

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

TRUQAP 160 mg õhukese polümeerikattega tabletid
TRUQAP 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

TRUQAP 160 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 160 mg kapivasertiibi.

TRUQAP 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg kapivasertiibi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

TRUQAP 160 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Ümmargused kaksikkumerad beežid õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „CAV“ ja selle all „160“ ning mille teine külg on tühi. Ligikaudne läbimõõt: 10 mm.

TRUQAP 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kapslikujulised kaksikkumerad beežid õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „CAV 200“ ja mille teine külg on tühi. Ligikaudne suurus: 14,5 mm (pikkus), 7,25 mm (laius).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

TRUQAP kombinatsioonis fulvestrandiga on näidustatud östrogeenretseptor (*estrogen receptor*, ER)-positiivse, HER2-negatiivse, ühe või enama *PIK3CA/AKT1/PTEN*-mutatsiooniga lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähi raviks täiskasvanud patsientidele pärast haiguse retsidiveerumist või progresseerumist endokriinravi ajal või järgselt (vt lõik 5.1).

Pre- või perimenopausis naistel tuleb TRUQAPi pluss fulvestranti kombineerida luteiniseerivat hormooni vabastava hormooni (*luteinising hormone releasing hormone*, LHRH) agonistiga.

Meestel tuleb kaaluda LHRH agonisti manustamist vastavalt kehtivatele ravijuhenditele.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi TRUQAPiga peab alustama ja jälgima vähivastaste ravimite kasutamiskogemusega arst.

TRUQAPi sobivus ER-positiivse, HER2-negatiivse kaugelearenenud rinnavähiga patsientidele määratakse kindlaks ühe või enama *PIK3CA/AKT1/PTEN*-mutatsiooni leiu põhjal, mida tuleks hinnata kasutades CE-märgisega ja vastava sihtotstarbega *in vitro* diagnostikameditsiiniseadet (IVD). Kui vastav CE-märgisega IVD pole kättesaadav, tuleks kasutada alternatiivset valideeritud testi.

Annustamine

TRUQAPi soovitatav annus on 400 mg (kaks 200 mg tabletti) kaks korda ööpäevas ligikaudu 12-tunnise vahega (ööpäevane koguannus 800 mg) 4 päeva jooksul, millele järgneb 3 ravivaba päeva. Vt tabel 1.

Tabel 1 TRUQAPi iganädalane annustamisskeem

Päev	1	2	3	4	5*	6*	7*
Hommik	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg			
Õhtu	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg			

* 5., 6. ja 7. päeval ravimit ei manustata.

TRUQAPi tuleb manustada koos fulvestrandiga. Fulvestrandi soovitatav annus on 500 mg, manustatuna päevaldel 1, 15 ja 29 ning seejärel üks kord kuus. Lisateavet vt fulvestrandi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Vahelejäänud annus

Kui TRUQAPi annus ununeb manustamata, võib selle sisse võtta 4 tunni jooksul pärast tavapärasest manustamisega. Kui möödunud on rohkem kui 4 tundi, tuleb annus jätta võtmata. TRUQAPi järgmine annus tuleb võtta tavalisel ajal. Annused tuleb võtta vähemalt 8-tunnise vahega.

Oksendamine

Kui patsient oksendab, ei tohi lisaannust võtta. TRUQAPi järgmine annus tuleb võtta tavalisel ajal.

Ravi kestus

Ravi kapivasertiibiga peab jätkuma kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.

Annuse kohandamine

Ravi TRUQAPiga võib katkestada kõrvaltoimete ohjamiseks ning kaaluda võib annuse vähendamist. TRUQAPi annuse vähendamine peab toimuma tabelis 2 kirjeldatud skeemi alusel. Kapivasertiibi annust võib vähendada kuni kahel korral. Annuse muutmise juhised spetsiifiliste kõrvaltoimete korral on toodud tabelites 3...5.

Tabel 2 TRUQAPi annuse vähendamise juhised kõrvaltoimete korral

TRUQAP	Annus ja raviskeem	Tablettide arv ja tugevus
Algannus	400 mg kaks korda ööpäevas 4 päeva jooksul, millele järgneb 3 ravivaba päeva	Kaks 200 mg tabletti kaks korda ööpäevas
Esimene annuse vähendamine	320 mg kaks korda ööpäevas 4 päeva jooksul, millele järgneb 3 ravivaba päeva	Kaks 160 mg tabletti kaks korda ööpäevas
Teine annuse vähendamine	200 mg kaks korda ööpäevas 4 päeva jooksul, millele järgneb 3 ravivaba päeva	Üks 200 mg tablett kaks korda ööpäevas

Tabel 3 TRUQAPi annuse muutmise soovitused hüperglükeemia korral^a

CTCAE raskusaste ^b ja paastuglukoosi (<i>fasting glucose</i> , FG) ^c väärtused enne TRUQAPi annuse manustamist	Soovitused ^d
1. aste > ULN...160 mg/dl või > ULN...8,9 mmol/l	TRUQAPi annuse kohandamine ei ole vajalik. Kaaluda suukaudse diabeediravi alustamist või tõhustamist ^e .
2. aste > 160...250 mg/dl või > 8,9...13,9 mmol/l	Katkestada ravi TRUQAPiga ja alustada või tõhustada suukaudset diabeediravi. Kui FG väheneb 28 päeva jooksul väärtuseni ≤ 160 mg/dl (või ≤ 8,9 mmol/l), alustada uuesti ravi TRUQAPi sama annusega ning jätkata alustatud või tõhustatud diabeediravi. Kui FG väheneb väärtuseni ≤ 160 mg/dl (või ≤ 8,9 mmol/l) pärast 28 päeva, alustada uuesti ravi TRUQAPi ühe annusetaseme võrra väiksema annusega ning jätkata alustatud või tõhustatud diabeediravi.
3. aste > 250...500 mg/dl või > 13,9...27,8 mmol/l	Katkestada ravi TRUQAPiga ja konsulteerida diabeedispetsialistiga. Alustada või tõhustada suukaudset diabeediravi. Kliinilise vajaduse korral kaaluda täiendava diabeediravimi, näiteks insuliini ^f lisamist. Kaaluda intravenoosset vedelikravi ja rakendada muud sobivat ravi vastavalt kohalikele ravijuhistele. Kui FG väheneb 28 päeva jooksul väärtuseni ≤ 160 mg/dl (või ≤ 8,9 mmol/l), alustada uuesti ravi TRUQAPi ühe annusetaseme võrra väiksema annusega ning jätkata alustatud või tõhustatud diabeediravi. Kui FG ei vähene väärtuseni ≤ 160 mg/dl (või ≤ 8,9 mmol/l) 28 päeva jooksul sobiva ravi kasutamisel, lõpetada alaliselt ravi TRUQAPiga.
4. aste > 500 mg/dl või > 27,8 mmol/l	Katkestada ravi TRUQAPiga ja konsulteerida diabeedispetsialistiga. Alustada või tõhustada sobivat diabeediravi. Kaaluda insuliini ^f lisamist (annus ja kestus vastavalt kliinilisele vajadusele), intravenoosset vedelikravi ja rakendada muud sobivat ravi vastavalt kohalikele ravijuhistele. Kui FG väheneb 24 tunni jooksul väärtuseni ≤ 500 mg/dl (või ≤ 27,8 mmol/l), järgida tabelis vastava raskusastme puhul toodud juhiseid. Kui FG kinnitatud väärtus 24 tunni pärast on > 500 mg/dl (või > 27,8 mmol/l), lõpetada alaliselt ravi TRUQAPiga.

^a Kahtlustatud või kinnitatud diabeetilise ketoatsidoosi (*diabetic ketoacidosis*, DKA) ravi kohta vt lõik 4.4.

^b Raskusastme määramine vastavalt NCI CTCAE (USA Riikliku Vähiinstituudi kõrvaltoimete üldised terminoloogilised kriteeriumid) versioonile 4.03.

^c Arvestada tuleb ka HbA1C väärtuste suurenemisega.

^d Täiendavad soovitused glükeemia ja teiste metaboolsete näitajate jälgimise kohta vt lõik 4.4 „Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel“.

^e Diabeediravimi valimisel tuleb kaaluda nõu pidamist diabeedispetsialistiga. Arvestada tuleb diabeedivastase ravimi manustamisega seotud hüperglükeemia võimalusega päevadel, mil TRUQAPi ei manustata. Patsiendid peaksid kaaluma ka nõu pidamist toitumisspetsialistiga elustiili muutuste osas, mis võivad vähendada hüperglükeemiat (vt lõik 4.4).

Metformiin on praegu eelistatud suukaudne diabeedivastane ravim, mida kapivasertiibi uuringutes osalevatel patsientidel esineva hüperglükeemia raviks soovitatakse. Metformiini ja kapivasertiibi kombinatsiooni saavate patsientide puhul tuleb olla ettevaatlik ravimi annustamisel ja ravi juhtimisel. Metformiini ja kapivasertiibi võimaliku koostoime tõttu (põhjustatud metformiini eritumisel osalevate renaalsete transporterite [nt OCT2] inhibeerimisest) on kapivasertiibi ja metformiini samaaegsel kasutamisel soovitatav jälgida kreatiniini taset iganädalaselt kuni 3 nädalat pärast metformiiniga ravi alustamist ja seejärel iga tsükli 1. päeval. Metformiini tuleb manustada ainult nendel päevadel, mil manustatakse ka kapivasertiibi (kapivasertiibi poolväärtusaeg on ligikaudu 8 tundi) ja metformiinravi tuleb katkestada kui kapivasertiibravi katkestatakse, kui ei ole muud kliinilist näidustust.

^f Insuliini kasutamise kogemus ravi ajal TRUQAPiga on piiratud.

Kõhulahtisus

Korduva kõhulahtisusega patsientidel tuleb kaaluda teisest profülaktikat (vt lõik 4.4).

Tabel 4 TRUQAPi annuse muutmise soovitused kõhulahtisuse korral

CTCAE raskusaste ^a	Soovitused
1. aste	TRUQAPi annuse kohandamine ei ole vajalik. Alustada sobivat kõhulahtisuse vastast ravi, tõhustada toetavat ravi ja jälgida vastavalt kliinilisele vajadusele.
2. aste	Alustada või tõhustada sobivat kõhulahtisuse vastast ravi, jälgida patsienti ja kliinilise vajaduse korral katkestada TRUQAPi manustamine kuni 28 päevaks, kuni kõhulahtisus on taandunud astmeni ≤ 1 , ning alustada uuesti ravi TRUQAPi sama või ühe annusetaseme võrra väiksema annusega, nagu kliiniliselt näidustatud. Kui 2. astme kõhulahtisus püsib või kordub, jätkata sobivat medikamentooset ravi ja alustada uuesti ravi TRUQAPi ühe annusetaseme võrra väiksema annusega, nagu kliiniliselt näidustatud.
3. aste	Katkestada ravi TRUQAPiga. Alustada või tõhustada sobivat kõhulahtisuse vastast ravi ja jälgida vastavalt kliinilisele vajadusele. Kui sümptomid paranevad 28 päeva jooksul astmeni ≤ 1 , alustada uuesti ravi TRUQAPi ühe annusetaseme võrra väiksema annusega. Kui sümptomid ei parane 28 päeva jooksul astmeni ≤ 1 , lõpetada alaliselt ravi TRUQAPiga.
4. aste	Lõpetada alaliselt ravi TRUQAPiga.

^a Raskusastme määramine vastavalt NCI CTCAE versioonile 5.0.

Lööve ja teised naha kõrvaltoimed

Kõigi naha kõrvaltoimete puhul sõltumata nende raskusest tuleb kaaluda nõu pidamist dermatoloogiga. Püsiva lööbe ja/või varem esinenud 3. astme lööbega patsientidel tuleb kaaluda teisest profülaktikat, jätkates suukaudsete antihistamiinide ja/või toopiliste steroidide kasutamist (vt lõik 4.4).

Tabel 5 TRUQAPi annuse muutmise soovitused lööbe ja teiste naha kõrvaltoimete puhul

CTCAE raskusaste ^a	Soovitused
1. aste	TRUQAPi annuse kohandamine ei ole vajalik. Kliinilise vajaduse korral alustada sümptomite leevendamiseks niisutavate vahendite kasutamist ja kaaluda suukaudse mittesedatiivse antihistamiini lisamist.
2. aste	Alustada või tõhustada paikset hormoonravi ja kaaluda mittesedatiivsete suukaudsete antihistamiinide kasutamist. Kui raviga paranemist ei saavutata, katkestada ravi TRUQAPiga. Kui lööve muutub kliiniliselt talutavaks, jätkata ravi samal annusetasemel.
3. aste	Katkestada ravi TRUQAPiga. Alustada sobivat dermatoloogilist ravi mõõduka/tugeva toimega toopilise steroidi, mittesedatiivsete suukaudsete antihistamiinide ja/või süsteemsete steroididega. Kui sümptomid paranevad 28 päeva jooksul astmeni ≤ 1 , alustada uuesti ravi TRUQAPi ühe annusetaseme võrra väiksema annusega. Kui sümptomid ei parane 28 päeva jooksul astmeni ≤ 1 , lõpetada ravi TRUQAPiga. Patsientidel, kellel tekib uuesti talumatu ≥ 3 . astme lööve, tuleb kaaluda ravi alalist lõpetamist TRUQAPiga.
4. aste	Lõpetada alaliselt ravi TRUQAPiga.

^a Raskusastme määramine vastavalt NCI CTCAE versioonile 5.0.

Teised kõrvaltoimed

Tabel 6 Annuse muutmise ja ravi soovitused teiste kõrvaltoimete korral (välja arvatud hüperglükeemia, kõhulahtisus, lööve ja teised naha kõrvaltoimed)

CTCAE raskusaste ^a	Soovitused
1. aste	TRUQAPi annuse kohandamine ei ole vajalik, alustada sobivat ravi ja jälgida vastavalt kliinilisele vajadusele.
2. aste	Katkestada ravi TRUQAPiga, kuni sümptomid on taandunud astmeni ≤ 1 .
3. aste	Katkestada ravi TRUQAPiga, kuni sümptomid on taandunud astmeni ≤ 1 . Kui sümptomid paranevad, alustada uuesti ravi TRUQAPi sama või ühe annusetaseme võrra väiksema annusega, nagu kliiniliselt näidustatud.
4. aste	Lõpetada alaliselt ravi TRUQAPiga.

^a Raskusastme määramine vastavalt NCI CTCAE versioonile 5.0.

Manustamine koos tugevate ja mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega

Vältida tuleb TRUQAPi manustamist koos tugevate CYP3A4 inhibiitoritega. Kui koosmanustamine on vältimatu, tuleb TRUQAPi annust vähendada 320 mg-ni kaks korda ööpäevas (vastav ööpäevane koguannus 640 mg).

TRUQAPi manustamisel koos mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega tuleb annust vähendada 320 mg-ni kaks korda ööpäevas (vastav ööpäevane koguannus 640 mg).

Pärast tugeva või mõõduka CYP3A4 inhibiitori manustamise lõpetamist tuleb alustada uuesti ravi TRUQAPiga annuses (pärast inhibiitori 3...5-kordset poolväärtusaega), mida kasutati enne ravi alustamist tugeva või mõõduka CYP3A4 inhibiitoriga.

Lisateavet vt lõik 4.5.

Patsientide erirühmad

Eakad

Eakatel patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2). ≥ 75 -aastaste patsientide kohta on andmeid piiratud hulgal.

Neerukahjustus

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. TRUQAPi ei ole soovitatav kasutada raske neerukahjustusega patsientidel, sest neil patsientidel ei ole ravimi ohutust ja farmakokineetikat uuritud (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Mõõduka maksakahjustusega patsientide kohta on andmeid piiratud hulgal; TRUQAPi tohib mõõduka maksakahjustusega patsientidele manustada ainult juhul, kui kasu ületab riski ning neid patsiente tuleb hoolikalt jälgida toksilisusnähtude suhtes. TRUQAPi ei ole soovitatav kasutada raske maksakahjustusega patsientidel, sest neil patsientidel ei ole ravimi ohutust ja farmakokineetikat uuritud (vt lõik 5.2).

Lapsed

TRUQAPi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 0...18 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

TRUQAP on suukaudseks manustamiseks. Tablette võib võtta koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2). Tabletid tuleb neelata tervelt koos veega ja neid ei tohi närida, purustada, lahustada ega poolitada. Tabletti ei tohi võtta, kui see on katki, möranenud või muul viisil kahjustatud, sest seda ei ole kliinilistes uuringutes hinnatud.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hüperglükeemia

TRUQAPi ohutust ja efektiivsust ei ole uuritud olemasoleva 1. tüüpi või insuliinravi vajava 2. tüüpi suhkurtõve ja/või HbA1C väärtustega $> 8,0\%$ (63,9 mmol/mol) patsientidel, sest need patsiendid jäeti III faasi kliinilisest uuringust välja. Selles uuringus oli TRUQAPi pluss fulvestrandi uuringurühmas 21 patsiendil (5,9%) HbA1C väärtused $\geq 6,5\%$. Hüperglükeemiat raporteeriti sagedamini patsientidel, kelle HbA1C algväärtus oli $\geq 6,5\%$ (38,1% patsientidest), kui patsientidel, kelle HbA1C algväärtus oli $< 6,5\%$ (17,8%). TRUQAPiga ravi saanud patsientidel tekkis raske hüperglükeemia, mis oli seotud diabeetilise ketoatsidoosiga ja lõppes surmaga (vt lõik 4.8). Ravi ajal TRUQAPiga võib diabeetiline ketoatsidoos tekkida igal ajal. Mõnel teatatud juhul tekkis diabeetiline ketoatsidoos vähem kui 10 päevaga. Suhkurtõve anamneesiga patsiendid võivad vajada tõhustatud diabeedivastast ravi ja neid tuleb hoolikalt jälgida. Diabeediga patsientide puhul on soovitatav konsulteerida diabeediarsti või hüperglükeemia ravis kogenud tervishoiutöötajaga.

Enne ravi alustamist TRUQAPiga tuleb patsiente teavitada võimalusest, et TRUQAP võib põhjustada hüperglükeemiat (vt lõik 4.8), ning paluda neil otsekohe ühendust võtta oma tervishoiutöötajaga

hüperglükeemia sümptomite (nt ülemäärane janu, tavalisest sagedasem urineerimine või suurem uriini kogus kui tavaliselt või suurenenud söögiisu koos kehakaalu langusega) tekkimisel. Täiendavate kaasuvate haiguste ja ravi (nt dehüdratsioon, alatoitumus, samaaegne keemiaravi/steroidid, sepsis) korral võib hüperglükeemia diabeetiliseks ketoatsidoosiks arenemise risk olla suurem. Diabeetilist ketoatsidoosi tuleb pidada üheks diferentsiaaldiagnoosiks täiendavate mittespetsiifiliste sümptomite nagu iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, hingamisraskused, puuviljalõhnaline hingeõhk, segasus, ebatavaline väsimus või unisus esinemisel. Patsientidel, kellel kahtlustatakse diabeetilist ketoatsidoosi, tuleb ravi TRUQAPiga kohe katkestada. Kui diabeetilise ketoatsidoosi diagnoos kinnitatakse, tuleb TRUQAPi kasutamine jäädavalt katkestada.

Patsientidel peab enne ravi alustamist TRUQAPiga ja vastavalt tabelis 7 toodud intervallidele määrama paastuglukoosi (*fasting blood glucose*, FG) ja HbA1C väärtused. Sõltuvalt hüperglükeemia raskusastmest võib TRUQAPi annustamise katkestada, seda vähendada või jäädavalt katkestada (vt lõik 4.2, tabel 3).

Sagedam veresuhkru jälgimine on soovitatav patsientidel, kellel tekib ravi ajal hüperglükeemia, kellel on algtasemel diabeetilise ketoatsidoosi riskifaktorid (sealhulgas, kuid mitte ainult suhkurtõbi, eeldiabeet, need, kes kasutavad regulaarselt suukaudseid steroide), ja patsientidel, kellel tekivad diabeetilise ketoatsidoosi riskifaktorid (näiteks infektsioon, sepsis, kõrgeenenud HbA1C väärtus) ravi ajal (vt tabel 7). Kui patsiendil tekib hüperglükeemia, on lisaks paastuglukoosi määramisele soovitatav jälgida ketoonide sisaldust (eelistatult veres) ja teisi metaboolseid parameetreid (vastavalt näidustustele).

Lisaks soovitatud hüperglükeemia ravile, mida on kirjeldatud lõigus 4.2 tabelis 3, on soovitatav nõustada elustiili muutuste osas algtaseme riskifaktoritega patsiente ja neid, kellel tekib ravi ajal TRUQAPiga hüperglükeemia.

Tabel 7 Paastuglukoosi ja HbA1c jälgimise ajakava TRUQAPiga ravi saavatel patsientidel

	Soovitatav ajakava paastuglukoosi ja HbA1c taseme jälgimiseks kõigil TRUQAPiga ravi saavatel patsientidel	Soovitatav ajakava paastuglukoosi ja HbA1c taseme jälgimiseks diabeediga ja TRUQAPiga ravi saavatel patsientidel ¹
Skriiningu ajal, enne ravi alustamist TRUQAPiga	Määrata paastuglukoosi (FG), HbA1c ja tagada optimaalne veresuhkru tase patsiendil (vt tabel 3).	
Pärast ravi alustamist TRUQAPiga	Jälgida paastuglukoosi taset 1., 2., 4., 6. ja 8. nädalal pärast ravi alustamist ja edaspidi üks kord kuus.	
	Soovitatav on määrata paastuglukoosi tase ravinädala 3. või 4. päeval enne ravimi manustamist.	
	HbA1c taset tuleb määrata iga 3 kuu järel.	
	Jälgida/jälgida endal regulaarselt paastuglukoosi sisaldust, sagedamini esimesel 4 nädalal ja eriti esimesel 2 ravinädalal, vastavalt tervishoiutöötaja juhiste*.	Jälgida/jälgida endal paastuglukoosi sisaldust igapäevaselt esimese 2 ravinädala jooksul. Seejärel jätkata paastuglukoosi sisalduse jälgimist nii sageli kui vajalik, et hüperglükeemiat kontrolli all hoida vastavalt tervishoiutöötaja juhiste*.
		Kui patsiendil on ravi alguses suhkurtõbi, eeldiabeet või hüperglükeemia, on soovitatav

		täiendav HbA1c määramine 4. nädalal.
Kui hüperglükeemia tekib pärast ravi alustamist TRUQAPiga	Jälgige paastuglükoosi sisaldust vastavalt kliinilistele näidustustele (vähemalt kaks korda nädalas, st kapivasertiibravi päevadel ja ravimivabadel päevadel), kuni FG väheneb algtasemeni ² .	
	Kaaluda tuleks konsulteerimist hüperglükeemia ravis kogenud tervishoiutöötajaga.	
	Sõltuvalt hüperglükeemia raskusastmest võib TRUQAPiga ravi katkestada, annust vähendada või ravi alaliselt lõpetada (vt lõik 4.2, tabel 3).	
	Diabeediravi ajal tuleb FG-d jälgida vähemalt üks kord nädalas 2 kuu jooksul, seejärel üks kord iga 2 nädala järel või vastavalt kliinilisele näidustusele ² .	
* Kogu glükoosisisalduse jälgimine peab toimuma arsti äranägemise järgi vastavalt kliinilisele näidustusele.		
¹ Sagedasem FG määramine on vajalik patsientidel, kellel on anamneesis suhkurtõbi, eelneva suhkurtõve anamneesita patsientidel, kellel on ravi ajal FG > ULN 160 mg/dl (> ULN 8,9 mmol/l), samaaegselt kortikosteroide kasutavatel patsientidel või neil, kellel esinevad korduvad infektsioonid või muud haigusseisundid, mis võivad vajada tõhusamat glükeemia ravi, et vältida glükoosi ainevahetushäirete süvenemist ja võimalikke komplikatsioone, nimelt diabeetilist ketoatsidoosi.		
² Soovitatav on määrata paastuglükoosi tase ravinädala 3. või 4. päeval enne ravimi manustamist.		

Kõhulahtisus

Kõhulahtisusest on teatatud enamikel TRUQAPiga ravitud patsientidel (vt lõik 4.8). Kõhulahtisuse kliinilisteks tagajärgedeks võivad olla dehüdratsioon, hüpokaleemia ja äge neerukahjustus, millest kõigist, koos südame rütmihäiretega (mille riskitegur on hüpokaleemia), on teatatud ravi ajal TRUQAPiga. Kõhulahtisuse raskusest olenevalt võib olla vaja TRUQAPi annust vähendada, ravi katkestada või alaliselt lõpetada (vt lõik 4.2, tabel 4). Patsientidele tuleb soovitada, et kõhulahtisuse esimese ilmingu avaldumisel tuleb alustada kõhulahtisuse vastast ravi ning suurendada suukaudset vedelikutarbimist, kui ravi ajal TRUQAPiga tekivad kõhulahtisuse sümptomid. Kõhulahtisusega patsientidel tuleb säilitada normovolemia ja elektrolüütide tasakaal, et vältida hüповolemia ja elektrolüütide sisalduse vähenemisega seotud komplikatsioone.

Lööve ja teised naha kõrvaltoimed

TRUQAPi saavatel patsientidel on teatatud naha kõrvaltoimetest, sealhulgas multiformsest erüteemist ja generaliseerunud eksfoliatiivsest dermatiidist (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida lööbe või dermatiidi nähtude ja sümptomite suhtes ning nahareaktsioonide raskusest olenevalt võib olla vaja annust vähendada, ravi katkestada või alaliselt lõpetada (vt lõik 4.2, tabel 5). Soovitatav on varakult nõu pidada dermatoloogiga, et tagada suurem diagnostiline täpsus ja sobiv ravi.

Uuringust välja jäetud patsiendid

Sümptomaatilise vistseraalse haigusega patsientidel ei ole selle ravimpreparaadi efektiivsust ja ohutust uuritud. Uuringust CAPItello 291 jäeti välja patsiendid, kellel olid anamneesis kliiniliselt oluline südamehaigus, sealhulgas QTcF > 470 ms, ükskõik millised QTc-intervalli pikenemise, südame rütmihäirete või südamealataluse häirete riski suurendavad tegurid, või olemasoleva 1. tüüpi ja insuliinravi vajava 2. tüüpi suhkurtõvega patsiendid ja patsiendid HbA1C väärtustega > 8,0% (63,9 mmol/mol). Sellega tuleb arvestada TRUQAPi määramisel nendele patsientidele.

Teised ravimid

Tugevate või mõõdukate CYP3A4 inhibiitorite manustamine koos TRUQAPiga võib viia kapivasertiibi ekspositsiooni suurenemiseni ja seeläbi suurema toksilisuse riskini. TRUQAPi annuse muutmine manustamisel koos CYP3A4 inhibiitoritega: vt lõik 4.2.

Seevastu manustamine koos tugevate ja mõõdukate CYP3A4 indutseerijatega võib viia kapivasertiibi ekspositsiooni vähenemiseni. Tugevate ja mõõdukate CYP3A4 indutseerijate manustamist koos TRUQAPiga tuleb vältida.

Naatriumisisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kapivasertiib metaboliseerub peamiselt CYP3A4 ja UGT2B7 ensüümide vahendusel. *In vivo* on kapivasertiib nõrk aegsõltuv CYP3A inhibiitor

Ravimid, mis võivad suurendada kapivasertiibi plasmakontsentratsiooni

Tugevad CYP3A4 inhibiitorid

TRUQAPi manustamisel koos tugevate CYP3A4 inhibiitoritega suureneb kapivasertiibi kontsentratsioon, mille tagajärjel võib suurened TRUQAPi toksilisuse risk. Koosmanustamist tugevate CYP3A4 inhibiitoritega tuleb vältida (nt botsepreviir, tseritiniib, klaritromütsiin, kobitsistaat, konivaptaan, ensitrelviir, idelalisiib, indinaviir, itrakonasool, josamütsiin, ketokonasool, lonafarniib, mibefradiil, mifepristoon, nefasodoon, nelfinaviir, posakonasool, ribotsikliib, ritonaviir, sakvinaviir, telapreviir, telitromütsiin, troleandomütsiin, tukatiniib, vorikonasool, greip või greibimahl). Kui koosmanustamist ei ole võimalik vältida, tuleb TRUQAPi annust vähendada (vt lõik 4.2). Tugeva CYP3A4 inhibiitori itrakonasooli 200 mg korduvannuste samaaegsel manustamisel suurenesid kapivasertiibi koguekspositsioon (AUC_{inf}) ja maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}) vastavalt 95% ja 70% võrreldes kapivasertiibi üksinda manustamisega.

Mõõdukad CYP3A4 inhibiitorid

TRUQAPi manustamisel koos mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega suureneb kapivasertiibi kontsentratsioon, mille tagajärjel võib suurened TRUQAPi toksilisuse risk. Mõõduka CYP3A4 inhibiitoriga (nt aprepitant, tsiprofloksatsiin, tsüklosporiin, diltiaseem, erütromütsiin, flukonasool, fluvoksamiin, tofisopaam, verapamiil) koosmanustamisel tuleb TRUQAPi annust vähendada (vt lõik 4.2).

Ravimid, mis võivad vähendada kapivasertiibi plasmakontsentratsiooni

Tugevad CYP3A4 indutseerijad

Vältida tuleb TRUQAPi manustamist koos tugevate CYP3A4 indutseerijatega (nt karbamasepiin, fenütoiin, rifampitsiin, liht-naistepuna). Kapivasertiibi manustamisel koos tugeva CYP3A4 indutseerija ensalutamiidiga vähenes kapivasertiibi AUC ligikaudu 40...50% võrra.

Mõõdukad CYP3A4 indutseerijad

Kapivasertiibi manustamisel koos mõõduka CYP3A4 indutseerijaga võib väheneda kapivasertiibi kontsentratsioon. Selle tagajärjel võib väheneda TRUQAPi efektiivsus. Mõõdukate CYP3A4 indutseerijate (nt bosentaan, tsenobamaat, dabrafeniib, elagoliks, etraviriin, lersiviriin, lesinuraad, lopinaviir, lorlatiniib, metamisool, mitapivaat, modafiniil, naftsilliin, peksidartiniib, fenobarbitaal, rifabutiin, semagatsestaat, sotorasiib, talviraaliin, etüül-telotristaat, tioridasiin) samaaegset manustamist tuleb vältida.

Ravimid, mille plasmakontsentratsiooni võib kapivasertiib muuta

CYP3A substraadid

Koos TRUQAPiga manustamisel võib suurened peamiselt CYP3A metabolismi kaudu erituvate ravimite kontsentratsioon, mis võib viia toksilisuse suurenemiseni sõltuvalt nende terapeutilisest aknast. Kapivasertiib suurendas midasolaami AUC-d 15...77% ja on seetõttu nõrk CYP3A inhibiitor (vt lõik 5.2). Annust võib olla vaja kohandada peamiselt CYP3A metabolismi kaudu erituvate ravimite

puhul, millel on kitsas terapeutiline aken (nt karbamasepiin, tsüklosporiin, fentanüül, pimosiid, simvastatiin, takroliimus). Soovitused nõrkade CYP3A4 inhibiitoritega koosmanustamise kohta on leitavad teiste ravimpreparaatide ravimi omaduste kokkuvõttest.

Kitsa terapeutilise indeksiga CYP2D6 substraadid

In vitro hindamised näitasid, et kapivasertiibil on potentsiaal inhibeerida CYP2D6 ensüümide aktiivsust. Kapivasertiibi tuleb kasutada ettevaatusega koos CYP2D6 ensüümide tundlike substraatidega, millel on kitsas terapeutiline indeks, kuna kapivasertiib võib suurendada nende substraatide süsteemset ekspositsiooni.

Kitsa terapeutilise indeksiga CYP2B6 substraadid

In vitro hindamised näitasid, et kapivasertiibil on potentsiaal indutseerida CYP2B6 ensüümide aktiivsust. Kapivasertiibi tuleb kasutada ettevaatusega koos CYP2B6 ensüümide tundlike substraatidega, millel on kitsas terapeutiline indeks (nt bupropioon), kuna kapivasertiib võib vähendada nende substraatide süsteemset ekspositsiooni.

Kitsa terapeutilise indeksiga UGT1A1 substraadid

In vitro hindamised näitasid, et kapivasertiibil on potentsiaal inhibeerida UGT1A1 ensüümide aktiivsust. Kapivasertiibi tuleb kasutada ettevaatusega koos UGT1A1 ensüümide tundlike substraatidega, millel on kitsas terapeutiline indeks (nt irinotekaan), kuna kapivasertiib võib suurendada nende substraatide süsteemset ekspositsiooni.

Koostoimed maksa transporteritega (BCRP, OATP1B1, OATP1B3)

Koos TRUQAPiga manustamisel võib suureneda ravimite ekspositsioon, mis on tundlikud BCRP, OATP1B1 ja/või OATP1B3 inhibeerimise suhtes, kui nende metabolism toimub CYP3A4 kaudu. See võib viia toksilisuse suurenemiseni. Sõltuvalt nende terapeutilisest aknast võib annuse kohandamine vajalikuks osutuda ravimite puhul, mis on tundlikud BCRP, OATP1B1 ja/või OATP1B3 inhibeerimise suhtes, kui nende metabolism toimub CYP3A4 kaudu (nt simvastatiin). Soovitused CYP3A4, BCRP, OATP1B1 ja OATP1B3 inhibiitoritega koosmanustamise kohta on leitavad teiste ravimpreparaatide ravimi omaduste kokkuvõttest.

Koostoimed neeru transporteritega (MATE1, MATE2K, OCT2)

Koos TRUQAPiga manustamisel võib suureneda ravimite ekspositsioon, mis on tundlikud MATE1, MATE2K ja/või OCT2 inhibeerimise suhtes. See võib viia toksilisuse suurenemiseni. Sõltuvalt nende terapeutilisest aknast võib annuse kohandamine vajalikuks osutuda ravimite puhul, mis on tundlikud MATE1, MATE2K ja OCT2 inhibeerimise suhtes (nt dofetiliid, prokaiinamiid). Soovitused MATE1, MATE2K ja/või OCT2 inhibiitoritega koosmanustamise kohta on leitavad teiste ravimpreparaatide ravimi omaduste kokkuvõttest. Ravi ajal TRUQAPiga võib täheldada seerumi kreatiniinisalduse mööduvat suurenemist, mis on tingitud OCT2, MATE1 ja MATE2K inhibeerimisest kapivasertiibi poolt.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / kontratseptsioon meestel ja naistel

Rasestumisvõimelisi naisi tuleb teavitada sellest, et TRUQAPi saamise ajal peab rasestumisest hoiduma. Rasestumisvõimeliste naistele tuleb enne ravi alustamist teha rasedustest, mis peab andma negatiivse vastuse. Korduvate rasedustestide tegemist tuleb kaaluda kogu ravi vältel.

Patsientidele tuleb soovitada efektiivsete rasestumisvastaste vahendite kasutamist TRUQAPi saamise ajal ja ravi lõpetamise järgsel perioodil: vähemalt 4 nädala jooksul naiste ja 16 nädala jooksul meeste puhul.

Rasedus

TRUQAPi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Seetõttu ei soovitata TRUQAPi kasutada raseduse ajal ja rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta kontratseptsiooni.

Imetamine

Ei ole teada, kas kapivasertiib või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Kokkupuude kapivasertiibiga on kinnitust leidnud rinnapiima saavatel rotipoegadel, mis võib viidata kapivasertiibi eritumisele piima. Riski rinnapiimaga toidetavale lapsele ei saa välistada (vt lõik 5.3). Ravi ajal TRUQAPiga tuleb imetamine lõpetada.

Fertiilsus

Puuduvad kliinilised andmed fertiilsuse kohta. Loomkatsetes ei täheldatud kahjulikke toimeid emaslooma reproduktiivorganitele, kuid rottidel ei uuritud mõju emaslooma fertiilsusele. Kapivasertiib on avaldanud toksilist toimet munanditele ja võib kahjustada reproduktiivses eas meeste fertiilsust (vt lõik 5.3).

Vt fulvestrandi ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.6.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

TRUQAP võib vähesel määral mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet, kuna ravi ajal kapivasertiibiga on teatatud väsimusest, pearinglusest ja minestusest (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

TRUQAPi ohutusandmete kokkuvõtte põhineb 355 patsiendi andmetel, kes said III faasi uuringus (CAPItello-291) ravi TRUQAPi pluss fulvestrandiga. Kapivasertiibi kasutuskestuse mediaan uuringus CAPItello-291 oli 5,4 kuud, kusjuures 28,2% patsientidest sai ravi ≥ 12 kuud.

Kõige sagedamad kõrvaltoimed olid kõhulahtisus (72,4%), lööve (40,6%), iiveldus (34,6%), väsimus (32,1%), oksendamine (21,4%), hüperglükeemia (19,2%), stomatiit (18,6%), peavalu (17,2%), söögiisu vähenemine (16,9%) ja kuseteede infektsioon (16,6%).

Kõige sagedamad 3. või 4. astme kõrvaltoimed olid lööve (12,4%), kõhulahtisus (10,4%), aneemia (3,4%), hüpokaleemia (2,8%), hüperglükeemia (2,5%) ja stomatiit (2,3%).

Tõsiseid kõrvaltoimeid täheldati 9%-l TRUQAPi pluss fulvestrandi saanud patsientidest. Kõige sagedamad tõsised kõrvaltoimed, millest teatati TRUQAPi pluss fulvestrandi saanud patsientidel, olid lööve (2,3%), kõhulahtisus (2,5%) ja oksendamine (1,1%).

Kõrvaltoimete tõttu vähendati annust 18,9%-l patsientidest. Kõige sagedamad TRUQAPi annuse vähendamiseni viinud kõrvaltoimed olid kõhulahtisus (8,7%) ja lööve (4,5%).

Kõrvaltoimete tõttu lõpetati ravi 10,4%-l patsientidest. Kõige sagedamad ravi lõpetamiseni viinud kõrvaltoimed olid lööve (4,5%), kõhulahtisus (2,3%) ja oksendamine (2%).

Kõrvaltoimete tabelloetelu

Tabelis 8 loetletud kõrvaltoimed põhinevad patsientide koondandmetel, kes said kliinilistes uuringutes ravi soovitatavas annuses TRUQAPi pluss fulvestrandiga.

Kõrvaltoimed on liigitatud MedDRA organsüsteemi klasside järgi. Igas organsüsteemi klassis on eelisterminid liigitatud esinemissageduse vähenemise ja seejärel tõsiduse vähenemise järjekorras. Kõrvaltoimete esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 8 TRUQAPiga ravitud patsientidel täheldatud kõrvaltoimed

MedDRA organsüsteemi klass	MedDRA termin	Mis tahes raskusaste (%)
Infektsioonid ja infestatsioonid	Kuseteede infektsioon ¹	Väga sage
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aneemia	Väga sage
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus ²	Sage
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüperglükeemia ³	Väga sage
	Söögiisu vähenemine	Väga sage
	Hüpokaleemia ⁴	Sage
	Diabeetiline ketoatsidoos ⁵	Aeg-ajalt
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Väga sage
	Düsgeusia	Sage
	Pearinglus	Sage
	Sünkoop	Sage
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus ²	Väga sage
	Iiveldus	Väga sage
	Oksendamine	Väga sage
	Stomatiit ⁶	Väga sage
	Düspepsia	Sage
	Suukuivus	Sage
	Kõhuvalu	Sage
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve ⁷	Väga sage
	Sügelus	Väga sage
	Naha kuivus	Sage
	Multiformne erüteem	Sage
	Ravimilööve	Aeg-ajalt

MedDRA organsüsteemi klass	MedDRA termin	Mis tahes raskusaste (%)
	Dermatiit	Aeg-ajalt
	Generaliseerunud eksfoliatiivne dermatiit	Aeg-ajalt
	Toksiline nahalööve	Aeg-ajalt
Neerude ja kuseteede häired	Äge neerukahjustus	Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus ⁸	Väga sage
	Limaskestapõletik	Sage
	Pürekia ⁹	Sage
Uuringud	Vere kreatiniinisalduse suurenemine	Sage
	Kaalukaotus	Sage
	Glükohemoglobiini sisalduse suurenemine	Sage

¹ Kuseteede infektsioon hõlmab kuseteede infektsiooni ja tsüstiiti.

² Hõlmab teisi seotud termineid.

³ Hüperglükeemia hõlmab vere glükoosisisalduse tõusu, diabeeti, hüperglükeemiat, 2. tüüpi diabeeti.

⁴ Hüpokaleemia hõlmab vere kaaliumisisalduse vähenemist ja hüpokaleemiat.

⁵ Diabeetiline ketoatsidoos hõlmab diabeetilist ketoatsidoosi ja ketoatsidoosi.

⁶ Stomatiit hõlmab aftosset haavandit, suuhaavandit ja stomatiiti.

⁷ Lööve hõlmab erüteemi, löövet, erütematooset löövet, makulooset löövet, makulopapulooset löövet, papulooset löövet ja sügelevat löövet.

⁸ Väsimus hõlmab asteeniat ja väsimust.

⁹ Pürekia hõlmab kehatemperatuuri tõusu ja pürekia.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Hüperglükeemia

Mis tahes raskusastme hüperglükeemia tekkis 68-l (19,2%) ja 3. või 4. astme hüperglükeemia 9-l (2,5%) TRUQAPi saanud patsiendil. Hüperglükeemia esmakordse tekkeni kulunud aja mediaan oli 16 päeva (vahemik: 1...1221). Uuringus pidi hüperglükeemia tõttu annust vähendama neljal (1,1%) ja ravi lõpetama kahel (0,6%) patsiendil. 68 hüperglükeemiaga patsiendi seas said 35 (51,5%) patsienti ravi antihüperglükeemilise ravimiga (sh insuliin 17,6%-l). Vt lõik 4.4.

Kõhulahtisus

Kõhulahtisus tekkis 257-l (72,4%) TRUQAPi saanud patsiendil. 3. ja/või 4. astme kõhulahtisus tekkis 37-l (10,4%) patsiendil. Esmakordse tekkeni kulunud aja mediaan oli 8 päeva (vahemik: 1...519).

Kõhulahtisuse tõttu pidi TRUQAPi annust vähendama 31-l (8,7%) ja ravi lõpetama 8-l (2,3%) patsiendil. 257 kõhulahtisusega patsiendi seas said 59,5% (153/257) patsientidest kõhulahtisuse vastast ravimit sümptomite leevendamiseks.

Lööve

Lööbest (sealhulgas erüteem, lööve, erütematoosne lööve, makuloosne lööve, makulopapuloosne lööve, papuloosne lööve ja sügelev lööve) teatati 144-l (40,6%) patsiendil. Lööbe esmakordse tekkeni kulunud aja mediaan oli 12 päeva (vahemik: 1...1529). 3. ja/või 4. astme lööve tekkis 44-l (12,4%) kapivasertiibi saanud patsiendil. Multiformne erüteem tekkis 6-l (1,7%) patsiendil ja raskeim 3. aste 3-l (0,8%) patsiendil. Generaliseerunud eksfoliatiivne dermatiit tekkis 2-l (0,6%) patsiendil ja need

olid 3. raskusastme juhud. Lööbe tõttu pidi TRUQAPi annust vähendama 16-l (4,5%) patsiendil ja ravi lõpetama 16-l (4,5%) patsiendil.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

TRUQAPi üleannustamise korral praegu spetsiifiline ravi puudub. Kapivasertiibi näidustatust suuremad annused võivad suurendada ravimi kõrvaltoimete, sealhulgas kõhulahtisuse tekkeriski. Arstid peavad järgima üldtoetavaid meetmeid ja rakendama sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, teised kasvajavastased ained,
ATC-kood: L01EX27.

Toimemehhanism

Kapivasertiib on seriin/treoniinkinaasi AKT kõigi 3 isovormi (AKT1, AKT2 ja AKT3) aktiivsuse tugev ja selektiivne inhibiitor. AKT on keskne sõlmkoht fosfatidüülinoositol-3-kinaasi (PI3K) signaaliülekanne kaskaadis, mis reguleerib paljusid rakuprotsesse, sealhulgas rakkude elumust, proliferatsiooni, rakutsükli, ainevahetust, geenide transkriptsiooni ja rakkude migratsiooni. AKT aktivatsioon kasvaja tekib teiste signaaliradade ülesvoolu aktiveerimise, AKT1 mutatsioonide, fosfataasi ja tensiini homoloogi (*Phosphatase and Tensin Homolog*, PTEN) funktsiooni kadumise ja PI3K katalüütilises alamühikus (*PIK3CA*) esinevate mutatsioonide tagajärjel.

Kapivasertiib vähendab soliidtuumorite ja hematoloogiliste haiguste korral saadud rakuliinide, kaasa arvatud *PIK3CA* või *AKT1* mutatsioonide või *PTEN* alteratsioonidega või ilma nendeta rinnavähi rakuliinide kasvu.

Ravi kapivasertiibi ja fulvestrandiga näitas kasvajavastast ravivastust erinevaid rinnavähi alavorme esindavate ER+ inimese rinnavähi PDX mudelite puhul. See hõlmas tuvastatavate *PIK3CA*, *PTEN* või *AKT1* mutatsioonide või alteratsioonidega või ilma nendeta mudeleid.

Südame elektrofüsioloogia

Kapivasertiibi 80...800 mg annustega ravitud 180-lt kaugelearenenud soliidtuumoriga patsiendilt saadud andmete ekspositsiooni/ravivastuse analüüsi põhjal oli prognoositud QTcF pikenemine 3,87 ms pärast 400 mg kaks korda ööpäevast manustamist saavutatud keskmise tasakaalukontsentratsiooni C_{max} -i ajal.

Kliiniline efektiivsus

CAPItello-291 oli randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga uuring, kuhu kaasati 708 patsienti ja mis oli kavandatud hindama TRUQAPi ja fulvestrandi kombinatsiooni efektiivsust ja ohutust lokaalselt kaugelearenenud (mitteopereeritava) või metastaatilise ER-positiivse ja HER2-negatiivse (määratleti kui IHC 0 või 1+ või IHC 2+/ISH-) rinnavähiga pre- või postmenopausis täiskasvanud naistel ja täiskasvanud meestel, kellest 289 patsiendil oli kasvaja ühe või enama sobiva *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*-mutatsiooniga, pärast haiguse retsidiiveerumist või progresseerumist aromataasi inhibiitori (AI) põhise ravi ajal või järgselt.

Uuringust jäeti välja patsiendid, kes olid saanud rohkem kui 2 endokriinravi liini lokaalselt kaugelearenenud (mitteopereeritava) või metastaatilise haiguse raviks, rohkem kui 1 keemiaravi liini lokaalselt kaugelearenenud (mitteopereeritava) või metastaatilise haiguse raviks, eelnevat ravi AKT, PI3K, mTOR inhibiitorite, fulvestrandi ja/või teiste SERDidega, samuti patsiendid, kellel esinesid kliiniliselt olulised glükoosi ainevahetuse häired (määratleti kui patsiente, kellel oli 1. tüüpi või insuliinravi vajav 2. tüüpi suhkurtõbi ja/või $HbA1c > 8,0\%$ (63,9 mmol/mol)), anamneesis kliiniliselt oluline südamehaigus ning sümptomaatiline vistseraalne haigus või mis tahes haigus, mille tõttu on endokriinravi patsiendile sobimatu.

Patsiendid randomiseeriti vahekorras 1 : 1 saama kas 400 mg TRUQAPi (N = 355) või platseebot (N = 353) kaks korda ööpäevas 4 päeva jooksul, millele järgnes 3 ravivaba päeva, 28-päevase ravitsükli igal nädalal. Fulvestranti annuses 500 mg manustati esimese tsükli 1. ja 15. päeval ning seejärel 28-päevase tsükli 1. päeval. Pre- või perimenopausis naisi raviti LHRH agonistiga. Randomiseerimine stratifitseeriti maksametastaaside olemasolu, eelneva CDK4/6 inhibiitorite kasutuse ja geograafilise piirkonna alusel. Ravi manustati kuni haiguse progressiooni, surma, nõusoleku tühistamise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. Enne randomiseerimist koguti kasvajaaproov, et tsentraalse hindamise teel retrospektiivselt kindlaks teha *PIK3CA/AKT1/PTEN*-mutatsiooni staatus.

Demograafilised ja alg tunnused olid rühmade vahel hästi tasakaalus. 708 patsiendi seas esinesid järgmised tunnused: vanuse mediaan 58 aastat (vahemik 26...90 ja 30,7% üle 65-aastased); naissugu (99%); euroopiidne rass (57,5%), asiaadid (26,7%), mustanahalised (1,1%); ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) sooritusvõime skoor 0 (65,7%), 1 (34,2%); 21,8% pre- või perimenopausis. Kõik patsiendid olid saanud eelnevat endokriinravi (100% AI-põhine ravi ja 44,1% sai tamoksifeeni). Eelnevat ravi CDK4/6 inhibiitoriga oli saanud 70,1% patsientidest. Keemiaravi lokaalselt kaugelearenenud (mitteopereeritava) või metastaatilise haiguse tõttu oli saanud 18,2% patsientidest. Demograafilised andmed *PIK3CA/AKT1/PTEN*-mutatsiooniga patsientide alarühmas olid üldiselt iseloomulikud uuringu kogupopulatsioonile.

Esmane kaksiktulemusnäitaja oli uurija hinnatud progressioonivaba elulemus (*progression-free survival*, PFS) kogupopulatsioonis ja PFS *PIK3CA/AKT1/PTEN*-mutatsiooniga patsientide alarühmas vastavalt RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, ravivastuse hindamise kriteeriumid soliidtuumorite korral) v1.1-le.

Andmete analüüsi päeval (*Data cut-off*, DCO) 15.augustil 2022, näitas uuring PFS-i statistiliselt olulist paranemist TRUQAPi pluss fulvestranti saavatel patsientidel võrreldes platseebot ja fulvestranti saavate patsientidega nii uuringu kogupopulatsioonis kui ka *PIK3CA/AKT1/PTEN*-mutatsiooniga patsientide alarühmas (vt tabel 9). PFS-i uurimuslikus analüüsis 313-l (44%) patsiendil, kelle kasvaja ei olnud *PIK3CA/AKT1/PTEN*-mutatsioone, oli HR 0,79 (95% CI: 0,61; 1,02), mis näitab, et erinevus kogupopulatsioonis oli peamiselt tingitud tulemustest, mida täheldati patsientide populatsioonis, kelle kasvaja oli *PIK3CA/AKT1/PTEN*-mutatsioone. Uurija hinnatud PFS-i tulemusi toetasid sõltumatu tsentraalse pimehindamise (*blinded independent central review*, BICR) käigus saadud ühtivad tulemused. Uurija hinnatud objektiivse ravivastuse määr (*objective response rate*, ORR) oli TRUQAPi pluss fulvestranti ja platseebot pluss fulvestranti saavatel patsientidel vastavalt 22,9% ja 12,2% kogupopulatsioonis ning 28,8% ja 9,7% mutatsiooniga patsientide alarühmas.

Eelnevalt kavandatud üldise elulemuse (*overall survival*, OS) lõplik analüüs (DCO 16. juuni 2025) näitas *PIK3CA/AKT1/PTEN*-mutatsiooniga patsientide alarühmas HR-i 0,83 (95% CI: 0,63; 1,10), mis ei olnud statistiliselt oluline.

Efektiivsustulemused on esitatud tabelis 9 ja joonisel 1.

**Tabel 9 Uurija hinnatud progressioonivaba elulemus ja üldine elulemus
PIK3CA/AKT1/PTEN-mutatsiooniga patsientide alarühmas**

	PIK3CA/AKT1/PTEN-mutatsiooniga patsientide alarühm N = 289	
PFS (DCO 15. august 2022)		
	TRUQAP pluss fulvestrant N = 155	Platseebo pluss fulvestrant N = 134
PFS juhtude arv – n (%)	121 (78,1)	115 (85,8)
PFS-i mediaan kuudes (95% CI)	7,3 (5,5; 9,0)	3,1 (2,0; 3,7)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ^a	0,50 (0,38; 0,65)	
p-väärtus ^b	< 0,001	
OS (DCO 16. juuni 2025)		
OS juhtude arv – n (%)	109 (70,3)	98 (73,1)
OS-i mediaan kuudes (95% CI) ^c	28,5 (24,2; 34,6)	30,4 (20,4; 34,0)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ^d	0,83 (0,63; 1,10)	
p-väärtus ^e	0,201	

^a Stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudel. Riskitiheduste suhe < 1 on soodsam kapivasertiibi + fulvestrandi puhul. Kogupopulatsiooni puhul stratifitseeriti logaritmiline astaktest ja Coxi mudel maksametastaaside olemasolu (jah vs. ei), CDK4/6 inhibiitorite eelneva kasutuse (jah vs. ei) ja geograafilise piirkonna (piirkond 1: Ameerika Ühendriigid, Kanada, Lääne-Euroopa, Austraalia ja Iisrael; piirkond 2: Ladina-Ameerika, Ida-Euroopa ja Venemaa vs. piirkond 3: Aasia) alusel. Mutatsiooniga patsientide populatsiooni puhul stratifitseeriti logaritmiline astaktest ja Coxi mudel maksametastaaside olemasolu (jah vs. ei) ja CDK4/6 inhibiitorite eelneva kasutuse (jah vs. ei) alusel.

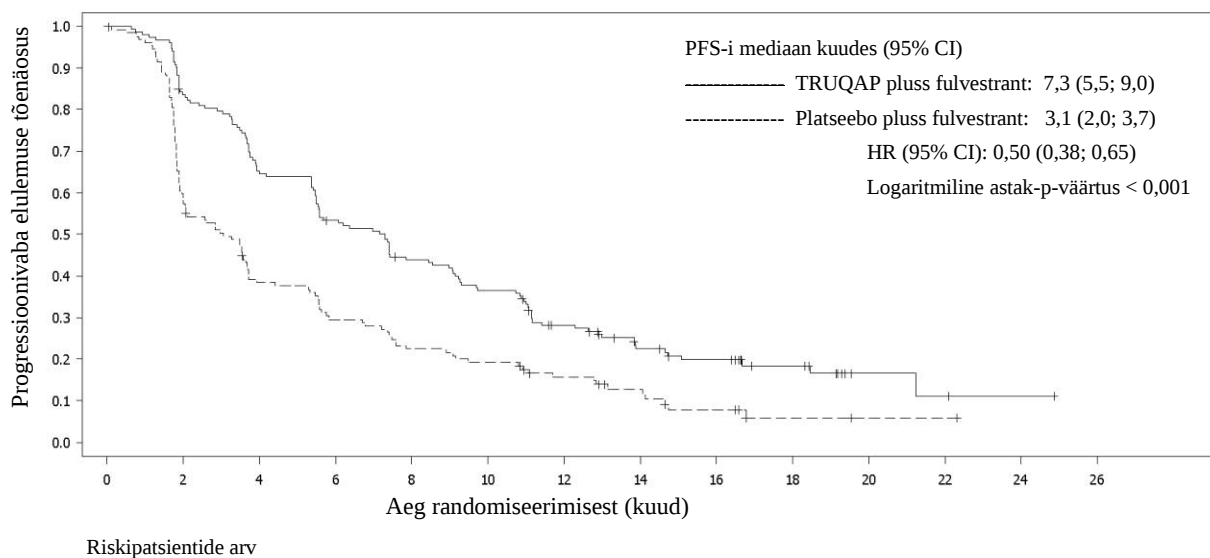
^b Stratifitseeritud logaritmiline astaktest.

^c Kaplani-Meieri hinnang. Üldise elulemuse mediaani CI on saadud Brookmeyer-Crowley meetodil.

^d Stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudel. Riskitiheduste suhe < 1 on soodsam kapivasertiibi + fulvestrandi puhul. Mutatsiooniga patsientide populatsiooni puhul stratifitseeriti logaritmiline astaktest ja Coxi mudel maksametastaaside olemasolu (jah vs. ei) ja CDK4/6 inhibiitorite eelneva kasutuse (jah vs. ei) alusel.

^e Stratifitseeritud logaritmiline astaktest.

Joonis 1 – Progressioonivaba elulemuse Kaplani-Meieri kõverad – CAPItello-291 (uurija hinnang, PIK3CA/AKT1/PTEN-mutatsiooniga patsientide alarühm)



Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama TRUQAPiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta rinnavähi korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Kapivasertiibi farmakokineetikat on iseloomustatud tervetel isikutel ja soliidtuumoritega patsientidel. Annusevahemikku 80...800 mg kuuluva annuse ühekordsel manustamisel patsientidele suurenes süsteemne ekspositsioon (AUC ja C_{max}) proportsionaalselt annusega. Pärast 80...600 mg korduvat manustamist kaks korda ööpäevas suurenes AUC veidi rohkem kui proportsionaalselt annusega. Kapivasertiibi vahelduval manustamisel 400 mg kaks korda ööpäevas 4 päeval, millele järgneb 3 ravivaba päeva, on kapivasertiibi tasakaaluseisundi väärtuste AUC 8069 hng/ml (37%) ja C_{max} 1371 ng/ml (30%) saavutamise prognoositav aeg iga nädala 3. ja 4. päeval, alates 2. nädalast. Ravivabadel päevadel on plasmakontsentratsioon madal (ligikaudu 0,5...15% tasakaalukontsentratsiooni C_{max} -ist).

Imendumine

Patsientidel imendub kapivasertiib kiiresti ja maksimaalset kontsentratsiooni (C_{max}) täheldatakse ligikaudu 1...2 tunni möödudes. Keskmine absoluutne biosaadavus on 29%.

Toidu mõju

Kui kapivasertiibi manustati pärast suure rasvasisaldusega kaloririkast einet (ligikaudu 1000 kcal), oli AUC and C_{max} -i suhe täis ja tühja kõhuga vastavalt 1,32 ja 1,23 võrreldes manustamisega pärast üleöö söömata olekut. Kui kapivasertiibi manustati pärast väikese rasvasisaldusega kalorivaest einet (ligikaudu 400 kcal), oli ekspositsioon sarnane tühja kõhuga manustamisele, kus AUC and C_{max} -i suhe täis ja tühja kõhuga oli vastavalt 1,14 ja 1,21. Manustamine koos toiduga ei põhjustanud kliiniliselt olulisi muutusi ekspositsioonis.

Jaotumine

Pärast intravenooset manustamist tervetele isikutele oli keskmine jaotusruumala 2,6 l/kg. Kapivasertiib ei seonu ulatuslikult plasmavalkudega (seondumata osakaal 22%) ja kontsentratsioonide suhe plasmas/veres on 0,71.

Biotransformatsioon

Kapivasertiib metaboliseerub peamiselt CYP3A4 ja UGT2B7 ensüümide vahendusel. Põhiline metaboliit inimese plasmas on eeterglükuroniid, mis moodustas 83% kogu ravimiga seotud materjalist. Vähemtähtsa oksüdatiivse metaboliidi osakaaluks määrati 2% ja kapivasertiib moodustas 15% kogu ringlevast ravimiga seotud materjalist. Aktiivseid metaboliite ei ole tuvastatud.

Eritumine

Efektiivne poolväärtusaeg pärast korduvannuste manustamist patsientidele oli 8,3 tundi. Pärast ühekordset intravenooset manustamist tervetele isikutele oli keskmine plasma kogukliirens 38 l/h. Pärast ühekordset suukaudset manustamist oli keskmine suukaudne plasma kogukliirens 60 l/h ja see vähenes 8% võrra pärast 400 mg korduvat manustamist kaks korda ööpäevas.

Pärast 400 mg suukaudse üksikannuse manustamist eritus kokku keskmiselt 45% radioaktiivsest annusest uriiniga ja 50% roojaga. Renaalne kliirens oli 21% kogukliirensist. Kapivasertiib eritub peamiselt metabolismi teel.

Patsientide erirühmad

Rassi, vanuse, soo ja kehakaalu mõju

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal näitasid AUC ja C_{max} , et rass (sh euroopiidne rass ja Jaapani patsiendid), sugu ega vanus ei mõjutanud oluliselt kapivasertiibi ekspositsiooni. Esines statistiliselt oluline korrelatsioon kapivasertiibi näiva suukaudse kliirensi ja kehakaalu vahel. Võrreldes 66 kg kaaluva patsiendiga prognoositakse 47 kg kaaluval patsiendil 12% suuremat AUC-d. Puudub alus annuse muutmiseks kehakaalu põhjal, sest prognoositud toime kapivasertiibi ekspositsioonile on väike.

Neerukahjustus

Populatsiooni farmakokineetiliste analüüside põhjal olid kerge neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens 60...89 ml/min) AUC ja C_{max} 1% võrra suuremad kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel. Mõõduka neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens 30...59 ml/min) olid AUC ja C_{max} 16% suuremad kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel. Puuduvad andmed raske neerukahjustuse või lõppstaadiumis neeruhaiguse kohta (kreatiniini kliirens < 30 ml/min).

Maksakahjustus

Populatsiooni farmakokineetiliste analüüside põhjal olid kerge maksakahjustusega patsientidel (bilirubiin $\leq$ ULN ja ASAT > ULN või bilirubiin > 1 x ULN kuni $\leq$ 1,5 x ULN) AUC ja C_{max} 5% suuremad kui normaalse maksafunktsiooniga patsientidel (bilirubiin $\leq$ ULN ja ASAT $\leq$ ULN). Mõõduka maksakahjustusega patsientidel (bilirubiin > 1,5 x ULN kuni $\leq$ 3 x ULN) oli AUC 17% ja C_{max} 13% suurem kui normaalse maksafunktsiooniga patsientidel. Mõõduka maksakahjustuse kohta on andmeid piiratud hulgal ja raske maksakahjustuse kohta andmed puuduvad.

Ravimite koostoimed

Kapivasertiibi 400 mg üksikannuse samaaegne manustamine pärast mao happesust vähendava ravimi rabeprasooli korduvat manustamist annuses 20 mg kaks korda ööpäevas tervetele isikutele ei viinud kliiniliselt oluliste muutusteni kapivasertiibi ekspositsioonis.

In vitro uuringud on näidanud, et kapivasertiib metaboliseerub peamiselt CYP3A4 ja UGT2B7 ensüümide vahendusel. Eespool, lõigus 4.5 on toodud kliiniliste ravimite koostoimeuuringute tulemused, mis saadi CYP3A4 interaktsioonidel põhinevate võimalike koostoimete hindamisel (itrakonasool ja ensalutamiid). Kliinilisi ravimite koostoimeuuringuid UGT2B7 interaktsioonidel põhinevate võimalike koostoimete hindamiseks ei ole läbi viidud.

In vitro uuringutes inhibeeris kapivasertiib CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 ja UGT1A1 ning indutseeris CYP1A2, CYP2B6 ja CYP3A4 metaboliseerivaid ensüüme. Samuti inhibeeris see BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT3, OCT2, MATE1 ja MATE2K ravimite transportereid *in vitro*. Eespool, lõigus 4.5 on toodud kliiniliste ravimite koostoimeuuringute tulemused, mis hindasid CYP3A4 interaktsioonidel põhinevaid võimalikke koostoimeid (midasolaam). Kliinilisi ravimite koostoimeuuringuid CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6, UGT1A1, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT3, OCT2, MATE1 ja MATE2K interaktsioonidel põhinevate võimalike koostoimete hindamiseks ei ole läbi viidud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mittekliiniline / korduvtoksilisus

Toksilisuse põhilised sihtorganid või organsüsteemid olid insuliini signaaliülekanne (glükoosi ja insuliini sisalduse suurenemine rottidel ja koertel), isasloomade reproduktiivorganid (tubulaarne degeneratsioon rottidel ja koertel) ning renaalne süsteem rottidel (polüuuria, neerutorukeste epiteelirakkude suuruse vähenemine, neerude suuruse ja kaalu vähenemine). Pärast 1 kuu kestnud manustamist ilmnenud leiud olid suurel määral pöörduvad 1 kuu jooksul pärast manustamise lõppu. Leiud ilmnesid plasmakontsentratsiooni väärtuste puhul, mis olid väiksemad või sarnased inimestel täheldatuga (ligikaudu 0,14...2 korda) soovitatava annuse 400 mg kaks korda ööpäevas manustamisel (kogu AUC põhjal).

Isastel rottidel täheldati 2-aastases kartsinogeensuse uuringus lätse degeneratsiooni ekspositsiooni korral, mis oli väiksem kui inimestel (0,1 korda) soovitatava annuse 400 mg kaks korda ööpäevas juures (kogu AUC põhjal), ning see võib olla seotud kõrgeks tõusnud glükoositasemetega.

Kardiovaskulaarseid toimeid (QTc-intervalli pikenemine, südame suurenenud kontraktiilsus ja vererõhu langus) täheldati koertel plasmakontsentratsiooni väärtuste puhul, mis olid ligikaudu 1,4...2,7 korda suuremad oodatavast kliinilisest ekspositsioonist inimestel soovitatava annuse 400 mg kaks korda ööpäevas manustamisel (seondumata ravimi C_{max} -i põhjal).

Mutageensus ja kartsinogeensus

In vitro puudus kapivasertiibil mutageenne või genotoksiline toime. Suukaudsel manustamisel rottidele indutseeris kapivasertiib luuüdi mikrotuumasid aneugeense toimetehhanismi kaudu.

2-aastases roti kartsinogeensuse uuringus täheldati Langerhansi saarekesteh hüpertroofia/hüperplaasia esinemissageduse ja/või raskusastme tõusu (isastel ja emastel rottidel) ning isastel rottidel neoplastilisi leide munandites. Leiud ilmnesid ekspositsioonide korral, mis olid väiksemad kui inimestel (0,2...0,5-korda) soovitatava annuse 400 mg kaks korda ööpäevas juures (kogu AUC põhjal).

Reproduktiioonitoksilisus

Embrüo/loote- / arengutoksilisus

Embrüo/loote uuringus rottidel põhjustas kapivasertiib implantatsioonijärgse kaotuse sagenemist, varajase embrüonaalse suremuse suurenemist koos tiine emaka ja loote kaalu vähenemisega ning kergeid loote siseelundite arenguhäireid. Neid toimeid täheldati annusetasemel 150 mg/kg ööpäevas, mis oli emasloomale toksiline ja kus plasmakontsentratsioonid olid ligikaudu 0,8 kordsed võrreldes ekspositsiooniga inimestel soovitatava annuse 400 mg kaks korda ööpäevas manustamisel (kogu AUC põhjal). Kui kapivasertiibi manustati tiinetele rottidele annuses 150 mg/kg ööpäevas kogu gestatsiooni vältel ja laktatsiooni alguses, ilmnes pesakondade ja poegade kaalu vähenemine.

Kokkupuude kapivasertiibiga leidis kinnitust imetatavatel loomapoegadel, mis võib viidata kapivasertiibi võimalikule eritumisele rinnapiima.

Fertiilsus

Kapivasertiib on avaldanud toksilist toimet munanditele ja võib kahjustada reproduktiivses eas meeste fertiilsust. Mõju naiste fertiilsusele ei ole loomkatsetes uuritud. Emasloomadel on korduvtoksilisuse uuringud näidanud emaka kaalu teatavaid muutusi rottidel, mis olid tingitud innatsükli muutustest. Rottide ja koerte uuringutes läbi viidud histopatoloogiline uuring ei näidanud mingeid raviga seotud toimeid emasloomade reproduktiivorganitele, mis võiksid viidata naiste fertiilsust kahjustavale toimele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

Mikrokristalliline tselluloos (E460i)
Kaltsiumvesinikfosfaat
Naatriumkroskarmelloos (E468)
Magneesiumstearaat (E470b)

Polümeerikate

Hüpromelloos
Titaandioksiid (E171)
Makrogool 3350
Polüdekstroos
Kopovidoon
Keskmise ahelaga triglütseriidid
Must raudoksiid (E172)
Punane raudoksiid (E172)
Kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium/alumiinium blister, mis sisaldab 16 õhukese polümeerikattega tabletti. Pakendis on 64 tabletti (4 blistrit).

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 17. juuni 2024

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Rootsi

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

TRUQAP 160 mg õhukese polümeerikattega tabletid
capivasertibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 160 mg kapivasertiibi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett

64 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

Märkige alguskuupäev siia:

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

truqap 160 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

TRUQAP 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid
capivasertibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg kapivasertiibi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett

64 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

Märkige alguskuupäev siia:

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKIGINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

truqap 200 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

TRUQAP 160 mg tabletid
capivasertibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

AstraZeneca

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

- 1. päev
- 2. päev
- 3. päev
- 4. päev

Päikese/kuu sümbolid

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

TRUQAP 200 mg tabletid
capivasertibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

AstraZeneca

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

- 1. päev
- 2. päev
- 3. päev
- 4. päev

Päikese/kuu sümbolid

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

TRUQAP 160 mg õhukese polümeerikattega tabletid TRUQAP 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid Kapivasertiib (*capivasertibum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on TRUQAP ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne TRUQAPi võtmist
3. Kuidas TRUQAPi võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas TRUQAPi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on TRUQAP ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on TRUQAP

TRUQAP on vähi raviks kasutatav ravim. See sisaldab toimeainet kapivasertiibi. Kapivasertiib kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse AKT inhibiitoriteks.

Milleks TRUQAPi kasutatakse

TRUQAPi kasutatakse kombinatsioonis fulvestrandiga (üks teine vähiravim) täiskasvanud patsientide raviks, kellel on östrogeenretseptor-positiivne, HER2-negatiivne rinnavähk, mis on kaugelearenenud või levinud teistesse kehaosadesse ning milles on üks või mitu ebanormaalset „*PIK3CA*“, „*AKT1*“ või „*PTEN*“ geeni, ning kelle vähk ei allu teistele ravimitele, mis blokeerivad hormoonide toime (hormoonravi). Naised, kes ei ole menopausi jõudnud, saavad ka ravimit, mille nimetus on luteiniseerivat hormooni vabastava hormooni (*luteinising hormone releasing hormone*, LHRH) agonist. Meeste puhul otsustab arst, kas ravida LHRH agonistiga.

Tervishoiutöötaja testib teie vähki, et kindlaks teha, kas selles on vähemalt üks ebanormaalne „*PIK3CA*“, „*AKT1*“ või „*PTEN*“ geen, veendumaks, et TRUQAP on teie jaoks õige ravim.

Kuidas TRUQAP toimib

TRUQAP toimib blokeerides AKT kinaasideks nimetatavate valkude toime. Need valgud aitavad vähirakkudel kasvada ja paljuneda. Nende toimet blokeerides võib TRUQAP vähendada vähirakkude kasvu.

Kui teil on küsimusi TRUQAPi toime kohta või miks see ravim on teile määratud, pöörduge oma arsti poole.

Millise teise ravimiga koos TRUQAPi manustatakse

Kui te võtate seda ravimit, antakse teile ka teist ravimit, mida nimetatakse fulvestrandiks.

2. Mida on vaja teada enne TRUQAPi võtmist

TRUQAPi ei tohi võtta:

kui olete kapivasertiibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne TRUQAPi võtmist pidage nõu oma tervishoiutöötajaga:

- kui teil on või on kunagi olnud suhkurtõbi või kõrge veresuhkur (hüperglükeemia) või kõrge veresuhkru nähud, sealhulgas tugev janu, suukuivus, vajadus urineerida sagedamini kui tavaliselt, tavalisest suurem uriinieritus, söögiisu suurenemine koos kaalulangusega;
- kui teil on praegu mõni põletik;
- kui teil on kõhulahtisus või vedel väljaheide;
- kui teil on lööve või muud nahareaktsioonid;
- kui teil on probleeme neerudega või kõrge kreatiniini või kusihahe sisaldus veres (näitavad vereanalüüsid);
- kui teil on probleeme maksaga.

Küsige oma arstilt fulvestrandi pakendi infolehte, sest see sisaldab ravimi kohta olulist teavet.

Ravi ajal TRUQAPiga pidage otsekohe nõu oma arstiga, kui teil tekivad järgmised kõrvaltoimed. Arst võib neid sümptomeid ravida, ravi ajutiselt katkestada, teie annust vähendada või ravi TRUQAPiga alaliselt lõpetada:

Kõrge veresuhkru tase (hüperglükeemia)

- Arst kontrollib teie veresuhkru taset enne, kui te alustate ravi TRUQAPiga, aga ka regulaarselt ravi ajal TRUQAPiga ja sagedamini ravi esimese kaheksa nädala jooksul. Teie veresuhkru taset tuleb kontrollida ravinädala 3. või 4. päeval enne TRUQAPi võtmist. Tulemuste põhjal võtab arst kasutusele vajalikud meetmed, näiteks määrab veresuhkru taset alandava ravimi ja küsib nõu toitumisenõustajalt. Teie veresuhkru taset ja ravimeid kontrollitakse sagedamini, kui teil on suhkurtõbi.
- Teie arst ütleb teile täpselt, millal ja kus vereanalüüse teha. Ravi TRUQAPiga võib alustada ainult siis, kui analüüsid näitavad, et teie veresuhkru tase on sobiv. Seda seetõttu, et TRUQAP võib suurendada teie veresuhkru taset (hüperglükeemia), mis võib olla tõsine ja põhjustada surmaga lõppevaid tüsistusi.
- Kõrge veresuhkru nähud on tugev janu, suukuivus, vajadus urineerida sagedamini kui tavaliselt, tavalisest suurem uriinieritus, söögiisu suurenemine koos kaalulangusega. Täiendavad sümptomid nagu iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, hingamisraskused, puuviljalõhnaline hingeõhk, segasus, ebatavaline väsimus või unisus võivad olla kõrgenenud veresuhkru ägedate tüsistuste tunnusteks.

Ükskõik millised kõhulahtisuse nähud

- Arst või apteeker soovib teil juua rohkem vedelikku või võtta kõhulahtisuse vastaseid ravimeid.
- Kõhulahtisuse nähud on vedel või vesine väljaheide.

Lööve ja muud nahareaktsioonid

- Lööbe ja teiste nahareaktsioonide nähud on lööve, naha punetus, villide teke huultel, silmades või suus, naha ketendus, naha kuivus, nahapõletik koos lööbega, nahapinna irdumine ja/või mahakoorumine.

Lapsed ja noorukid

TRUQAPi ei soovitata kasutada lastel või noorukitel vanuses alla 18 aasta. Selles vanuserühmas ei ole TRUQAPi ohutust ja tõhusust hinnatud.

Muud ravimid ja TRUQAP

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid. Mõned infektsioonide raviks kasutatavad ravimid võivad suurendada TRUQAPi kõrvaltoimete tekkimise riski ja teie arst võib TRUQAPi annust vähendada. Vt järgmisi näiteid:

- teatud antibiootikumid (nt klaritromütsiin, telitromütsiin);
- teatud seenevastased ravimid (nt ketokonasool, itrakonasool, vorikonasool, posakonasool);
- teatud viirusvastased ravimid (nt botsepreviir, nelfinaviir, ritonaviir, telapreviir).

Mõned ravimid võivad vähendada TRUQAPi toimet, näiteks karbamasepiin, fenütoiin, liht-naistepuna (taimne ravim) ja rifampitsiin.

TRUQAP võib samuti suurendada kõrvaltoimete tekkeriski või muuta efektiivsust teatud teiste ravimite puhul, nagu bupropioon, karbamasepiin, tsüklosporiin, fentanüül, irinotekaan, simvastatiin. Arstil võib olla vaja nende ravimite annust kohandada.

Siin loetletud ei pruugi olla ainsad ravimid, millel võib olla koostoimeid TRUQAPiga. Küsige oma arstilt või apteekrilt, kui te ei ole kindel, kas teie ravim on üks ülalloetletud ravimitest.

Rasedus ja viljakus

Ärge võtke TRUQAPi, kui olete rase või kavatsete rasestuda. TRUQAP võib kahjustada veel sündimata last.

Kui olete rasestumisvõimeline naine, palub arst teil teha enne ravi alustamist rasedustesti, mille tulemus peab olema negatiivne. Ta soovib rasedusteste teha kogu ravi vältel.

Rasestumisvastane kaitse meestele ja naistele

Kui olete naine, peate TRUQAPi võtmise ajal rasestumisest hoiduma. Kui teil on rasestumise võimalus, rääkige rasestumisvastastest vahenditest oma arstiga. Kui olete võimeline rasestuma, peate kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal TRUQAPiga ja 4 nädala jooksul pärast viimast annust. Kui te jääte ravi ajal rasedaks, teavitage sellest kohe oma arsti. Arst oskab teile soovitada sobivaid rasestumisvastaseid meetodeid.

Kui olete mees, peate kasutama kondoomi seksuaalvahekorra ajal naispartneriga, kes on rase või võimeline rasestuma, TRUQAPi võtmise ajal ja 16 nädala jooksul pärast viimast annust. Teie naissoost partner peab samuti kasutama sobivat rasestumisvastast meetodit. Kui teie naispartner jääb rasedaks, peate sellest teavitama oma arsti.

Imetamine

Enne TRUQAPi võtmist tuleb arstile öelda, kui toidate last rinnaga. Lapse ohutuse tagamiseks ei tohi te imetada ravi ajal TRUQAPiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

TRUQAP võib mõjutada teie autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet. Kui tunnete TRUQAPi võtmise ajal väsimust, olge autojuhtimisel või tööriistade või masinatega töötamisel eriti ettevaatlik.

TRUQAP sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas TRUQAPi võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

- Tavaline algannus on 400 mg (kaks 200 mg tabletti) kaks korda ööpäevas (kokku 4 tabletti päevas) nelja päeva jooksul, millele järgneb kolm ravimivaba päeva. Vt tabel 1.
- Neelake tabletid tervelt koos veega ja võtke need sisse 12-tunnise vahega (2 tabletti hommikul ja 2 tabletti õhtul) ligikaudu samal kellaajal ravimi manustamise päevadel.
- Tablette ei tohi enne neelamist närida, purustada ega poolitada. Ärge neelake tabletti, mis on katki, möranenud või muul viisil kahjustatud, sest te ei pruugi saada täisannust.
- Tablette võib võtta koos toiduga või ilma.

Tabel 1 TRUQAPi annustamisskeem

Päev	1	2	3	4	5*	6*	7*
Hommik	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg			
Õhtu	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg			

* Ravimit ei manustata 5., 6. ja 7. päeval.

Märkige ravimi karbile esimese annuse võtmise kuupäev.

TRUQAPi võtmise ajal saate te ka teist ravimit nimega fulvestrant. Arst määrab kindlaks fulvestrandi annuse ja manustamisskeemi.

Kui te oksendate, ärge lisaannust võtke. Võtke TRUQAPi järgmine annus tavalisel ajal. TRUQAPi võtmise ajal tuleb hoiduda greibi ja greibimahla tarbimisest, sest see võib suurendada TRUQAPi kõrvaltoimete esinemist.

Sõltuvalt teie organismi reageerimisest ravile TRUQAPiga võib arst ravimi annust kohandada. Väga tähtis on järgida arsti juhiseid. Kui teil esinevad teatud kõrvaltoimed, võib arst teie annust vähendada, ravi teatud ajaks katkestada või üldse lõpetada.

Võetavate tablettide arv sõltub teile määratud annusest, nagu on toodud järgnevalt:

- 400 mg annus: kaks 200 mg tabletti kaks korda ööpäevas;
- 320 mg annus: kaks 160 mg tabletti kaks korda ööpäevas;
- 200 mg annus: üks 200 mg tablett kaks korda ööpäevas.

Kui kaua TRUQAPi võtta

Võtke TRUQAPi senikaua, kui teie arst soovib.

See on pikaajaline ravi, mis võib kesta kuid või aastaid. Arst kontrollib regulaarselt teie seisundit, et hinnata, kas ravi avaldab loodetud toimet. Kui teil on küsimusi selle kohta, kui kaua TRUQAPi võtta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui te võtate TRUQAPi rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate liiga palju tablette või keegi teine võtab teie ravimit, pöörduge nõu küsimiseks otsekohe arsti poole või haiglasse. Näidake neile TRUQAPi pakendit ja seda infolehte. Te võite vajada ravi.

Kui te unustate TRUQAPi võtta

Kui annus ununeb võtmata, võite selle ikka sisse võtta 4 tunni jooksul pärast tavapärase ravimi võtmise aega.

Kui tavapärasest annuse võtmise ajast on möödas üle 4 tunni, jätke see annus võtmata. Võtke järgmine annus tavalisel ajal. Annustamisskeem on toodud tabelis 1. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate TRUQAPi võtmise

Ärge lõpetage TRUQAPi võtmist, kui arst ei ole seda soovitanud. Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Kui teil tekivad ravi ajal TRUQAPiga järgmised kõrvaltoimed, võtke otsekohe ühendust oma arstiga. Arst võib neid sümptomeid ravida, ravi ajutiselt katkestada, teie annust vähendada või ravi TRUQAPiga alaliselt lõpetada.

Kõrge veresuhkru tase (hüperglükeemia)

- ülemäärane janu ja suukuivus;
- vajadus urineerida sagedamini kui tavaliselt;
- tavalisest suurem uriinieritus;
- söögiisu suurenemine koos kaalulangusega.

Arst või apteeker kontrollib teie veresuhkru taset enne ravi alustamist TRUQAPiga ja ravi ajal. Teie veresuhkru taset kontrollitakse sagedamini, kui teil on suhkurtõbi.

Kõhulahtisus

- vedel või vesine väljaheide.

Arst või apteeker soovib teil juua rohkem vedelikku või võtta kõhulahtisuse vastaseid ravimeid.

Lööve ja muud nahareaktsioonid

- lööve;
- naha punetus;
- villide teke huultel, silmades või suus;
- naha ketendus;
- naha kuivus;
- nahapõletik koos lööbega;
- nahapinna irdumine ja/või mahakoorumine.

Öelge oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te märkate mõnda järgmistest kõrvaltoimetest:

Väga sage (võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel 10-st)

- infektsioon kehaosades, mis koguvad või eritavad uriini (kuseteede infektsioon);
- madal hemoglobiinisisaldus veres;
- söögiisu kadumine;
- iiveldus;
- oksendamine;
- suuhaavandid koos igemepõletikuga (stomatiit);
- sügelus (kihelus);
- väsimus;
- peavalu.

Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10-st)

- imelik maitse suus (düsgeusia);
- maoärritus, seedehäire (düspepsia);
- nahalööbed;
- limaskesta valu, punetus ja turse erinevates kehaosades, nt suguelundite limaskestal (limaskestapõletik);
- kreatiniinisalduse suurenemine veres, mida näitavad vereanalüüsid ja mis võib olla neeruprobleemide ilming;

- glükohemoglobiini sisalduse suurenemine veres (see on viimase 8...12 nädala veresuhkru taseme näitaja);
- vere kaaliumisisalduse vähenemine;
- pearinglus;
- süntkoop (minestamine);
- kõhuvalu;
- palavik;
- neeruprobleemid, sealhulgas neerutalitluse kiire halvenemine (äge neerukahjustus);
- kaalukaotus.

Aeg-ajalt (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100-st)

- ülitundlikkus;
- toksilised nahalööbed (allergiline lööve);
- diabeetiline ketoatsidoos (kõrge veresuhkru taseme tõsine tüsistus).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas TRUQAPi säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast „EXP“.

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate pakendi kahjustusi või kui tablett on katki, mõranenud või muul viisil kahjustatud.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida TRUQAP sisaldab

TRUQAPi toimeaine on kapivasertiib.

- Üks 160 mg TRUQAP õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 160 mg kapivasertiibi.
- Üks 200 mg TRUQAP õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg kapivasertiibi.

Teised abiained on:

- Tableti tuum: mikrokristalliline tselluloos (E460i), kaltsiumvesinikfosfaat, naatriumkroskarmelloos (E468) ja magneesiumstearaat (E470b) (vt lõik 2 „TRUQAP sisaldab naatriumi“).
- Tableti kate: hüpromelloos, titaandioksiid (E171), makrogool 3350, polüdekstroos, kopovidoon, keskmise ahelaga triglütseriidid, must raudoksiid (E172), punane raudoksiid (E172), kollane raudoksiid (E172).

Kuidas TRUQAP välja näeb ja pakendi sisu

TRUQAP 160 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Ümmargused kaksikkumerad beežid õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „CAV“ ja selle all „160“ ning mille teine külg on tühi. Ligikaudne läbimõõt: 10 mm.

TRUQAP 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kapslikujulised kaksikkumerad beežid õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „CAV 200“ ja mille teine külg on tühi. Ligikaudne suurus: 14,5 mm (pikkus), 7,25 mm (laius).

TRUQAP on pakendatud alumiiniumblistritesse (kus päikese sümbol tähistab hommikut ja kuu sümbol õhtut), mis sisaldavad 16 õhukese polümeerikattega tabletti. Iga pakend sisaldab 64 tabletti (4 blisterit).

Müügiloo hoidja

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

Tootja

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Rootsi

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

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 Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>