

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TRUQAP 160 mg Filmtabletten
TRUQAP 200 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

TRUQAP 160 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 160 mg Capivasertib.

TRUQAP 200 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 200 mg Capivasertib.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

TRUQAP 160 mg Filmtabletten

Runde, bikonvexe, beige Filmtabletten, auf der einen Seite mit der Prägung „CAV“ oberhalb von „160“ versehen und auf der anderen Seite glatt. Ungefäher Durchmesser: 10 mm.

TRUQAP 200 mg Filmtabletten

Kapselförmige, bikonvexe, beige Filmtabletten, auf der einen Seite mit der Prägung „CAV 200“ versehen und auf der anderen Seite glatt. Ungefähre Größe: 14,5 mm (Länge), 7,25 mm (Breite).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

TRUQAP in Kombination mit Fulvestrant ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Östrogenrezeptor(ER)-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom mit einer oder mehreren *PIK3CA/AKT1/PTEN*-Alterationen nach Rezidiv oder Progression der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie (siehe Abschnitt 5.1).

Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte TRUQAP plus Fulvestrant mit einem Luteinisierungshormon-Releasinghormon(LHRH)-Agonisten kombiniert werden.

Bei Männern sollte die Anwendung eines LHRH-Agonisten gemäß aktueller klinischer Standardpraxis in Betracht gezogen werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit TRUQAP sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der mit der Anwendung von onkologischen Arzneimitteln vertraut ist.

Patienten mit ER-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem Mammakarzinom sollten für die Behandlung mit TRUQAP basierend auf dem Vorhandensein einer oder mehrerer *PIK3CA/AKT1/PTEN*-Alterationen ausgewählt werden, die mittels eines CE-gekennzeichneten IVD mit dem entsprechenden Verwendungszweck nachgewiesen werden sollten. Wenn kein IVD mit CE-Kennzeichnung verfügbar ist, muss ein alternativer validierter Test verwendet werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von TRUQAP beträgt 400 mg (zwei 200-mg-Tabletten), die 4 Tage lang jeweils zweimal täglich im Abstand von ca. 12 Stunden (Tagesgesamtdosis von 800 mg) eingenommen werden. Danach folgt eine Einnahmepause von 3 Tagen. Siehe Tabelle 1.

Tabelle 1 Dosierungsschema von TRUQAP pro Woche

Tag	1	2	3	4	5*	6*	7*
morgens	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg			
abends	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg			

* Keine Einnahme an den Tagen 5, 6 und 7.

TRUQAP sollte zusammen mit Fulvestrant angewendet werden. Die empfohlene Dosis von Fulvestrant beträgt 500 mg an den Tagen 1, 15, und 29 und danach einmal monatlich. Für weitere Informationen wird auf die Fachinformation von Fulvestrant verwiesen.

Versäumte Dosis

Die versäumte Einnahme einer Dosis von TRUQAP kann innerhalb von 4 Stunden nach der gewohnten Einnahmezeit nachgeholt werden. Nach mehr als 4 Stunden sollte die Dosis ausgelassen werden. Die nächste Dosis von TRUQAP sollte dann wieder zur gewohnten Zeit eingenommen werden. Zwischen den Dosen sollten mindestens 8 Stunden liegen.

Erbrechen

Wenn ein Patient erbricht, sollte keine zusätzliche Dosis eingenommen werden. Die nächste Dosis von TRUQAP sollte zur gewohnten Zeit eingenommen werden.

Dauer der Behandlung

Die Behandlung mit Capivasertib sollte bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt werden.

Dosisanpassungen

Um Nebenwirkungen zu behandeln, kann die Behandlung mit TRUQAP unterbrochen werden. Dabei kann eine Dosisreduktion in Betracht gezogen werden. Dosisreduktionen von TRUQAP sollten vorgenommen werden, wie in Tabelle 2 aufgeführt. Die Capivasertib-Dosis kann bis zu zweimal reduziert werden. Empfehlungen zur Dosisreduktion bei ausgewählten Nebenwirkungen sind in den Tabellen 3–5 dargestellt.

Tabelle 2 Empfehlungen zur Dosisreduktion von TRUQAP bei Nebenwirkungen

TRUQAP	Dosierung und Schema	Anzahl und Stärke der Tabletten
Anfangsdosis	400 mg zweimal täglich 4 Tage lang, gefolgt von einer Einnahmepause von 3 Tagen	Zwei 200-mg-Tabletten zweimal täglich

Erste Dosisreduktion	320 mg zweimal täglich 4 Tage lang, gefolgt von einer Einnahmepause von 3 Tagen	Zwei 160-mg-Tabletten zweimal täglich
Zweite Dosisreduktion	200 mg zweimal täglich 4 Tage lang, gefolgt von einer Einnahmepause von 3 Tagen	Eine 200-mg-Tablette zweimal täglich

Hyperglykämie

Tabelle 3 Empfohlene Dosierungsmodifikation für TRUQAP bei Hyperglykämie^a

CTCAE-Grad ^b und Nüchtern glukose(NG)-Werte ^c vor der Einnahme von TRUQAP	Empfehlungen ^d
Grad 1 > ULN-160 mg/dl oder > ULN-8,9 mmol/l	Keine Anpassung der TRUQAP-Dosis erforderlich. Erwägung einer Einleitung oder Intensivierung einer oralen antidiabetischen Behandlung ^e .
Grad 2 > 160-250 mg/dl oder > 8,9-13,9 mmol/l	Aussetzen von TRUQAP und Einleitung oder Intensivierung einer oralen antidiabetischen Behandlung. Wenn innerhalb von 28 Tagen eine Verbesserung auf ≤ 160 mg/dl (oder $\leq 8,9$ mmol/l) erreicht wird, Wiederaufnahme der TRUQAP-Therapie mit der gleichen Dosis und Beibehaltung der eingeleiteten oder intensivierten antidiabetischen Behandlung. Wenn nach 28 Tagen eine Verbesserung auf ≤ 160 mg/dl (oder $\leq 8,9$ mmol/l) erreicht wird, Wiederaufnahme der TRUQAP-Therapie mit der nächstniedrigeren Dosisstufe und Beibehaltung der eingeleiteten oder intensivierten antidiabetischen Behandlung.
Grad 3 > 250-500 mg/dl oder > 13,9-27,8 mmol/l	Aussetzen von TRUQAP und Konsultation eines Diabetologen. Einleitung oder Intensivierung einer oralen antidiabetischen Behandlung. Erwägung zusätzlicher Antidiabetika, wie z. B. Insulin ^f bei entsprechender klinischer Indikation. Erwägung einer intravenösen Flüssigkeitsgabe und Bereitstellung einer geeigneten klinischen Behandlung gemäß den lokal geltenden Richtlinien. Wenn der NG-Wert innerhalb von 28 Tagen auf ≤ 160 mg/dl (oder $\leq 8,9$ mmol/l) sinkt, Wiederaufnahme der TRUQAP-Therapie mit der nächstniedrigeren Dosisstufe und Beibehaltung der eingeleiteten oder intensivierten antidiabetischen Behandlung. Wenn der NG-Wert nach geeigneter Behandlung nicht innerhalb von 28 Tagen auf ≤ 160 mg/dl (oder $\leq 8,9$ mmol/l) sinkt, dauerhaftes Absetzen von TRUQAP.
Grad 4 > 500 mg/dl oder > 27,8 mmol/l	Aussetzen von TRUQAP und Konsultation eines Diabetologen. Einleitung oder Intensivierung einer geeigneten antidiabetischen Behandlung. Erwägung von Insulin ^f (Dosierung und Dauer bei entsprechender klinischer Indikation) sowie einer

CTCAE-Grad ^b und Nüchternblutglukose(NG)-Werte ^c vor der Einnahme von TRUQAP	Empfehlungen ^d
	intravenösen Flüssigkeitsgabe und Bereitstellung einer geeigneten klinischen Behandlung gemäß den lokal geltenden Richtlinien. Wenn der NG-Wert innerhalb von 24 Stunden auf ≤ 500 mg/dl (oder $\leq 27,8$ mmol/l) sinkt, sind die Empfehlungen in der Tabelle für den entsprechenden Schweregrad zu beachten. Wenn nach 24 Stunden ein NG-Wert von > 500 mg/dl (oder $> 27,8$ mmol/l) bestätigt wird, ist die TRUQAP-Therapie dauerhaft abzusetzen.

^a Zur Behandlung einer vermuteten oder bestätigten diabetischen Ketoazidose (DKA) siehe Abschnitt 4.4.

^b Einstufung gemäß NCI CTCAE-Version 4.03.

^c Erhöhungen beim HbA1c sollten ebenfalls berücksichtigt werden.

^d Für weitere Empfehlungen zur Überwachung des Blutzuckerwertes und weiterer Stoffwechselfparameter siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“.

^e Für die Auswahl eines Antidiabetikums sollte eine Konsultation mit einem Diabetologen in Betracht gezogen werden. Bei der Einnahme von Antidiabetika sollte berücksichtigt werden, dass es an Tagen ohne TRUQAP-Einnahme zu einer Hypoglykämie kommen kann. Die Patienten sollten in Erwägung ziehen, einen Ernährungsberater zu konsultieren, um Änderungen am Lebensstil vorzunehmen, die eine Hyperglykämie verringern können (siehe Abschnitt 4.4).

Metformin ist derzeit das bevorzugte orale Antidiabetikum, das für die Behandlung von Hyperglykämien empfohlen wird, die bei Patienten auftreten, die an Studien zu Capivasertib teilnehmen. Bei der Dosierung und Behandlung von Patienten, die Metformin und Capivasertib in Kombination erhalten, ist Vorsicht geboten. Aufgrund der potenziellen Wechselwirkung von Metformin und Capivasertib (verursacht durch die Hemmung renaler Transporter [z. B. OCT2], die an der Ausscheidung von Metformin beteiligt sind), wird bei gleichzeitiger Anwendung von Capivasertib und Metformin eine wöchentliche Überwachung des Kreatinins nach Beginn der Metformin-Behandlung für bis zu 3 Wochen und danach am Tag 1 eines jeden Zyklus empfohlen.

Metformin sollte nur an den Tagen gegeben werden, an denen auch Capivasertib gegeben wird (die Halbwertszeit von Capivasertib beträgt ungefähr 8 Stunden). Metformin sollte abgesetzt werden, wenn die Behandlung mit Capivasertib abgesetzt wird, sofern keine andere klinische Indikation vorliegt.

^f Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei Patienten vor, die Insulin während der Behandlung mit TRUQAP erhalten.

Diarrhö

Bei Patienten mit wiederholter Diarrhö sollte eine Sekundärprophylaxe in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Tabelle 4 Empfohlene Dosierungsmodifikation für TRUQAP bei Diarrhö

CTCAE-Grad ^a	Empfehlungen
Grad 1	Keine Anpassung der TRUQAP-Dosis erforderlich. Einleitung einer geeigneten antidiarrhöischen Behandlung, Maximierung der unterstützenden Behandlung und Überwachung bei entsprechender klinischer Indikation.
Grad 2	Einleitung oder Intensivierung einer geeigneten antidiarrhöischen Behandlung, Überwachung des Patienten und bei klinischer Indikation Unterbrechung der Dosierung von TRUQAP für bis zu 28 Tage bis zur Besserung auf $\leq$ Grad 1 und Wiederaufnahme der TRUQAP-Therapie mit der gleichen Dosis oder auf der nächstniedrigeren Dosisstufe bei entsprechender klinischer Indikation. Wenn Diarrhö des Grades 2 anhält oder wiederkehrend auftritt, Fortsetzung der geeigneten

CTCAE-Grad ^a	Empfehlungen
	medizinischen Behandlung und Wiederaufnahme der TRUQAP-Therapie mit der nächstniedrigeren Dosisstufe bei entsprechender klinischer Indikation.
Grad 3	Unterbrechung der Dosierung von TRUQAP. Einleitung oder Intensivierung einer geeigneten antidiarrhöischen Behandlung und Überwachung bei entsprechender klinischer Indikation. Wenn sich die Symptome innerhalb von 28 Tagen auf ≤ Grad 1 verbessern, Wiederaufnahme der TRUQAP-Therapie mit der nächstniedrigeren Dosisstufe. Wenn sich die Symptome nicht innerhalb von 28 Tagen bis auf ≤ Grad 1 verbessern, dauerhaftes Absetzen von TRUQAP.
Grad 4	Dauerhaftes Absetzen von TRUQAP.

^a Einstufung gemäß NCI CTCAE-Version 5.0.

Hautausschlag und andere Arzneimittel-induzierte Hautreaktionen

Bei allen Arten von Arzneimittel-induzierten Hautreaktionen sollte, unabhängig vom Schweregrad, die Konsultation eines Dermatologen in Betracht gezogen werden. Bei Patienten mit anhaltendem Hautausschlag und/oder früherem Auftreten von Hautausschlag des Grades 3 sollte eine Sekundärprophylaxe durch Fortführung der Gabe oraler Antihistaminika und/oder topischer Steroide in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Tabelle 5 Empfohlene Dosierungsmodifikation für TRUQAP bei Hautausschlag und anderen Arzneimittel-induzierten Hautreaktionen

CTCAE-Grad ^a	Empfehlungen
Grad 1	Keine Anpassung der TRUQAP-Dosis erforderlich. Einleitung einer Behandlung mit Emollienten und Erwägung einer zusätzlichen Behandlung mit oralen nicht-sedierenden Antihistaminika zur Linderung der Symptome bei entsprechender klinischer Indikation.
Grad 2	Einleitung oder Intensivierung einer Behandlung mit topischen Steroiden und Erwägung von nicht-sedierenden oralen Antihistaminika. Wenn es während der Behandlung nicht zu einer Verbesserung kommt, Unterbrechung der Dosierung von TRUQAP. Wiederaufnahme der Therapie mit der gleichen Dosis, sobald der Ausschlag klinisch tolerierbar ist.
Grad 3	Unterbrechung der Dosierung von TRUQAP. Einleitung einer geeigneten dermatologischen Therapie mit topischen Steroiden mittlerer/höherer Potenz, nicht-sedierenden oralen Antihistaminika und/oder systemischen Steroiden. Wenn sich die Symptome innerhalb von 28 Tagen auf ≤ Grad 1 verbessern, Wiederaufnahme der TRUQAP-Therapie mit der nächstniedrigeren Dosisstufe.

CTCAE-Grad ^a	Empfehlungen
	Wenn sich die Symptome nicht innerhalb von 28 Tagen auf $\leq$ Grad 1 verbessern, Absetzen von TRUQAP. Bei Patienten mit wiederkehrendem intolerablem $\geq$ Grad-3-Hautausschlag, Erwägung, TRUQAP dauerhaft abzusetzen.
Grad 4	Dauerhaftes Absetzen von TRUQAP.

^a Einstufung gemäß CTCAE-Version 5.0.

Andere Toxizitäten

Tabelle 6 Empfohlene Dosierungsmodifikation und Behandlung anderer Toxizitäten (mit Ausnahme von Hyperglykämie, Diarrhö, Hautausschlag und anderen Arzneimittel-induzierten Hautreaktionen)

CTCAE-Grad ^a	Empfehlungen
Grad 1	Keine Anpassung der TRUQAP-Dosis erforderlich, Einleitung einer geeigneten medizinischen Therapie und Überwachung bei entsprechender klinischer Indikation.
Grad 2	Unterbrechung der Dosierung von TRUQAP, bis sich die Symptome auf $\leq$ Grad 1 verbessern.
Grad 3	Unterbrechung der Dosierung von TRUQAP, bis sich die Symptome auf $\leq$ Grad 1 verbessern. Wenn sich die Symptome verbessern, Wiederaufnahme der TRUQAP-Therapie mit der gleichen Dosis oder der nächstniedrigeren Dosisstufe bei entsprechender klinischer Indikation.
Grad 4	Dauerhaftes Absetzen von TRUQAP.

^a Einstufung gemäß CTCAE-Version 5.0.

Gleichzeitige Anwendung mit starken und moderaten CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von TRUQAP und starken CYP3A4-Inhibitoren sollte vermieden werden. Wenn die gleichzeitige Anwendung nicht vermieden werden kann, sollte die Dosis von TRUQAP auf 320 mg zweimal täglich (entspricht einer Tagesgesamtdosis von 640 mg) reduziert werden.

Die Dosis von TRUQAP sollte bei gleichzeitiger Anwendung mit moderaten CYP3A4-Inhibitoren auf 320 mg zweimal täglich (entspricht einer Tagesgesamtdosis von 640 mg) reduziert werden.

Nach dem Absetzen eines starken oder moderaten CYP3A4-Inhibitors sollte die TRUQAP-Therapie (nach 3 bis 5 Halbwertszeiten des Inhibitors) in der Dosierung wieder aufgenommen werden, die vor Beginn der Behandlung mit dem starken oder moderaten CYP3A4-Inhibitor eingenommen wurde.

Siehe Abschnitt 4.5 für weitere Informationen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Für Patienten im Alter von $\geq$ 75 Jahren liegen nur begrenzt Daten vor.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wird die Anwendung von TRUQAP nicht

empfohlen, da Sicherheit und Pharmakokinetik bei diesen Patienten nicht untersucht wurden (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung liegen nur begrenzt Daten vor. Bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung sollte TRUQAP nur angewendet werden, wenn der Nutzen das Risiko überwiegt, und diese Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen von Toxizität überwacht werden. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird die Anwendung von TRUQAP nicht empfohlen, da Sicherheit und Pharmakokinetik bei diesen Patienten nicht untersucht wurden (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von TRUQAP ist bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

TRUQAP ist zum Einnehmen. Die Einnahme der Tabletten kann mit oder ohne Nahrung erfolgen (siehe Abschnitt 5.2). Diese sollten im Ganzen mit Wasser geschluckt und weder gekaut, zerbrochen, aufgelöst oder zerteilt werden. Eine Tablette, die zerbrochen ist, Risse oder sonstige Beschädigungen aufweist, darf nicht eingenommen werden, da dies nicht in klinischen Studien untersucht wurde.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hyperglykämie

Die Sicherheit und Wirksamkeit von TRUQAP wurde bei Patienten mit vorbestehendem insulinpflichtigem Typ-1- oder Typ-2-Diabetes und/oder bei Patienten mit einem HbA1c-Wert $> 8,0 \%$ ($63,9 \text{ mmol/mol}$) nicht untersucht, da diese Patienten von der klinischen Phase-III-Studie ausgeschlossen waren. Diese Studie umfasste 21 ($5,9 \%$) Patienten im TRUQAP-plus-Fulvestrant-Arm mit einem HbA1c-Wert $\geq 6,5 \%$. Hyperglykämie wurde häufiger bei Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $\geq 6,5 \%$ berichtet ($38,1 \%$ der Patienten) als bei Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $< 6,5 \%$ ($17,8 \%$ der Patienten). Bei mit TRUQAP behandelten Patienten traten schwere Hyperglykämien in Verbindung mit diabetischer Ketoazidose (DKA) und mit tödlichem Ausgang auf (siehe Abschnitt 4.8). Eine DKA kann jederzeit während der Behandlung mit TRUQAP auftreten. In einigen berichteten Fällen entwickelte sich eine DKA in weniger als 10 Tagen. Patienten mit Diabetes mellitus in der Vorgeschichte benötigen möglicherweise eine intensivisierte Diabetes-Therapie und sollten engmaschig überwacht werden. Für Patienten mit Diabetes wird die Konsultation mit einem Diabetologen oder einem erfahrenen Arzt in der Behandlung von Hyperglykämien empfohlen.

Vor Beginn der Behandlung mit TRUQAP sollten Patienten darüber informiert werden, dass TRUQAP möglicherweise eine Hyperglykämie auslösen kann (siehe Abschnitt 4.8), und sie sollten aufgefordert werden, sich umgehend an ihren Arzt zu wenden, wenn Symptome einer Hyperglykämie (z. B. übermäßiger Durst, häufigeres Wasserlassen oder eine größere Urinmenge als üblich oder erhöhter Appetit mit Gewichtsverlust) auftreten. Im Zusammenhang mit zusätzlichen Komorbiditäten und Behandlungen (z. B. Dehydratation, Mangelernährung, gleichzeitige Chemotherapie/Steroide, Sepsis) kann das Risiko einer Hyperglykämie, die sich zu einer diabetischen Ketoazidose entwickelt, höher sein. Beim Auftreten von zusätzlichen unspezifischen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerzen, Atembeschwerden, fruchtigem Atemgeruch, Verwirrtheit, ungewöhnlicher Müdigkeit oder Schläfrigkeit sollte eine DKA als eine der Differentialdiagnosen in Betracht gezogen

werden. Bei Patienten mit Verdacht auf eine DKA sollte die Behandlung mit TRUQAP sofort unterbrochen werden. Wenn eine DKA bestätigt wird, sollte die Behandlung mit TRUQAP dauerhaft abgesetzt werden.

Vor Beginn der Behandlung mit TRUQAP und in Übereinstimmung mit den in Tabelle 7 angegebenen Intervallen müssen die Nüchtern glukose(NG)-Werte und der HbA1c-Wert der Patienten bestimmt werden. Je nach Ausprägung der Hyperglykämie kann die Dosierung von TRUQAP unterbrochen, reduziert oder dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2, Tabelle 3).

Eine häufigere Überwachung des Blutzuckerwerts wird bei Patienten empfohlen, bei denen während der Behandlung eine Hyperglykämie auftritt, bei denen bereits Risikofaktoren für eine DKA vorliegen (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Diabetes mellitus, Prädiabetes, Patienten, die regelmäßig orale Steroide einnehmen) und bei denen während der Behandlung Risikofaktoren für eine DKA auftreten (z. B. Infektion, Sepsis, erhöhter HbA1c-Wert) (siehe Tabelle 7). Wenn bei einem Patienten eine Hyperglykämie auftritt, wird zusätzlich zum NG-Wert eine Überwachung der Ketone (vorzugsweise im Blut) und anderer Stoffwechselparameter (je nach Indikation) empfohlen.

Zusätzlich zur empfohlenen Behandlung einer Hyperglykämie, die in Abschnitt 4.2, Tabelle 3 beschrieben ist, wird für Patienten mit Risikofaktoren bei Behandlungsbeginn und für Patienten, die während der Behandlung mit TRUQAP eine Hyperglykämie entwickeln, eine Beratung zu Änderungen ihres Lebensstils empfohlen.

Tabelle 7 Zeitplan für die Kontrolle der Nüchtern glukose und HbA1c-Werte bei mit TRUQAP behandelten Patienten

	Empfohlener Zeitplan für die Kontrolle der Nüchtern glukose und HbA1c-Werte bei allen mit TRUQAP behandelten Patienten	Empfohlener Zeitplan für die Kontrolle der Nüchtern glukose und HbA1c-Werte bei Patienten mit Diabetes, die mit TRUQAP¹ behandelt werden
Beim Screening, vor Beginn der Behandlung mit TRUQAP	Bestimmung der Nüchtern glukose(NG)-Werte, der HbA1c-Werte sowie Optimierung des Blutzuckerwertes des Patienten (siehe Tabelle 3).	
Nach Beginn der Behandlung mit TRUQAP	Überwachung der Nüchtern glukose in den Wochen 1, 2, 4, 6 und 8 nach Behandlungsbeginn und danach monatlich. Es wird empfohlen, den NG-Wert vor der Einnahme am 3. oder 4. Einnahmetag einer Woche zu bestimmen. Der HbA1c-Wert sollte alle 3 Monate überwacht werden.	
	Regelmäßige Kontrolle/Selbstkontrolle der Nüchtern glukose; in den ersten 4 Wochen und vor allem in den ersten 2 Behandlungswochen häufiger gemäß den Anweisungen des Arztes*.	Tägliche Kontrolle/Selbstkontrolle der Nüchtern glukose während der ersten 2 Wochen der Behandlung. Danach entsprechend den Anweisungen eines Arztes Kontrolle der Nüchtern glukose so häufig wie notwendig, um Hyperglykämien zu behandeln*. Im Falle von Diabetes, Prädiabetes oder Hyperglykämie bei Behandlungsbeginn wird eine zusätzliche Bestimmung des HbA1c-Werts in Woche 4 empfohlen.

Bei Hyperglykämie nach Beginn der Behandlung mit TRUQAP	Überwachung der Nüchtern glukose bei entsprechender klinischer Indikation (mindestens zweimal wöchentlich, d. h. an Tagen mit und ohne Capivasertib-Einnahme), bis der NG-Wert auf den Ausgangswert absinkt². Es sollte in Betracht gezogen werden, einen erfahrenen Arzt in der Behandlung von Hyperglykämie zu konsultieren. Je nach Ausprägung der Hyperglykämie kann die Dosierung von TRUQAP unterbrochen, reduziert oder dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2, Tabelle 3). Während der Behandlung mit antidiabetischen Arzneimitteln sollte der NG-Wert über 2 Monate mindestens einmal wöchentlich überwacht werden, danach einmal alle 2 Wochen oder bei entsprechender klinischer Indikation².
* Das gesamte Glukose-Monitoring sollte nach Ermessen des Arztes bei entsprechender klinischer Indikation durchgeführt werden. ¹ Eine häufigere Bestimmung des NG-Wertes ist notwendig bei Patienten mit Diabetes mellitus in der Vorgeschichte, bei Patienten ohne Diabetes mellitus in der Vorgeschichte und mit einem NG-Wert von > ULN 160 mg/dl (> ULN 8,9 mmol/l) während der Behandlung, bei Patienten mit gleichzeitiger Anwendung von Kortikosteroiden oder bei Patienten mit interkurrenten Infektionen oder anderen Erkrankungen, bei denen möglicherweise eine intensivierte Blutzuckerkontrolle zur Vermeidung einer Verschlechterung des beeinträchtigten Glukosestoffwechsels und möglicher Komplikationen, insbesondere einer diabetischen Ketoazidose, erforderlich ist. ² Es wird empfohlen, den NG-Wert vor der Einnahme am 3. oder 4. Einnahmetag einer Woche zu bestimmen.	

Diarrhö

Bei der Mehrheit der mit TRUQAP behandelten Patienten wurde Diarrhö berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Klinische Folgeerscheinungen der Diarrhö können Dehydratation, Hypokaliämie und akute Nierenschädigung umfassen. Diese Folgeerscheinungen wurden zusammen mit Herzrhythmusstörungen (mit Hypokaliämie als Risikofaktor) während der Behandlung mit TRUQAP berichtet. Je nach Schweregrad der Diarrhö kann die Dosierung von TRUQAP unterbrochen, reduziert oder dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2, Tabelle 4). Den Patienten ist anzuraten, bei den ersten Anzeichen von Diarrhö eine anti-diarrhöische Behandlung zu beginnen und die orale Flüssigkeitsgabe zu erhöhen, wenn während der Einnahme von TRUQAP Symptome einer Diarrhö auftreten. Bei Patienten mit Diarrhö ist es erforderlich, die Normovolämie und das Elektrolytgleichgewicht aufrechtzuerhalten, um Komplikationen im Zusammenhang mit Hypovolämie und niedrigen Elektrolytwerten zu vermeiden.

Hautausschlag und andere Arzneimittel-induzierte Hautreaktionen

Bei Patienten, die TRUQAP erhielten, wurden Arzneimittel-induzierte Hautreaktionen, einschließlich Erythema multiforme und generalisierte exfoliative Dermatitis, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome von Hautausschlag oder Dermatitis überwacht werden, und je nach Schweregrad der Arzneimittel-induzierten Hautreaktionen kann die Dosierung unterbrochen, reduziert oder dauerhaft abgesetzt werden (Abschnitt 4.2, Tabelle 5). Eine frühzeitige Konsultation eines Dermatologen wird empfohlen, um eine genauere Diagnose und eine entsprechende Behandlung zu gewährleisten.

Von der Studie ausgeschlossene Patienten

Die Wirksamkeit und Sicherheit dieses Arzneimittels bei Patienten mit symptomatischer viszeraler Erkrankung wurden nicht untersucht. Patienten mit einer klinisch signifikanten Herzerkrankung in der Vorgeschichte, einschließlich QTcF > 470 ms, sowie mit Faktoren, die das Risiko für eine QTc-Verlängerung, für Arrhythmien oder für eine Beeinträchtigung der Herzfunktion erhöhten, oder Patienten mit vorbestehendem insulinpflichtigem Typ-1- oder Typ-2-Diabetes und Patienten mit einem HbA1c-Wert > 8,0 % (63,9 mmol/mol) wurden von der CAPItello-291-Studie ausgeschlossen. Dies sollte beachtet werden, wenn TRUQAP diesen Patienten verschrieben wird.

Andere Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von starken oder moderaten CYP3A4-Inhibitoren und TRUQAP kann zu einer erhöhten Capivasertib-Exposition und somit zu einem höheren Risiko für eine Toxizität führen. Siehe Abschnitt 4.2 bezüglich der Dosierungsmodifikation von TRUQAP bei Anwendung zusammen mit CYP3A4-Inhibitoren.

Umgekehrt kann eine gleichzeitige Anwendung von starken und moderaten CYP3A4-Induktoren zu einer verminderten Capivasertib-Exposition führen. Eine gleichzeitige Anwendung von starken und moderaten CYP3A-Induktoren und TRUQAP sollte vermieden werden.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Capivasertib wird hauptsächlich über CYP3A4- und UGT2B7-Enzyme metabolisiert. *In vivo* ist Capivasertib ein schwacher, zeitabhängiger CYP3A-Inhibitor.

Arzneimittel, die die Plasmakonzentrationen von Capivasertib erhöhen können

Starke CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von TRUQAP und starken CYP3A4-Inhibitoren erhöht die Capivasertib-Konzentration, was das Risiko für eine Toxizität von TRUQAP erhöhen kann. Die Anwendung zusammen mit starken CYP3A4-Inhibitoren sollte vermieden werden (z. B. 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, Grapefruit oder Grapefruitsaft). Wenn eine gleichzeitige Anwendung nicht vermieden werden kann, sollte die Dosierung von TRUQAP reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei gleichzeitiger Gabe mehrerer 200-mg-Dosen des starken CYP3A4-Inhibitors Itraconazol erhöhte sich die Gesamtexposition (AUC_{inf}) und die Spitzenkonzentration (C_{max}) von Capivasertib um 95 % bzw. 70 % im Vergleich zu Capivasertib allein.

Moderate CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von TRUQAP und moderaten CYP3A4-Inhibitoren erhöht die Capivasertib-Konzentration, was das Risiko für eine Toxizität von TRUQAP erhöhen kann. Bei Anwendung zusammen mit einem moderaten CYP3A4-Inhibitor (z. B. Aprepitant, Ciprofloxacin, Ciclosporin, Diltiazem, Erythromycin, Fluconazol, Fluvoxamin, Tofisopam, Verapamil) sollte die Dosierung von TRUQAP reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Arzneimittel, die die Plasmakonzentrationen von Capivasertib verringern können

Starke CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von TRUQAP und starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin, Johanniskraut) sollte vermieden werden. Die gleichzeitige Anwendung von Capivasertib und dem starken CYP3A4-Induktor Enzalutamid verringerte die AUC von Capivasertib um ca. 40 % bis 50 %.

Moderate CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von Capivasertib und einem moderaten CYP3A4-Induktor kann die Konzentration von Capivasertib verringern. Dies kann die Wirksamkeit von TRUQAP vermindern. Die Anwendung zusammen mit moderaten CYP3A4-Induktoren sollte vermieden werden (z. B. Bosentan, Cenobamat, Dabrafenib, Elagolix, Etravirin, Lersivirin, Lesinurad, Lopinavir, Lorlatinib,

Metamizol, Mitapivat, Modafinil, Nafcillin, Pexidartinib, Phenobarbital, Rifabutin, Semagacestat, Sotorasib, Talviralin, Telotristatethyl, Thioridazin).

Arzneimittel, deren Plasmakonzentrationen durch Capivasertib verändert werden können

CYP3A-Substrate

Die Konzentration von Arzneimitteln, die primär über den CYP3A-Metabolismus ausgeschieden werden, kann durch gleichzeitige Anwendung von TRUQAP erhöht werden, was in Abhängigkeit von ihrem therapeutischen Fenster zu erhöhter Toxizität führen kann. Capivasertib erhöhte die AUC von Midazolam um 15 % bis 77 % und ist daher ein schwacher CYP3A-Inhibitor (siehe Abschnitt 5.2). Bei Arzneimitteln, die hauptsächlich über den CYP3A-Metabolismus ausgeschieden werden und ein enges therapeutisches Fenster haben (z. B. Carbamazepin, Ciclosporin, Fentanyl, Pimozid, Simvastatin, Tacrolimus), kann eine Dosisanpassung erforderlich sein. Die Fachinformationen der anderen Arzneimittel sollten hinsichtlich der Empfehlungen zur Anwendung zusammen mit schwachen CYP3A4-Inhibitoren berücksichtigt werden.

CYP2D6-Substrate mit engem therapeutischem Index

In-vitro-Untersuchungen zeigten, dass Capivasertib das Potenzial hat, die Aktivitäten von CYP2D6-Enzymen zu inhibieren. Capivasertib sollte mit Vorsicht in Kombination mit sensitiven Substraten von CYP2D6-Enzymen angewendet werden, die einen engen therapeutischen Index aufweisen, da Capivasertib die systemische Exposition dieser Substrate erhöhen kann.

CYP2B6-Substrate mit engem therapeutischem Index

In-vitro-Untersuchungen zeigten, dass Capivasertib das Potenzial hat, die Aktivitäten von CYP2B6-Enzymen zu induzieren. Capivasertib sollte mit Vorsicht in Kombination mit sensitiven Substraten von CYP2B6-Enzymen angewendet werden, die einen engen therapeutischen Index aufweisen (z. B. Bupropion), da Capivasertib die systemische Exposition dieser Substrate verringern kann.

UGT1A1-Substrate mit engem therapeutischem Index

In-vitro-Untersuchungen zeigten, dass Capivasertib das Potenzial hat, die Aktivitäten von UGT1A1-Enzymen zu inhibieren. Capivasertib sollte mit Vorsicht in Kombination mit sensitiven Substraten von UGT1A1-Enzymen angewendet werden, die einen engen therapeutischen Index aufweisen (z. B. Irinotecan), da Capivasertib die systemische Exposition dieser Substrate erhöhen kann.

Wechselwirkungen mit hepatischen Transportern (BCRP, OATP1B1, OATP1B3)

Die Exposition kann sich bei Arzneimitteln, die gegenüber einer Hemmung von BCRP, OATP1B1 und/oder OATP1B3 sensitiv sind, durch die Anwendung zusammen mit TRUQAP erhöhen, sofern diese über CYP3A4 metabolisiert werden. Dies kann zu einer erhöhten Toxizität führen. In Abhängigkeit von ihrem therapeutischen Fenster kann eine Dosisanpassung für Arzneimittel erforderlich sein, die gegenüber einer Hemmung von BCRP, OATP1B1 und/oder OATP1B3 sensitiv sind, sofern sie über CYP3A4 metabolisiert werden (z. B. Simvastatin). Die Fachinformationen der anderen Arzneimittel sollten hinsichtlich der Empfehlungen zur Anwendung zusammen mit CYP3A4-, BCRP-, OATP1B1- und OATP1B3-Inhibitoren berücksichtigt werden.

Wechselwirkungen mit renalen Transportern (MATE1, MATE2K, OCT2)

Die Exposition kann sich bei Arzneimitteln, die gegenüber einer Hemmung von MATE1, MATE2K und/oder OCT2 sensitiv sind, durch die Anwendung zusammen mit TRUQAP erhöhen. Dies kann zu einer erhöhten Toxizität führen. In Abhängigkeit vom jeweiligen therapeutischen Fenster kann für Arzneimittel, die gegenüber einer Hemmung von MATE1, MATE2K und OCT2 (z. B. Dofetilid, Procainamid) sensitiv sind, eine Dosisanpassung erforderlich sein. Die Fachinformationen der anderen Arzneimittel sollten hinsichtlich der Empfehlungen zur Anwendung zusammen mit MATE1-, MATE2K- und/oder OCT2-Inhibitoren berücksichtigt werden. Während der Behandlung mit TRUQAP können aufgrund der Hemmung von OCT2, MATE1 und MATE2K durch Capivasertib vorübergehende Erhöhungen des Serumkreatinins beobachtet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter sind darauf hinzuweisen, während der Behandlung mit TRUQAP eine Schwangerschaft zu vermeiden. Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte vor Beginn der Behandlung ein Schwangerschaftstest durchgeführt und als negativ bestätigt werden. Während der gesamten Behandlung sollten erneute Tests in Erwägung gezogen werden.

Den Patienten sollte angeraten werden, während der Einnahme von TRUQAP und für die folgenden Zeiträume nach Beendigung der Behandlung mit TRUQAP eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden: mindestens 4 Wochen bei Frauen und 16 Wochen bei Männern.

Schwangerschaft

Daten zur Anwendung von TRUQAP bei schwangeren Frauen liegen nicht vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Daher wird die Anwendung von TRUQAP während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Verhütungsmethode anwenden, nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Capivasertib oder seine Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Eine Exposition gegenüber Capivasertib wurde bei säugenden Rattenjungen bestätigt, was darauf hindeuten kann, dass Capivasertib in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für den gestillten Säugling kann nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 5.3). Während der Behandlung mit TRUQAP sollte das Stillen unterbrochen werden.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zur Fertilität vor. In tierexperimentellen Studien wurde keine unerwünschte Auswirkung auf die weiblichen Fortpflanzungsorgane beobachtet, jedoch wurde die Auswirkung auf die Fertilität bei weiblichen Ratten nicht untersucht. Capivasertib hat zu testikulärer Toxizität geführt und kann bei reproduktionsfähigen Männern die Fertilität beeinträchtigen (siehe Abschnitt 5.3).

Siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation für Fulvestrant.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

TRUQAP kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben, da während der Behandlung mit Capivasertib über Fatigue, Schwindel und Synkope berichtet wurde (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Zusammenfassung des Sicherheitsprofils von TRUQAP beruht auf den Daten von 355 Patienten, die TRUQAP plus Fulvestrant in der Phase-III-Studie (CAPItello-291) erhielten. Die mediane Expositionsdauer gegenüber Capivasertib in der CAPItello-291-Studie betrug 5,4 Monate, wobei 28,2 % der Patienten ≥ 12 Monate exponiert waren.

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Diarrhö (72,4 %), Hautausschlag (40,6 %), Übelkeit (34,6 %), Fatigue (32,1 %), Erbrechen (21,4 %), Hyperglykämie (19,2 %), Stomatitis (18,6 %), Kopfschmerzen (17,2 %), verminderter Appetit (16,9 %) und Harnwegsinfektion (16,6 %).

Die häufigsten Nebenwirkungen des Grades 3 oder 4 waren Hautausschlag (12,4 %), Diarrhö (10,4 %), Anämie (3,4 %), Hypokaliämie (2,8 %), Hyperglykämie (2,5 %) und Stomatitis (2,3 %).

Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden bei 9 % der Patienten beobachtet, die TRUQAP plus Fulvestrant erhielten. Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen, die bei Patienten berichtet wurden, die TRUQAP plus Fulvestrant erhielten, umfassten Hautausschlag (2,3 %), Diarrhö (2,5 %) und Erbrechen (1,1 %).

Dosisreduktionen aufgrund von Nebenwirkungen wurden bei 18,9 % der Patienten berichtet. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zu einer Dosisreduktion von TRUQAP führten, waren Diarrhö (8,7 %) und Hautausschlag (4,5 %).

Ein Behandlungsabbruch aufgrund von Nebenwirkungen erfolgte bei 10,4 % der Patienten. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zum Behandlungsabbruch führten, waren Hautausschlag (4,5 %), Diarrhö (2,3 %) und Erbrechen (2 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 8 sind die Nebenwirkungen basierend auf gepoolten Daten von Patienten aufgelistet, die mit TRUQAP plus Fulvestrant in klinischen Studien in der empfohlenen Dosierung behandelt wurden.

Die Nebenwirkungen (*adverse drug reactions*, ADRs) sind entsprechend ihrer Häufigkeit und der MedDRA-Systemorganklasse (*System Organ Class*, SOC) klassifiziert. Innerhalb jeder SOC werden die bevorzugten Begriffe in der Reihenfolge abnehmender Häufigkeit und dann nach abnehmendem Schweregrad geordnet. Die Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); sehr selten ($< 1/10\,000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 8 Nebenwirkungen, die bei mit TRUQAP behandelten Patienten beobachtet wurden

MedDRA-SOC	MedDRA-Begriff	Häufigkeit aller Grade (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Harnwegsinfektion ¹	Sehr häufig
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie	Sehr häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit ²	Häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyperglykämie ³	Sehr häufig
	Verminderter Appetit	Sehr häufig
	Hypokaliämie ⁴	Häufig
	Diabetische Ketoazidose ⁵	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Sehr häufig
	Dysgeusie	Häufig
	Schwindel	Häufig
	Synkope	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö ²	Sehr häufig
	Übelkeit	Sehr häufig
	Erbrechen	Sehr häufig

MedDRA-SOC	MedDRA-Begriff	Häufigkeit aller Grade (%)
	Stomatitis ⁶	Sehr häufig
	Dyspepsie	Häufig
	Mundtrockenheit	Häufig
	Abdominalschmerzen	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Hautausschlag ⁷	Sehr häufig
	Pruritus	Sehr häufig
	Trockene Haut	Häufig
	Erythema multiforme	Häufig
	Arzneimittel-induzierter Hautausschlag	Gelegentlich
	Dermatitis	Gelegentlich
	Generalisierte exfoliative Dermatitis	Gelegentlich
	Toxischer Hautausschlag	Gelegentlich
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Akute Nierenschädigung	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fatigue ⁸	Sehr häufig
	Schleimhautentzündung	Häufig
	Fieber ⁹	Häufig
Untersuchungen	Kreatinin im Blut erhöht	Häufig
	Gewicht erniedrigt	Häufig
	Glykosyliertes Hämoglobin erhöht	Häufig

¹ Harnwegsinfektion umfasst Harnwegsinfektion und Zystitis.

² Umfasst auch andere verwandte Begriffe.

³ Hyperglykämie umfasst Glukose im Blut erhöht, Diabetes mellitus, Hyperglykämie, Diabetes mellitus Typ 2.

⁴ Hypokaliämie umfasst Kalium im Blut erniedrigt und Hypokaliämie.

⁵ Diabetische Ketoazidose umfasst diabetische Ketoazidose und Ketoazidose.

⁶ Stomatitis umfasst aphthöses Ulkus, Mundulzeration und Stomatitis.

⁷ Hautausschlag umfasst Erythem, Hautausschlag, erythematösen Ausschlag, makulären Ausschlag, makulopapulären Ausschlag, papulären Ausschlag und pruritischen Ausschlag.

⁸ Fatigue umfasst Asthenie und Fatigue.

⁹ Fieber umfasst Körpertemperatur erhöht und Fieber.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hyperglykämie

Hyperglykämie jeden Grades trat bei 68 (19,2 %) Patienten und des Grades 3 oder 4 bei 9 (2,5 %) Patienten auf, die TRUQAP erhielten. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten der Hyperglykämie betrug 16 Tage (Bereich: 1 bis 1221 Tage). In der Studie war eine Dosisanpassung bei 4 (1,1 %) Patienten erforderlich und 2 (0,6 %) Patienten brachen die Therapie aufgrund von Hyperglykämie ab. Von den 68 Patienten mit Hyperglykämie wurden 35 (51,5 %) Patienten mit antihyperglykämischer Medikation behandelt (einschließlich Insulin bei 17,6 % der Patienten). Siehe Abschnitt 4.4.

Diarrhö

Diarrhö trat bei 257 (72,4 %) Patienten auf, die TRUQAP erhielten. Diarrhö des Grades 3 bzw. 4 trat bei 37 (10,4 %) Patienten auf. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten betrug 8 Tage (Bereich: 1 bis

519 Tage). Eine Dosisreduktion war bei 31 (8,7 %) Patienten erforderlich und 8 (2,3 %) Patienten brachen die Behandlung mit TRUQAP aufgrund von Diarrhö ab. Von den 257 Patienten mit Diarrhö war bei 59,5 % (153/257) der Patienten eine antidiarrhöische Medikation zur Linderung der Symptome erforderlich.

Hautausschlag

Hautausschlag (einschließlich Erythem, Hautausschlag, erythematöser Ausschlag, makulärer Ausschlag, makulopapulärer Ausschlag, papulärer Ausschlag und pruritischer Ausschlag) wurde bei 144 (40,6 %) Patienten berichtet. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten des Hautausschlags betrug 12 Tage (Bereich: 1 bis 1529 Tage). Hautausschlag des Grades 3 bzw. des Grades 4 trat bei 44 (12,4 %) der Patienten auf, die Capivasertib erhielten. Erythema multiforme trat bei 6 (1,7 %) Patienten auf und der höchste Schweregrad war Grad 3 bei 3 (0,8 %) Patienten. Generalisierte exfoliative Dermatitis trat bei 2 (0,6 %) Patienten auf. Diese Ereignisse waren vom Schweregrad 3. Eine Dosisreduktion war bei 16 (4,5 %) Patienten erforderlich und 16 (4,5 %) Patienten brachen die Therapie mit TRUQAP aufgrund von Hautausschlag ab.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Derzeit gibt es keine spezifische Behandlung im Falle einer Überdosierung von TRUQAP. Eine höhere als die angegebene Dosierung von Capivasertib kann das Risiko für Nebenwirkungen von Capivasertib, einschließlich Diarrhö, erhöhen. Im Falle einer Überdosierung sollte der behandelnde Arzt allgemein unterstützende Maßnahmen einleiten und Patienten symptomatisch behandeln.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, andere antineoplastische Mittel, ATC-Code: L01EX27.

Wirkmechanismus

Capivasertib ist ein potenter, selektiver Inhibitor der Kinaseaktivität aller 3 Isoformen der Serin/Threonin-Kinase AKT (AKT1, AKT2 und AKT3). AKT ist ein zentraler Knotenpunkt in der Phosphatidylinositol-3-Kinase(PI3K)-Signalkaskade, die zahlreiche zelluläre Prozesse wie Zellüberleben, Proliferation, Zellzyklus, Metabolismus, Gentranskription und Zellmigration reguliert. Die AKT-Aktivierung in Tumoren ist das Ergebnis einer vorgeschalteten Aktivierung durch andere Signalwege, Mutationen von *AKT1*, Verlust der Funktion des Phosphatase- und Tensin-Homologs (*PTEN*) und Mutationen in der katalytischen Untereinheit von PI3K (*PIK3CA*).

Capivasertib reduziert das Wachstum von Zelllinien, die von soliden Tumoren und hämatologischen Erkrankungen stammen. Diese umfassen auch Brustkrebszelllinien mit und ohne *PIK3CA*- oder *AKT1*-Mutationen oder *PTEN*-Alterationen.

Die Therapie mit Capivasertib und Fulvestrant zeigte bei zahlreichen humanen ER+-Mammakarzinom-PDX-Modellen mit verschiedenen Brustkrebs-Untergruppen ein Antitumor-Ansprechen. Dazu gehörten Modelle mit und ohne detektierbare Mutationen oder Alterationen in *PIK3CA*, *PTEN* oder *AKT1*.

Kardiale Elektrophysiologie

Basierend auf den Daten einer Expositions-Wirkungs-Analyse von 180 Patienten mit fortgeschrittenen soliden malignen Tumoren, die Capivasertib in Dosen von 80 bis 800 mg erhielten, betrug die vorhergesagte QTcF-Verlängerung beim mittleren *steady state* C_{max} 3,87 ms bei 400 mg zweimal täglich.

Klinische Wirksamkeit

Die CAPItello-291-Studie war eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie mit 708 Patienten zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von TRUQAP in Kombination mit Fulvestrant bei prä- oder postmenopausalen erwachsenen Patientinnen sowie erwachsenen männlichen Patienten mit lokal fortgeschrittenem (inoperablem) oder metastasiertem ER-positivem und HER2-negativem (definiert als IHC 0 oder 1+ oder IHC 2+/ISH-) Mammakarzinom, von denen 289 Patienten Tumoren mit einer oder mehreren infrage kommenden *PIK3CA/AKT1/PTEN*-Alterationen hatten, nach Rezidiv oder Progression, während oder nach einer Aromataseinhibitor(AI)-basierten Therapie.

Patienten wurden ausgeschlossen, wenn sie mehr als 2 endokrine Therapielinien für eine lokal fortgeschrittene (inoperable) oder metastasierte Erkrankung erhalten hatten, mehr als 1 Linie Chemotherapie für eine lokal fortgeschrittene (inoperable) oder metastasierte Erkrankung erhalten hatten, eine vorhergehende Therapie mit AKT-, PI3K-, mTOR-Inhibitoren, Fulvestrant und/oder anderen SERDs erhalten hatten, sowie Patienten mit klinisch signifikanten Abnormalitäten im Glukosestoffwechsel (definiert als insulinpflichtige Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2 und/oder HbA1c > 8,0 % [63,9 mmol/mol]), einer klinisch signifikanten kardialen Erkrankung sowie einer symptomatischen viszeralen Erkrankung oder einer Krankheitslast, die dazu führt, dass der Patient nicht für eine endokrine Therapie infrage kommt.

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten während eines 28-tägigen-Behandlungszyklus jede Woche 4 Tage lang zweimal täglich entweder 400 mg TRUQAP (N=355) oder Placebo (N=353), gefolgt von einer Einnahmepause von 3 Tagen. Fulvestrant 500 mg wurde an den Tagen 1 und 15 des 1. Behandlungszyklus gegeben und dann jeweils an Tag 1 eines 28-tägigen Behandlungszyklus. Prä- oder perimenopausale Frauen wurden mit einem LHRH-Agonisten behandelt. Die Randomisierung war stratifiziert nach Vorhandensein von Lebermetastasen, vorhergehender Therapie mit CDK4/6-Inhibitoren und geographischer Region. Die Behandlung wurde bis zur Krankheitsprogression, bis zum Tod, dem Widerruf der Einwilligungserklärung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt. Vor der Randomisierung wurde eine Tumorprobe zwecks retrospektiver Bestimmung des *PIK3CA/AKT1/PTEN*-Alterations-Status durch zentrale Testung entnommen.

Demografie- und Baseline-Charakteristika waren zwischen den Armen gut ausgewogen. Bei den 708 Patienten betrug das mittlere Alter 58 Jahre (Bereich: 26 bis 90 Jahre und 30,7 % waren über 65 Jahre); weiblich (99 %); weiß (57,5 %), asiatisch (26,7 %), schwarz (1,1 %); *Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG)*-Performance-Status 0 (65,7 %), 1 (34,2 %), 21,8 % waren prä- oder perimenopausal. Alle Patienten hatten eine vorhergehende endokrine Therapie erhalten (100 % eine AI-basierte Therapie und 44,1 % erhielten Tamoxifen). Bei 70,1 % der Patienten wurde eine vorhergehende Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor berichtet. Bei 18,2 % der Patienten wurde eine Chemotherapie bei lokal fortgeschrittener (inoperabler) oder metastasierter Erkrankung berichtet. Die demographischen Charakteristika für die Patienten in der Subgruppe mit *PIK3CA/AKT1/PTEN*-Alterationen waren im Allgemeinen repräsentativ für die Gesamtstudienpopulation.

Die dualen primären Endpunkte der Studie waren das vom Prüfarzt beurteilte progressionsfreie Überleben (*progression free survival*, PFS) in der Gesamtstudienpopulation und in der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Subgruppe, bewertet gemäß den Ansprechkriterien für solide Tumoren (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST) v1.1.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (*data cut-off*, DCO) am 15. August 2022 zeigte die Studie eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Subgruppe von Patienten, die TRUQAP plus Fulvestrant erhielten im

Vergleich zu Patienten, die Placebo plus Fulvestrant erhielten (siehe Tabelle 9). Eine exploratorische Analyse des PFS bei den 313 (44 %) Patienten mit Tumoren ohne *PIK3CA/AKT1/PTEN*-Alterationen zeigte eine HR von 0,79 (95%-KI: 0,61; 1,02), was darauf hindeutet, dass der Unterschied in der Gesamtpopulation hauptsächlich auf die Ergebnisse in der Population der Patienten zurückzuführen ist, deren Tumoren *PIK3CA/AKT1/PTEN*-Alterationen aufweisen. Die durch den Prüfarzt beurteilten PFS-Ergebnisse wurden durch konsistente Ergebnisse aus einer verblindeten, unabhängigen, zentralen Auswertung (*blinded independent central review*, BICR) unterstützt. Die durch den Prüfarzt beurteilte ORR betrug bei Patienten, die TRUQAP plus Fulvestrant bzw. Placebo plus Fulvestrant erhielten, in der Gesamtpopulation 22,9 % bzw. 12,2 %, und in der alterierten Subgruppe 28,8 % bzw. 9,7 %.

Die präspezifizierte finale OS-Analyse (DCO 16. Juni 2025) zeigte eine HR von 0,83 (95%-KI: 0,63;1,10) in der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Subgruppe und war nicht statistisch signifikant.

Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 9 sowie in Abbildung 1 dargestellt.

Tabelle 9 Progressionsfreies Überleben, beurteilt durch den Prüfarzt, und Gesamtüberleben in der *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierten Subgruppe

	PIK3CA/AKT1/PTEN-alterierte Subgruppe N = 289	
	TRUQAP plus Fulvestrant N = 155	Placebo plus Fulvestrant N = 134
PFS (DCO 15. August 2022)		
Anzahl der PFS-Ereignisse – n (%)	121 (78,1)	115 (85,8)
Medianes PFS in Monaten (95%-KI)	7,3 (5,5; 9,0)	3,1 (2,0; 3,7)
Hazard Ratio (95%-KI) ^a	0,50 (0,38; 0,65)	
p-Wert ^b	< 0,001	
OS (DCO 16. Juni 2025)		
Anzahl der OS-Ereignisse – n (%)	109 (70,3)	98 (73,1)
Medianes OS in Monaten (95%-KI) ^c	28,5 (24,2; 34,6)	30,4 (20,4; 34,0)
Hazard Ratio (95%-KI) ^d	0,83 (0,63; 1,10)	
p-Wert ^e	0,201	

^a Stratifiziertes *Cox-Proportional-Hazards*-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Capivasertib + Fulvestrant. Für die Gesamtpopulation, *Log-Rank*-Test und Cox-Modell stratifiziert nach Vorhandensein von Lebermetastasen (ja vs. nein), vorhergehende Anwendung von CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein) und geographischer Region (Region 1: USA, Kanada, Westeuropa, Australien und Israel, Region 2: Lateinamerika, Osteuropa und Russland vs. Region 3: Asien). Für die alterierte Population, *Log-Rank*-Test und Cox-Modell stratifiziert nach Vorhandensein von Lebermetastasen (ja vs. nein) und vorhergehender Anwendung von CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).

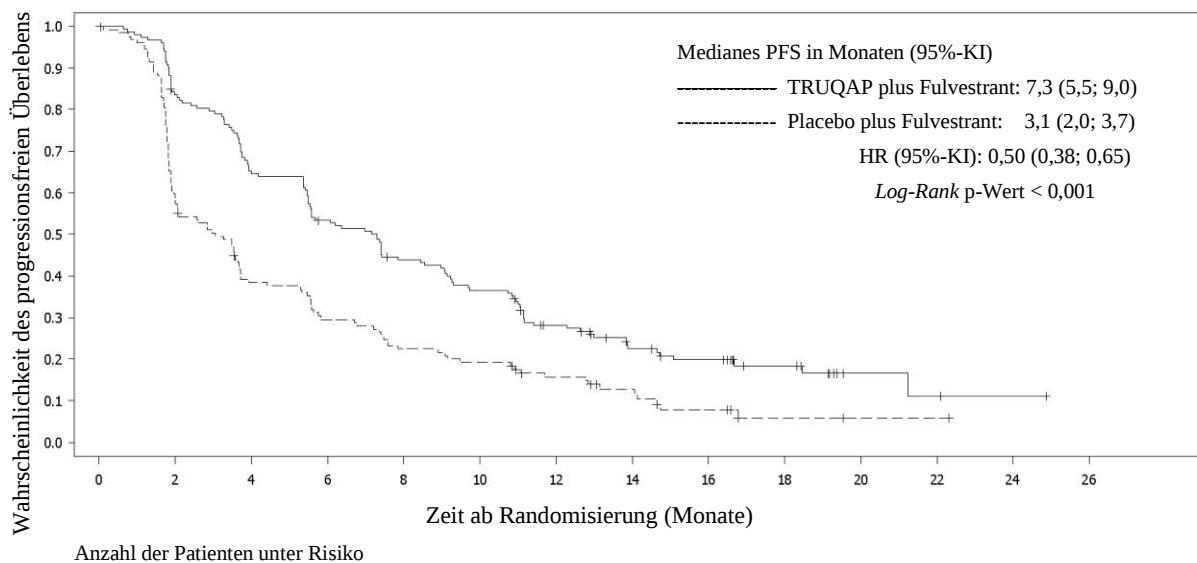
^b Stratifizierter *Log-Rank*-Test.

^c Kaplan-Meier-Schätzung. KI für das mediane Gesamtüberleben wurde abgeleitet basierend auf der *Brookmeyer-Crowley*-Methode.

^d Stratifiziertes *Cox-Proportional-Hazards*-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Capivasertib + Fulvestrant. Für die alterierte Population, *Log-Rank*-Test und Cox-Modell stratifiziert nach Vorhandensein von Lebermetastasen (ja vs. nein) und vorhergehender Anwendung von CDK4/6-Inhibitoren (ja vs. nein).

^e Stratifizierter *Log-Rank*-Test.

Abbildung 1 – Kaplan-Meier-Plot des progressionsfreien Überlebens – CAPitello-291-Studie (Beurteilung durch den Prüfarzt, *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterierte Subgruppe)



Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für TRUQAP eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen für die Behandlung von Brustkrebs gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Capiivasertib wurde bei gesunden Probanden und bei Patienten mit soliden Tumoren ermittelt. Die systemische Exposition (AUC und C_{max}) erhöhte sich bei Patienten nach Gabe einer Einzeldosis proportional über einen Dosisbereich von 80 bis 800 mg. Nach Gabe einer Mehrfachdosis von 80 bis 600 mg zweimal täglich erhöhte sich die AUC leicht überproportional zur Dosis. Bei intermittierender Dosierung von Capiivasertib 400 mg zweimal täglich über 4 Tage und einer Einnahmepause von 3 Tagen werden die *steady-state*-Konzentrationen von Capiivasertib mit einer AUC von 8069 hng/ml (37 %) und einer C_{max} von 1371 ng/ml (30 %) voraussichtlich an jedem 3. und 4. Dosierungstag pro Woche erreicht, beginnend mit Woche 2. An den Tagen ohne Dosierung sind die Plasmakonzentrationen niedrig (ca. 0,5 % bis 15 % des *steady-state*- C_{max}).

Resorption

Capiivasertib wird schnell resorbiert, wobei die Spitzenkonzentration (C_{max}) bei den Patienten nach ca. 1–2 Stunden beobachtet wird. Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit beträgt 29 %.

Einfluss von Nahrungsmitteln

Bei Gabe von Capiivasertib nach einer fett- und kalorienreichen Mahlzeit (ca. 1000 kcal) betrug nach einer Nacht ohne Nahrungsaufnahme der Quotient aus Nichtnüchtern- und Nüchtern-Zustand 1,32 bzw. 1,23 für AUC und C_{max} . Bei Gabe von Capiivasertib nach einer fett- und kalorienarmen Mahlzeit (ca. 400 kcal) war die Exposition mit der nach Nüchtern-Einnahme vergleichbar, wobei die Quotienten aus Nichtnüchtern- und Nüchtern-Zustand 1,14 bzw. 1,21 für AUC bzw. C_{max} betrugen. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme führte nicht zu klinisch relevanten Änderungen der Exposition.

Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen betrug nach intravenöser Anwendung bei gesunden Probanden 2,6 l/kg. Capivasertib wird nicht stark an Plasmaproteine gebunden (ungebundener Anteil 22 %) und der Blut-zu-Plasma-Quotient beträgt 0,71.

Biotransformation

Capivasertib wird hauptsächlich über CYP3A4- und UGT2B7-Enzyme metabolisiert. Der Hauptmetabolit im humanen Plasma war ein Ether-Glucuronid, das fast 83 % des gesamten arzneimittelbezogenen Materials ausmachte. Ein geringfügiger oxidativer Metabolit wurde mit 2 % quantifiziert und Capivasertib machte 15 % des gesamten zirkulierenden arzneimittelbezogenen Materials aus. Es wurden keine aktiven Metaboliten identifiziert.

Elimination

Die effektive Halbwertszeit nach mehrfacher Anwendung bei Patienten betrug 8,3 h. Die mittlere Gesamtplasmaclearance betrug 38 l/h nach einmaliger intravenöser Anwendung bei gesunden Probanden. Die mittlere orale Gesamtplasmaclearance betrug 60 l/h nach einmaliger oraler Gabe und nahm nach wiederholter Gabe von 400 mg zweimal täglich um 8 % ab.

Nach einer oralen Einzeldosis von 400 mg betrug die mittlere Gesamtwiederfindung der radioaktiv markierten Dosis im Urin 45 % und 50 % im Fäzes. Die renale Clearance betrug 21 % der Gesamtclearance. Capivasertib wird hauptsächlich durch Metabolisierung ausgeschieden.

Besondere Patientengruppen

Einfluss von ethnischer Herkunft, Alter, Geschlecht und Gewicht

Basierend auf pharmakokinetischen Populationsanalysen zeigten AUC und C_{max} , dass ethnische Herkunft (einschließlich weißer und japanischer Patienten), Geschlecht oder Alter keinen wesentlichen Einfluss auf die Capivasertib-Exposition hatten. Es zeigte sich eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der apparenten oralen Clearance von Capivasertib und dem Körpergewicht. Im Vergleich zu einem Patienten mit einem Körpergewicht von 66 kg wird bei einem Patienten mit 47 kg eine um 12 % höhere AUC erwartet. Da der vorhergesagte Effekt des Körpergewichts auf die Capivasertib-Exposition gering war, ergibt sich daraus keine Grundlage für eine Dosismodifikation.

Nierenfunktionsstörung

Basierend auf pharmakokinetischen Populationsanalysen waren AUC und C_{max} bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 60 bis 89 ml/min) verglichen mit Patienten mit normaler Nierenfunktion um 1 % erhöht. AUC und C_{max} waren bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30 bis 59 ml/min) verglichen mit Patienten mit normaler Nierenfunktion um 16 % erhöht.

Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) liegen keine Daten vor.

Leberfunktionsstörung

Basierend auf pharmakokinetischen Populationsanalysen waren AUC und C_{max} bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Bilirubin $\leq$ ULN und AST > ULN, oder Bilirubin > 1 ULN bis $\leq$ 1,5 ULN) verglichen mit Patienten mit normaler Leberfunktion (Bilirubin $\leq$ ULN und AST $\leq$ ULN) um 5 % erhöht. Bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Bilirubin > 1,5 ULN bis $\leq$ 3 ULN) war, verglichen mit Patienten mit normaler Leberfunktion, die AUC um 17 % und die C_{max} um 13 % erhöht. Für Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung liegen nur wenige Daten vor und für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung liegen keine Daten vor.

Arzneimittelwechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung einer Einzeldosis von 400 mg Capiwasertib nach wiederholter Gabe des säurereducierenden Arzneimittels Rabeprazol 20 mg zweimal täglich über 3 Tage bei gesunden Probanden führte nicht zu klinisch relevanten Veränderungen der Capiwasertib-Exposition.

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Capiwasertib hauptsächlich über die Enzyme CYP3A4 und UGT2B7 metabolisiert wird. Die Ergebnisse klinischer Arzneimittelwechselwirkungs(*drug-drug interaction*, DDI)-Studien, in denen potenzielle DDI basierend auf CYP3A4-Interaktionen (Itraconazol und Enzalutamid) untersucht wurden, sind in Abschnitt 4.5 enthalten. Klinische DDI-Studien zur Untersuchung potenzieller DDIs basierend auf UGT2B7-Interaktionen wurden nicht durchgeführt.

In *in-vitro*-Studien wurden durch Capiwasertib die Stoffwechselenzyme CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 und UGT1A1 inhibiert sowie CYP1A2, CYP2B6 und CYP3A4 induziert. Auch die Arzneimitteltransporter BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT3, OCT2, MATE1 und MATE2K wurden *in vitro* inhibiert. Die Ergebnisse klinischer DDI-Studien, in denen potenzielle DDIs basierend auf CYP3A4-Interaktionen (Midazolam) untersucht wurden, sind in Abschnitt 4.5 enthalten. Klinische DDI-Studien zur Untersuchung potenzieller DDIs basierend auf CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C9-, CYP2D6-, UGT1A1-, BCRP-, OATP1B1-, OATP1B3-, OAT3-, OCT2-, MATE1- sowie MATE2K-Interaktionen wurden nicht durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Prälinik/Mehrfachdosen-Toxizität

Die wichtigsten Zielorgane oder Systeme in Bezug auf Toxizität waren der Insulinsignalweg (erhöhte Glukose- und Insulinwerte bei Ratten und Hunden), die männlichen Reproduktionsorgane (Degeneration der Tubuli bei Ratten und Hunden) sowie das Nierensystem bei Ratten (Polyurie, Abnahme der Zellgröße der tubulären Epithelzellen, verringerte Nierengröße und verringertes Nierengewicht). Die nach einmonatiger Verabreichung festgestellten Befunde waren innerhalb eines Monats nach Beendigung der Verabreichung weitgehend reversibel. Bei der empfohlenen Dosis von 400 mg zweimal täglich (basierend auf der Gesamt-AUC) traten Befunde bei Plasmakonzentrationen auf, die niedriger oder ähnlich denen beim Menschen waren (ungefähr das 0,14- bis 2-Fache).

In der 2-jährigen Karzinogenitätsstudie an Ratten wurde bei männlichen Ratten eine Degeneration der Augenlinsen beobachtet, und zwar bei Expositionen, die niedriger waren als die beim Menschen (das 0,1-Fache) bei der empfohlenen Dosis von 400 mg zweimal täglich (basierend auf der Gesamt-AUC). Dieses steht möglicherweise im Zusammenhang mit erhöhten Glukosewerten.

Bei Hunden wurden kardiovaskuläre Auswirkungen (QTc-Intervall-Verlängerung, erhöhte Herzkontraktilität und verminderter Blutdruck) bei Plasmakonzentrationen beobachtet, die bei der empfohlenen Dosis von 400 mg zweimal täglich ungefähr dem 1,4- bis 2,7-Fachen der erwarteten klinischen Exposition beim Menschen (basierend auf ungebundener C_{max}) entsprachen.

Mutagenität und Karzinogenität

In vitro zeigte Capiwasertib kein mutagenes oder genotoxisches Potenzial. Bei oraler Gabe an Ratten induzierte Capiwasertib Micronuclei im Knochenmark über einen aneugenischen Wirkmechanismus.

In einer 2-jährigen Karzinogenitätsstudie an Ratten wurde eine erhöhte Inzidenz und/oder ein erhöhter Schweregrad von Hypertrophie/Hyperplasie der Langerhans-Inseln (bei männlichen und weiblichen Ratten) sowie neoplastische Befunde in den Hoden männlicher Ratten festgestellt. Die Befunde wurden bei Expositionen beobachtet, die niedriger waren als die beim Menschen (das 0,2- bis 0,5-Fache) bei der empfohlenen Dosis von 400 mg zweimal täglich (basierend auf der Gesamt-AUC).

Reproduktionstoxizität

Embryofetale-/Entwicklungstoxizität

In einer embryofetalen Studie an Ratten führte Capivasertib zu vermehrtem Verlust nach der Implantation, einer Zunahme der früh-embryonalen Sterblichkeit, zusammen mit einem verringerten Gewicht des schwangeren Uterus und des Fetus sowie geringfügigen viszerale Veränderungen beim Fetus. Diese Wirkungen wurden bei einer Dosis von 150 mg/kg/Tag beobachtet, die zu maternaler Toxizität führte, und bei der die Plasmakonzentrationen etwa das 0,8-Fache der Exposition beim Menschen bei der empfohlenen Dosis von 400 mg zweimal täglich betrugen (basierend auf der Gesamt-AUC). Wurde Capivasertib trächtigen Ratten während der gesamten Trächtigkeit und der frühen Laktation in einer Dosis von 150 mg/kg/Tag verabreicht, kam es zu einer Verringerung des Wurf- und Jungtiergewichts.

Eine Exposition gegenüber Capivasertib wurde bei säugenden Jungtieren bestätigt, was darauf hindeuten könnte, dass Capivasertib in die Muttermilch übergeht.

Fertilität

Capivasertib hat zu testikulärer Toxizität geführt und kann bei reproduktionsfähigen Männern die Fertilität beeinträchtigen. Es wurden keine Tierstudien zu den Auswirkungen auf die Fertilität weiblicher Ratten durchgeführt. Im Rahmen von Toxizitätsstudien nach wiederholter Gabe wurden einige Gewichtsveränderungen des Uterus bei weiblichen Ratten berichtet, die auf Veränderungen des Östruszyklus zurückgeführt wurden. Die histopathologische Untersuchung im Rahmen von Studien an Ratten und Hunden zeigte keine behandlungsbedingten Auswirkungen auf die weiblichen Fortpflanzungsorgane, welche auf eine Beeinträchtigung der weiblichen Fertilität hindeuten könnten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose (E460i)
Calciumhydrogenphosphat
Croscarmellose-Natrium (E468)
Magnesiumstearat (E470b)

Filmüberzug

Hypromellose
Titandioxid (E171)
Macrogol 3350
Polydextrose
Copovidon
Mittelkettige Triglyceride
Eisen(II,III)-oxid (E172)
Eisen(III)-oxid (E172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminium-Blisterpackung mit 16 Filmtabletten. Packung mit 64 Tabletten (4 Blisterpackungen).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/24/1820/001 160-mg-Tabletten
EU/1/24/1820/002 200-mg-Tabletten

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 17. Juni 2024

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Schweden

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**UMKARTON****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

TRUQAP 160 mg Filmtabletten
Capivasertib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 160 mg Capivasertib

3. SONSTIGE BESTANDTEILE**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Filmtablette

64 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

Starttag hier notieren:

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

truqap 160 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**UMKARTON****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

TRUQAP 200 mg Filmtabletten
Capivasertib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 200 mg Capivasertib

3. SONSTIGE BESTANDTEILE**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Filmtablette

64 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

Starttag hier notieren:

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

truqap 200 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN**BLISTERPACKUNG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

TRUQAP 160 mg Tabletten
Capivasertib

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Tag 1
Tag 2
Tag 3
Tag 4

Sonne-/Mond-Symbole

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN**BLISTERPACKUNG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

TRUQAP 200 mg Tabletten
Capivasertib

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Tag 1
Tag 2
Tag 3
Tag 4

Sonne-/Mond-Symbole

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

TRUQAP 160 mg Filmtabletten TRUQAP 200 mg Filmtabletten Capiwasertib

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist TRUQAP und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von TRUQAP beachten?
3. Wie ist TRUQAP einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist TRUQAP aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist TRUQAP und wofür wird es angewendet?

Was TRUQAP ist

TRUQAP ist ein Arzneimittel zur Behandlung von Krebserkrankungen. Es enthält den Wirkstoff Capiwasertib. Capiwasertib gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die AKT-Hemmer genannt werden.

Wofür TRUQAP angewendet wird

TRUQAP in Kombination mit Fulvestrant (einem weiteren Arzneimittel gegen Krebserkrankungen) wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit Östrogenrezeptor(ER)-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, der fortgeschritten ist oder in andere Regionen des Körpers gestreut hat mit einem oder mehreren abnormalen „PIK3CA“- „AKT1“- oder „PTEN“-Genen und der auf andere Arzneimittel, die die Wirkung von Hormonen blockieren (hormonelle Behandlung), nicht anspricht. Frauen vor den Wechseljahren werden zusätzlich mit einem Arzneimittel behandelt, das Luteinisierungshormon-Releasingshormon(LHRH)-Agonist genannt wird. Bei Männern wird der Arzt entscheiden, ob sie mit einem LHRH-Agonisten behandelt werden sollten.

Ihr Arzt wird Ihren Krebs untersuchen, um festzustellen, ob der Krebs mindestens ein abnormales „PIK3CA“- „AKT1“- oder „PTEN“-Gen aufweist. Damit wird sichergestellt, dass TRUQAP für Sie geeignet ist.

Wie TRUQAP wirkt

TRUQAP wirkt, indem es die Wirkungen bestimmter Eiweiße, der sogenannten AKT-Kinasen, blockiert. Diese Eiweiße helfen den Krebszellen dabei zu wachsen und sich zu vermehren. Durch die Hemmung ihrer Aktivität kann TRUQAP das Wachstum der Krebszellen reduzieren.

Wenn Sie Fragen dazu haben, wie TRUQAP wirkt oder warum Ihnen dieses Arzneimittel verschrieben wurde, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Mit welchem anderen Arzneimittel wird TRUQAP angewendet?

Wenn Sie dieses Arzneimittel einnehmen, erhalten Sie ebenfalls ein weiteres Arzneimittel, das Fulvestrant heißt.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von TRUQAP beachten?

TRUQAP darf nicht eingenommen werden,

wenn Sie allergisch gegen Capivasertib oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie TRUQAP einnehmen, wenn:

- Sie Diabetes oder hohen Blutzucker (Hyperglykämie) oder Anzeichen von hohem Blutzucker wie übermäßigem Durst und Mundtrockenheit, häufigeres Wasserlassen, größere Urinmengen als üblich, gesteigerten Appetit mit Gewichtsverlust haben oder jemals hatten.
- Sie derzeit an Infektionen leiden.
- Sie Durchfall oder weichen Stuhlgang haben.
- Sie Hautausschlag oder andere Hauterkrankungen haben.
- Sie Nierenerkrankungen oder hohe Kreatinin- oder Harnsäurewerte in Ihrem Blut haben (festgestellt bei Blutuntersuchungen).
- Sie Leberprobleme haben.

Bitten Sie Ihren Arzt, Ihnen die Packungsbeilage von Fulvestrant auszuhändigen, da diese wichtige Informationen über das Arzneimittel enthält.

Bitte sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt, wenn bei Ihnen eine der nachfolgenden Nebenwirkungen während der Behandlung mit TRUQAP auftritt. Ihr Arzt muss möglicherweise diese Symptome behandeln, Ihre Behandlung unterbrechen, Ihre Dosis reduzieren oder Ihre Behandlung mit TRUQAP dauerhaft absetzen:

Hohe Blutzuckerwerte (Hyperglykämie)

- Ihr Arzt wird Ihre Blutzuckerwerte vor Beginn, aber auch regelmäßig während der Behandlung mit TRUQAP und insbesondere in den ersten acht Wochen der Behandlung häufiger überwachen. Ihre Blutzuckerwerte sollten vor der TRUQAP-Einnahme am 3. oder 4. Einnahmetag einer Woche überwacht werden. Auf der Basis dieser Ergebnisse wird der Arzt erforderliche Maßnahmen ergreifen, wie z. B. die Verschreibung eines blutzuckersenkenden Arzneimittels, und den Rat eines Diabetologen einholen. Wenn Sie Diabetes haben, müssen Ihre Blutzuckerwerte und Ihre Arzneimittel häufiger überwacht werden.
- Ihr Arzt wird Ihnen genau erläutern, wann und wo die Blutuntersuchungen durchgeführt werden. Die Behandlung mit TRUQAP darf nur eingeleitet werden, wenn Ihre Blutzuckerwerte laut den Untersuchungen in Ordnung sind. Der Grund hierfür ist, dass TRUQAP die Blutzuckerwerte erhöhen kann (Hyperglykämie), was schwerwiegend sein und Komplikationen mit tödlichem Ausgang zur Folge haben kann.

- Zu den Anzeichen eines hohen Blutzuckers gehören übermäßiger Durst, Mundtrockenheit, häufigeres Wasserlassen, größere Urinmengen als üblich, gesteigerter Appetit mit Gewichtsverlust. Weitere Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Atembeschwerden, fruchtiger Atemgeruch, Verwirrtheit, ungewöhnliche Müdigkeit oder Schläfrigkeit können Anzeichen einer akuten Komplikation eines erhöhten Blutzuckerwerts sein.

Anzeichen für Durchfall

- Ihr Arzt oder Apotheker wird Ihnen raten, mehr Flüssigkeit zu trinken oder Arzneimittel zur Behandlung von Durchfall einzunehmen.
- Anzeichen von Durchfall sind weicher oder wässriger Stuhlgang.

Hautausschlag und andere durch Arzneimittel ausgelöste Hautreaktionen

- Zu den Anzeichen eines Hautausschlags und anderer durch Arzneimittel ausgelöste Hautreaktionen gehören Hautausschlag, Hautrötung, Blasenbildung auf den Lippen, Augen oder dem Mund, Hautabschälung, trockene Haut, Hautentzündung mit Hautausschlag, Ablösung und/oder Abschuppung der Hautoberfläche.

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel wird für Kinder oder Jugendliche unter 18 Jahren nicht empfohlen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von TRUQAP wurden in dieser Altersgruppe nicht untersucht.

Einnahme von TRUQAP zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Dazu gehören auch nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel. Einige Arzneimittel, die zur Behandlung von Infektionen angewendet werden, können das Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen bei TRUQAP erhöhen und Ihr Arzt muss möglicherweise die Dosis von TRUQAP reduzieren. Siehe folgende Beispiele:

- bestimmte Antibiotika (z. B. Clarithromycin, Telithromycin).
- bestimmte Antipilzmittel (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol, Posaconazol).
- bestimmte Antivirenmittel (z. B. Boceprevir, Nelfinavir, Ritonavir, Telaprevir).

Einige Arzneimittel können die Wirksamkeit von TRUQAP verringern, z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Johanniskraut (ein pflanzliches Arzneimittel) und Rifampicin.

TRUQAP kann auch das Risiko von Nebenwirkungen bei bestimmten anderen Arzneimitteln wie Bupropion, Carbamazepin, Ciclosporin, Fentanyl, Irinotecan und Simvastatin erhöhen oder deren Wirksamkeit verändern. Möglicherweise muss der Arzt die Dosis dieser Arzneimittel anpassen.

Die hier aufgelisteten Arzneimittel sind möglicherweise nicht die einzigen, die die Wirkung von TRUQAP beeinflussen können. Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie sich nicht sicher sind, ob Ihr Arzneimittel zu den oben aufgeführten Arzneimitteln gehört.

Schwangerschaft und Fortpflanzungsfähigkeit

Nehmen Sie TRUQAP nicht ein, wenn Sie schwanger sind oder planen, schwanger zu werden.

TRUQAP kann Ihrem ungeborenen Kind schaden.

Wenn Sie eine Frau sind, die schwanger werden könnte, wird Ihr Arzt Sie bitten, vor Beginn der Behandlung einen negativen Schwangerschaftstest vorzulegen, und wird Ihnen raten, während der Behandlung Schwangerschaftstests durchzuführen.

Empfängnisverhütung bei Frauen und Männern

Wenn Sie eine Frau sind, sollten Sie während der Einnahme von TRUQAP eine Schwangerschaft vermeiden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über Verhütung, wenn eine Möglichkeit besteht, dass Sie schwanger werden können. Wenn Sie schwanger werden können, sollten Sie während der Behandlung mit TRUQAP und für 4 Wochen nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Wenn Sie während der Behandlung schwanger werden, müssen Sie umgehend mit Ihrem Arzt sprechen. Ihr Arzt kann Sie über geeignete Verhütungsmethoden beraten.

Wenn Sie ein Mann sind, müssen Sie während der Einnahme von TRUQAP und für 16 Wochen nach der letzten Dosis beim Geschlechtsverkehr mit einer Partnerin, die schwanger ist oder schwanger werden kann, ein Kondom verwenden. Ihre Partnerin muss ebenfalls eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Wenn Ihre Partnerin schwanger wird, müssen Sie umgehend Ihren Arzt informieren.

Stillzeit

Informieren Sie Ihren Arzt vor der Einnahme von TRUQAP, wenn Sie stillen. Um die Sicherheit Ihres Kindes zu gewährleisten, sollten Sie während der Behandlung mit TRUQAP nicht stillen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

TRUQAP kann Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Wenn Sie sich während der Einnahme von TRUQAP müde fühlen, seien Sie beim Führen von Fahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen besonders vorsichtig.

TRUQAP enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist TRUQAP einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

- Die übliche Anfangsdosis beträgt 400 mg (zwei 200-mg-Tabletten), die vier Tage lang zweimal täglich eingenommen wird (insgesamt 4 Tabletten pro Tag), gefolgt von drei Tagen ohne Einnahme. Siehe Tabelle 1.
- Schlucken Sie die Tabletten im Ganzen mit Wasser und nehmen Sie diese an den Einnahmetagen jeweils im Abstand von 12 Stunden (2 Tabletten am Morgen und 2 Tabletten am Abend) ungefähr zur gleichen Uhrzeit ein.
- Kauen, zerbrechen oder teilen Sie die Tabletten vor dem Schlucken nicht. Schlucken Sie keine Tablette, die zerbrochen, rissig oder anderweitig beschädigt ist, da Sie eventuell nicht die volle Dosis einnehmen würden.
- Sie können die Tabletten mit oder ohne Nahrung einnehmen.

Tabelle 1 Dosierungsschema von TRUQAP

Tag	1	2	3	4	5*	6*	7*
morgens	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg			
abends	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg			

* Keine Einnahme an den Tagen 5, 6 und 7.

Notieren Sie den Tag, an dem Sie Ihre erste Dosis einnehmen, auf der Packung.

Wenn Sie TRUQAP einnehmen, erhalten Sie ebenfalls ein weiteres Arzneimittel, das Fulvestrant heißt. Ihr Arzt wird die Dosierung und das Dosierungsschema für Fulvestrant festlegen.

Wenn Sie sich erbrechen, nehmen Sie keine zusätzliche Dosis. Nehmen Sie die nächste Dosis von TRUQAP zur gewohnten Zeit ein.

Vermeiden Sie während der Einnahme von TRUQAP Grapefruit und Grapefruitsaft, da dies die Nebenwirkungen von TRUQAP verstärken könnte.

Abhängig davon, wie Ihr Körper auf die Behandlung mit TRUQAP reagiert, kann Ihr Arzt die Dosis von TRUQAP anpassen. Es ist sehr wichtig, dass Sie den Anweisungen Ihres Arztes folgen. Wenn Sie bestimmte Nebenwirkungen haben, kann Ihr Arzt Ihre Dosis reduzieren, Ihre Behandlung für eine gewisse Zeit unterbrechen oder Ihre Behandlung beenden.

Je nach der verschriebenen Dosis wird die folgende Anzahl an Tabletten eingenommen:

- 400-mg-Dosis: zwei 200-mg-Tabletten zweimal täglich
- 320-mg-Dosis: zwei 160-mg-Tabletten zweimal täglich
- 200-mg-Dosis: eine 200-mg-Tablette zweimal täglich

Wie lange soll TRUQAP eingenommen werden?

Nehmen Sie TRUQAP so lange ein, wie Ihr Arzt es Ihnen gesagt hat.

Es handelt sich um eine Langzeittherapie, die möglicherweise Monate oder auch Jahre dauern kann. Ihr Arzt überwacht regelmäßig Ihren Gesundheitszustand und überprüft, ob die Behandlung wie erwartet wirkt. Wenn Sie Fragen haben, wie lange Sie TRUQAP einnehmen sollen, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Wenn Sie eine größere Menge von TRUQAP eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie zu viele Tabletten eingenommen haben oder eine andere Person Ihr Arzneimittel eingenommen hat, wenden Sie sich unverzüglich an Ihren Arzt oder das nächste Krankenhaus. Zeigen Sie die TRUQAP-Packung und diese Packungsbeilage vor. Es kann eine ärztliche Behandlung notwendig sein.

Wenn Sie die Einnahme von TRUQAP vergessen haben

Wenn Sie die Einnahme von TRUQAP vergessen haben, können Sie die Einnahme noch innerhalb von 4 Stunden nach der gewohnten Einnahmezeit nachholen.

Wenn mehr als 4 Stunden nach Ihrer gewohnten Einnahmezeit verstrichen sind, lassen Sie diese Dosis aus. Nehmen Sie die nächste Dosis zur gewohnten Zeit ein. Das Dosierungsschema ist in Tabelle 1 angegeben. Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, um die Einnahme der vergessenen Dosis nachzuholen.

Wenn Sie die Einnahme von TRUQAP abbrechen

Brechen Sie die Einnahme von TRUQAP nicht ab, bevor Ihr Arzt es Ihnen sagt. Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Bitte sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt, wenn bei Ihnen eine der nachfolgenden Nebenwirkungen während der Behandlung mit TRUQAP auftritt. Ihr Arzt muss möglicherweise diese Symptome behandeln, Ihre Behandlung unterbrechen, Ihre Dosis reduzieren oder Ihre Behandlung mit TRUQAP dauerhaft absetzen.

Hohe Blutzuckerwerte (Hyperglykämie)

- Übermäßiger Durst und Mundtrockenheit
- Häufigeres Wasserlassen als üblich
- Größere Urinmenge als üblich
- Gesteigerter Appetit mit Gewichtsverlust

Ihr Arzt oder Apotheker überwacht Ihre Blutzuckerwerte, bevor Sie mit der Einnahme von TRUQAP beginnen und während der Behandlung. Wenn Sie Diabetes haben, werden Ihre Blutzuckerwerte häufiger überwacht.

Durchfall

- Weicher oder wässriger Stuhlgang

Ihr Arzt oder Apotheker wird Ihnen raten, mehr Flüssigkeit zu trinken oder Arzneimittel zur Behandlung von Durchfall einzunehmen.

Hautausschlag und andere durch Arzneimittel ausgelöste Hautreaktionen

- Hautausschlag

- Hautrötung
- Blasenbildung auf den Lippen, Augen oder dem Mund
- Hautabschälung
- Trockene Haut
- Hautentzündung mit Hautausschlag
- Ablösung und/oder Abschuppung der Hautoberfläche

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal unverzüglich, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Infektion der Bereiche des Körpers, die Urin sammeln und ausscheiden (Harnwegsinfektion)
- Niedriger Hämoglobinwert im Blut
- Appetitlosigkeit
- Übelkeit
- Erbrechen
- Wunde Stellen im Mund oder Geschwüre mit Zahnfleischentzündung (Stomatitis)
- Juckreiz (Pruritus)
- Müdigkeit
- Kopfschmerzen

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Ungewöhnlicher Geschmack im Mund (Dysgeusie)
- Magenverstimmung, Verdauungsprobleme (Dyspepsie)
- Hautausschlag
- Schmerzen, Rötung und Schwellung der Schleimhäute in unterschiedlichen Körperregionen, z. B. der Genitalschleimhaut (Schleimhautentzündung)
- Hohe Kreatininwerte im Blut, festgestellt bei Blutuntersuchungen, was ein Anzeichen für Nierenprobleme sein kann
- Hoher Blutwert von glykosyliertem Hämoglobin (ein Marker für die Blutzuckerwerte der letzten 8 bis 12 Wochen)
- Niedriger Kaliumwert im Blut
- Schwindel
- Ohnmacht (Synkope)
- Bauchschmerzen
- Fieber
- Nierenprobleme einschließlich schnellem Verlust der Nierenfunktion (akute Nierenschädigung)
- Gewichtsverlust

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Überempfindlichkeit
- Toxischer Hautausschlag (allergischer Ausschlag)
- Diabetische Ketoazidose (eine schwerwiegende Komplikation eines hohen Blutzuckerwerts)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist TRUQAP aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verw. bis“ und auf der Blisterpackung nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht anwenden, wenn Sie eine Beschädigung der Verpackung bemerken oder wenn die Tablette zerbrochen, rissig oder anderweitig nicht intakt ist.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was TRUQAP enthält

Der Wirkstoff von TRUQAP ist Capivasertib.

- Jede 160-mg-Filmtablette TRUQAP enthält 160 mg Capivasertib.
- Jede 200-mg-Filmtablette TRUQAP enthält 200 mg Capivasertib.

Die sonstigen Bestandteile sind:

- Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose (E460i), Calciumhydrogenphosphat, Croscarmellose-Natrium (E468) und Magnesiumstearat (E470b) (siehe Abschnitt 2 „TRUQAP enthält Natrium“).
- Filmüberzug: Hypromellose, Titandioxid (E171), Macrogol 3350, Polydextrose, Copovidon, mittelkettige Triglyceride, Eisen(II,III)-oxid (E172), Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172).

Wie TRUQAP aussieht und Inhalt der Packung

TRUQAP 160 mg Filmtabletten

Runde, bikonvexe, beige Filmtabletten, auf der einen Seite mit der Prägung „CAV“ oberhalb von „160“ versehen und auf der anderen Seite glatt. Ungefäher Durchmesser: 10 mm.

TRUQAP 200 mg Filmtabletten

Kapselförmige, bikonvexe, beige Filmtabletten, auf der einen Seite mit der Prägung „CAV 200“ versehen und auf der anderen Seite glatt. Ungefähre Größe: 14,5 mm (Länge), 7,25 mm (Breite).

TRUQAP wird in Aluminium-Blisterpackungen (mit Sonnen-Symbol für den Morgen/Mond-Symbol für den Abend) mit 16 Filmtabletten geliefert. Jede Packung enthält 64 Tabletten (4 Blisterpackungen).

Pharmazeutischer Unternehmer

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

Hersteller

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Schweden

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

België/Belgique/Belgien

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

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
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

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

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija

Tel: +371 67377100

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu/> verfügbar.