for blodsukkerniveauet i de seneste 8 til 12 uger)
- Nedsat niveau af kalium i blodet
- Svimmelhed
- Besvimelse
- Mavesmerter
- Feber
- Nyreproblemer, herunder hurtigt tab af nyrefunktion (akut nyreskade)

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- Overfølsomhed
- Toksiske hududslæt (allergisk udslæt)
- Diabetisk ketoacidose (en alvorlig komplikation af højt blodsukkerniveau).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Tag ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og blisterpakningen efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker nogen skader på pakningen, eller hvis tabletten er knækket, revnet eller på anden vis ikke intakt.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

TRUQAP indeholder:

- Aktivt stof: capivasertib
 - En 160 mg TRUQAP filmoverttrukket tablet indeholder 160 mg capivasertib.
 - En 200 mg TRUQAP filmoverttrukket tablet indeholder 200 mg capivasertib.
- Øvrige indholdsstoffer:
 - Tabletterne: mikrokrySTALLinsk cellulose (E460i), calciumhydrogenphosphat, croscarmellosenatrium (E468) og magnesiumstearat (E470b) (se punkt 2 "TRUQAP indeholder natrium").
 - Filmovertæk: hypromellose, titandioxid (E171), macrogol 3350, polydextrose, copovidon, triglycerider; middelkædelængde, sort jernoxid (E172), rød jernoxid (E172), gul jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

TRUQAP 160 mg filmovertrukne tabletter

Runde, bikonvekse, beige filmovertrukne tabletter præget med "CAV" over "160" på den ene side og uden præg på modsatte side. Cirka diameter: 10 mm.

TRUQAP 200 mg filmovertrukne tabletter

Kapselformede, bikonvekse, beige filmovertrukne tabletter præget med "CAV 200" på den ene side og uden præg på modsatte side. Cirka størrelse: 14,5 mm (længde), 7,25 mm (bredde).

TRUQAP leveres i aluminiumblisterpakninger (med symbolet sol for morgen og måne for aften) indeholdende 16 filmovertrukne tabletter. Hver pakning indeholder 64 tabletter (4 blisterkort).

Indehaver af markedsføringstilladelsen

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

Fremstiller

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Sverige

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>