

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

TRUQAP 160 mg filmom obložene tablete

TRUQAP 200 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

TRUQAP 160 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 160 mg kapivasertiba.

TRUQAP 200 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg kapivasertiba.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložene tablete (tableta).

TRUQAP 160 mg filmom obložene tablete

Okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete bež boje, s utisnutom oznakom „CAV” iznad broja „160” na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani. Približan promjer: 10 mm.

TRUQAP 200 mg filmom obložene tablete

Bikonveksne, filmom obložene tablete bež boje, u obliku kapsula, s utisnutom oznakom „CAV 200” na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani. Približna veličina: 14,5 mm (duljina), 7,25 mm (širina).

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

TRUQAP je u kombinaciji s fulvestrantom indiciran za liječenje odraslih bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim rakom dojke pozitivnim na estrogenski receptor (ER) i negativnim na receptor humanog epidermalnog faktora rasta 2 (engl. *human epidermal growth factor receptor 2*, HER2) te s jednom ili više promjena gena *PIK3CA/AKT1/PTEN*, nakon recidiva ili progresije bolesti tijekom ili nakon protokola temeljenog na endokrinoj terapiji (vidjeti dio 5.1).

Kod žena u predmenopauzi ili perimenopauzi TRUQAP plus fulvestrant treba primjenjivati u kombinaciji s agonistom hormona koji oslobađa luteinizirajući hormon (engl. *luteinising hormone-releasing hormone*, LHRH).

Kod muškaraca treba razmotriti primjenu agonista LHRH-a u skladu s važećim standardima kliničke prakse.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom TRUQAP mora započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u primjeni lijekova za liječenje raka.

Odabir bolesnika s uznapredovalim ER-pozitivnim, HER2-negativnim rakom dojke za liječenje lijekom TRUQAP treba se temeljiti na prisutnosti jedne ili više promjena gena *PIK3CA/AKT1/PTEN* koji bi trebao biti ocijenjen IVD-om (engl. *In vitro diagnostics*) s oznakom CE s odgovarajućom namjenom. Ako IVD s oznakom CE nije dostupan, treba upotrijebiti zamjenski validirani test.

Doziranje

Preporučena doza lijeka TRUQAP iznosi 400 mg (dvije tablete od 200 mg) dvaput na dan, u razmaku od približno 12 sati (ukupna dnevna doza od 800 mg), tijekom 4 dana, nakon čega slijede 3 dana bez terapije. Vidjeti Tablicu 1.

Tablica 1. Raspored primjene lijeka TRUQAP za svaki tjedan

Dan	1.	2.	3.	4.	5.*	6.*	7.*
Ujutro	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg			
Navečer	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg			

* Bez primjene lijeka 5., 6. i 7. dana.

TRUQAP se mora primjenjivati istodobno s fulvestrantom. Preporučena doza fulvestranta iznosi 500 mg, a primjenjuje se 1., 15. i 29. dana te zatim jedanput mjesečno. Za više informacija vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za fulvestrant.

Propuštena doza

Ako bolesnik propusti dozu lijeka TRUQAP, može je uzeti unutar 4 sata od uobičajenog vremena primjene. Ako je prošlo više od 4 sata, dozu treba preskočiti. Sljedeću dozu lijeka TRUQAP treba uzeti u uobičajeno vrijeme. Razmak između dviju doza mora biti najmanje 8 sati.

Povraćanje

Ako bolesnik povrati, ne smije uzeti dodatnu dozu. Sljedeću dozu lijeka TRUQAP treba uzeti u uobičajeno vrijeme.

Trajanje liječenja

Liječenje kapivasertibom treba nastaviti do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

Prilagodbe doze

Liječenje lijekom TRUQAP može se prekinuti radi zbrinjavanja nuspojava, a može se razmotriti i smanjenje doze. Smanjenja doze lijeka TRUQAP treba provesti u skladu s uputama u Tablici 2. Doza kapivasertiba može se smanjiti do dva puta. Smjernice za prilagodbu doze kod specifičnih nuspojava navedene su u Tablicama 3. – 5.

Tablica 2. Smjernice za smanjenje doze lijeka TRUQAP u slučaju nuspojava

TRUQAP	Doza i raspored primjene	Broj i jačina tableta
Početna doza	400 mg dvaput na dan tijekom 4 dana, zatim 3 dana bez terapije	Dvije tablete od 200 mg dvaput na dan
Prvo smanjenje doze	320 mg dvaput na dan tijekom 4 dana, zatim 3 dana bez terapije	Dvije tablete od 160 mg dvaput na dan
Drugo smanjenje doze	200 mg dvaput na dan tijekom 4 dana, zatim 3 dana bez terapije	Jedna tableta od 200 mg dvaput na dan

Tablica 3. Preporučena prilagodba doze lijeka TRUQAP kod hiperglikemije^a

CTCAE stupanj ^b i vrijednosti glukoze natašte ^c prije primjene doze lijeka TRUQAP	Preporuke ^d
1. stupanj > GGN – 160 mg/dl ili > GGN – 8,9 mmol/l	Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka TRUQAP. Razmotriti uvođenje ili intenziviranje terapije ^e oralnim antidijabeticima.
2. stupanj > 160 – 250 mg/dl ili > 8,9 – 13,9 mmol/l	Odgoditi primjenu lijeka TRUQAP i uvesti ili intenzivirati terapiju oralnim antidijabeticima. Ako se poboljšanje na ≤ 160 mg/dl (ili $\leq 8,9$ mmol/l) postigne unutar 28 dana, ponovno uvesti TRUQAP u istoj dozi, a započetu ili intenziviranu antidijabetičku terapiju nastaviti. Ako se poboljšanje na ≤ 160 mg/dl (ili $\leq 8,9$ mmol/l) postigne nakon 28 dana, ponovno uvesti TRUQAP u dozi smanjenoj za jednu razinu, a započetu ili intenziviranu antidijabetičku terapiju nastaviti.
3. stupanj > 250 – 500 mg/dl ili > 13,9 – 27,8 mmol/l	Odgoditi primjenu lijeka TRUQAP i savjetovati se s dijabetologom. Uvesti ili intenzivirati terapiju oralnim antidijabeticima. Razmotriti primjenu dodatnih antidijabetičkih lijekova, poput inzulina ^f , kako je klinički indicirano. Razmotriti intravensku hidraciju i provesti odgovarajuće kliničko zbrinjavanje u skladu s lokalnim smjernicama. Ako se vrijednost glukoze natašte smanji na ≤ 160 mg/dl (ili $\leq 8,9$ mmol/l) unutar 28 dana, ponovno uvesti TRUQAP u dozi smanjenoj za jednu razinu, a započetu ili intenziviranu antidijabetičku terapiju nastaviti. Ako se vrijednost glukoze natašte ne smanji na ≤ 160 mg/dl (ili $\leq 8,9$ mmol/l) unutar 28 dana od odgovarajućeg liječenja, trajno prekinuti liječenje lijekom TRUQAP.
4. stupanj > 500 mg/dl ili > 27,8 mmol/l	Odgoditi primjenu lijeka TRUQAP i savjetovati se s dijabetologom. Uvesti ili intenzivirati odgovarajuću antidijabetičku terapiju. Razmotriti primjenu inzulina ^f (doza i trajanje kako je klinički indicirano) i intravensku hidraciju te provesti odgovarajuće kliničko zbrinjavanje u skladu s lokalnim smjernicama. Ako se vrijednost glukoze natašte smanji na ≤ 500 mg/dl (ili $\leq 27,8$ mmol/l) unutar 24 sata, slijediti smjernice za odgovarajući stupanj navedene u ovoj tablici. Ako se vrijednost glukoze natašte od > 500 mg/dl (ili $\geq 27,8$ mmol/l) potvrdi nakon 24 sata, trajno prekinuti liječenje lijekom TRUQAP.

^a Za zbrinjavanje suspektne ili potvrđene dijabetičke ketoacidoze (DKA) vidjeti dio 4.4.

^b Stupnjevi prema verziji 4.03 Zajedničkih terminoloških kriterija za nuspojave Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE).

^c Treba uzeti u obzir i povećanja vrijednosti HbA_{1c}.

^d Vidjeti dio 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi za daljnje preporuke o praćenju glikemijskih vrijednosti i drugih metaboličkih parametara.

^e Pri odabiru antidijabetika treba razmotriti savjetovanje s dijabetologom. Treba uzeti u obzir mogućnost hipoglikemije kod primjene antidijabetika u danima kad se TRUQAP ne primjenjuje. Bolesnici također trebaju

razmotriti savjetovanje s dijetetičarom kako bi uveli promjene životnih navika kojima mogu smanjiti hiperglikemiju (vidjeti dio 4.4).

Metformin je trenutno preferirani oralni antidijabetik koji se preporučuje za liječenje hiperglikemije koja se javlja u bolesnika koji su sudjelovali u ispitivanjima kapivasertiba. Doziranje i liječenje bolesnika koji primaju kombinaciju metformina i kapivasertiba zahtijevaju oprez. Zbog potencijalne interakcije metformina i kapivasertiba (uzrokovane inhibicijom bubrežnih prijenosnika [npr. OCT2] uključenih u izlučivanje metformina), kada se istovremeno uzimaju kapivasertib i metformin, preporučuje se tjedno praćenje kreatinina nakon uvođenja metformina, za do 3 tjedna, a zatim prvog dana svakog ciklusa nakon toga.

Metformin se smije davati samo u danima kada se također primjenjuje kapivasertib (poluvijek kapivasertiba je približno 8 sati) i treba ga prekinuti kada se prekine liječenje kapivasertibom, osim ako nije drugačije klinički indicirano.

^f Postoji ograničeno iskustvo u bolesnika koji primaju inzulin tijekom liječenja TRUQAP-om.

Proljev

Kod bolesnika s rekurentnim proljevom treba razmotriti sekundarnu profilaksu (vidjeti dio 4.4).

Tablica 4. Preporučena prilagodba doze lijeka TRUQAP kod proljeva

CTCAE stupanj ^a	Preporuke
1. stupanj	Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka TRUQAP. Uvesti odgovarajuću terapiju antidijaroicima, maksimizirati potporno liječenje i pratiti bolesnika kako je klinički indicirano.
2. stupanj	Uvesti ili intenzivirati odgovarajuću terapiju antidijaroicima, pratiti bolesnika te, ako je klinički indicirano, privremeno prekinuti primjenu lijeka TRUQAP tijekom do 28 dana do oporavka na ≤ 1 . stupanj, a zatim nastaviti liječenje lijekom TRUQAP u istoj dozi ili dozi smanjenoj za jednu razinu, kako je klinički indicirano. U slučaju ustrajnog ili rekurentnog proljeva 2. stupnja nastaviti odgovarajuće farmakološko liječenje te ponovno uvesti TRUQAP u sljedećoj nižoj razini doze, kako je klinički indicirano.
3. stupanj	Privremeno prekinuti primjenu lijeka TRUQAP. Uvesti ili intenzivirati odgovarajuću terapiju antidijaroicima i pratiti bolesnika kako je klinički indicirano. Ako se simptomi poboljšaju do ≤ 1 . stupnja unutar 28 dana, liječenje lijekom TRUQAP treba nastaviti dozom smanjenom za jednu razinu. Ako se simptomi ne poboljšaju do ≤ 1 . stupnja unutar 28 dana, liječenje lijekom TRUQAP treba trajno prekinuti.
4. stupanj	Trajno prekinuti liječenje lijekom TRUQAP.

^a Stupnjevi prema NCI CTCAE verziji 5.0.

Osip i druge kožne reakcije na lijek

Treba razmotriti savjetovanje s dermatologom kod kožnih reakcija na lijek bilo kojeg stupnja, neovisno o njihovoj težini. Kod bolesnika s ustrajnim osipom i/ili prethodnom pojavom osipa 3. stupnja treba razmotriti sekundarnu profilaksu kontinuiranom primjenom oralnih antihistaminika i/ili topikalnih steroida (vidjeti dio 4.4).

Tablica 5. Preporučena prilagodba doze lijeka TRUQAP kod osipa i drugih kožnih reakcija na lijek

CTCAE stupanj ^a	Preporuke
1. stupanj	Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka TRUQAP. Uvesti emolijense i razmotriti dodavanje nesesedacijskih oralnih antihistaminika kako je klinički indicirano radi zbrinjavanja simptoma.
2. stupanj	Uvesti ili intenzivirati terapiju topikalnim steroidima i razmotriti primjenu nesesedacijskih oralnih antihistaminika. Ako se stanje ne poboljša uz liječenje, privremeno prekinuti primjenu lijeka TRUQAP. Nastaviti liječenje u istoj dozi kad osip postane klinički podnošljiv.
3. stupanj	Privremeno prekinuti primjenu lijeka TRUQAP. Uvesti odgovarajuću dermatološku terapiju topikalnim steroidom umjerene/visoke jačine, nesesedacijskim oralnim antihistaminicima i/ili sistemskim steroidima. Ako se simptomi poboljšaju do ≤ 1 . stupnja unutar 28 dana, ponovno uvesti TRUQAP u dozi smanjenoj za jednu razinu. Ako se simptomi ne poboljšaju do ≤ 1 . stupnja unutar 28 dana, prekinuti liječenje lijekom TRUQAP. Kod bolesnika s ponovnom pojavom nepodnošljivog osipa ≥ 3 . stupnja razmotriti trajan prekid liječenja lijekom TRUQAP.
4. stupanj	Trajno prekinuti liječenje lijekom TRUQAP.

^a Stupnjevi prema CTCAE verziji 5.0.

Druge toksičnosti

Tablica 6. Preporučena prilagodba doze i zbrinjavanje drugih toksičnosti (osim hiperglikemije, proljeva, osipa i drugih kožnih reakcija na lijek)

CTCAE stupanj ^a	Preporuke
1. stupanj	Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka TRUQAP. Uvesti odgovarajuće farmakološko liječenje i pratiti bolesnika kako je klinički indicirano.
2. stupanj	Privremeno prekinuti primjenu lijeka TRUQAP do poboljšanja simptoma na ≤ 1 . stupanj.
3. stupanj	Privremeno prekinuti primjenu lijeka TRUQAP do poboljšanja simptoma na ≤ 1 . stupanj. Ako se simptomi poboljšaju, ponovno uvesti TRUQAP u istoj dozi ili dozi smanjenoj za jednu razinu, kako je klinički indicirano.
4. stupanj	Trajno prekinuti liječenje lijekom TRUQAP.

^a Stupnjevi prema CTCAE verziji 5.0.

Istodobna primjena sa snažnim i umjerenim inhibitorima CYP3A4

Istodobnu primjenu lijeka TRUQAP sa snažnim inhibitorima CYP3A4 treba izbjegavati. Ako se ne može izbjeći, dozu lijeka TRUQAP treba smanjiti na 320 mg dvaput na dan (što odgovara ukupnoj dnevnoj dozi od 640 mg).

Kod istodobne primjene s umjerenim inhibitorima CYP3A4 dozu lijeka TRUQAP treba smanjiti na 320 mg dvaput na dan (što odgovara ukupnoj dnevnoj dozi od 640 mg).

Nakon prekida primjene snažnog ili umjerenog inhibitora CYP3A4, TRUQAP treba nastaviti primjenjivati (nakon 3 – 5 poluvjekova inhibitora) u dozi koju je bolesnik uzimao prije početka primjene snažnog ili umjerenog inhibitora CYP3A4.

Za više informacija vidjeti dio 4.5.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu kod starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2). Postoje ograničeni podaci o primjeni kod bolesnika u dobi od ≥ 75 godina.

Oštećenje bubrežne funkcije

Nije potrebno prilagođavati dozu kod bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije. Ne preporučuje se primjena lijeka TRUQAP kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije jer se sigurnost i farmakokinetika kod tih bolesnika nisu ispitivale (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Nije potrebna prilagodba doze kod bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije. Dostupni su ograničeni podaci za bolesnike s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije; TRUQAP se kod bolesnika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije smije primjenjivati samo ako koristi premašuju rizike, a te bolesnike treba pomno nadzirati zbog mogućih znakova toksičnosti. Ne preporučuje se primjena lijeka TRUQAP kod bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije jer se sigurnost i farmakokinetika kod tih bolesnika nisu ispitivale (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka TRUQAP kod djece u dobi od 0 do 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

TRUQAP je namijenjen za peroralnu primjenu. Tablete se mogu uzimati s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2). Tablete treba progutati cijele s vodom i ne smiju se žvakati, drobiti, otapati ni lomiti. Bolesnik ne smije uzeti tablete koje su slomljene, napuknute ili na drugi način oštećene jer se u tom obliku nisu ispitivale u kliničkim ispitivanjima.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Hiperglikemija

Sigurnost i djelotvornost lijeka TRUQAP nisu se ispitivale u bolesnika s postojećom šećernom bolešću tipa 1 ili šećernom bolešću tipa 2 kojima je potrebno liječenje inzulinom i/ili kod bolesnika kojima HbA_{1c} iznosi $> 8,0$ % (63,9 mmol/mol) jer ti bolesnici nisu bili uključeni u kliničko ispitivanje faze III. U tom je ispitivanju u skupini koja je primala TRUQAP + fulvestrant sudjelovao 21 (5,9 %) bolesnik kojemu je HbA_{1c} iznosio $\geq 6,5$ %. Hiperglikemija je bila češće prijavljena u bolesnika s početnom vrijednošću HbA_{1c} $\geq 6,5$ % (38,1 % bolesnika) u odnosu na one s početnom vrijednošću HbA_{1c} $< 6,5$ % (17,8 %). Teška hiperglikemija, povezana s dijabetičkom ketoacidozom (DKA) i smrtnim ishodom, javila se kod bolesnika liječenih lijekom TRUQAP (vidjeti dio 4.8). DKA se može javiti u bilo kojem trenutku tijekom liječenja lijekom TRUQAP. U nekim se prijavljenim slučajevima DKA razvila za manje od 10 dana. Bolesnicima sa šećernom bolešću u anamnezi možda će trebati intenzivirati antidijabetičku terapiju te ih treba pažljivo pratiti. Za bolesnike sa šećernom bolešću preporučuje se savjetovanje s dijabetologom ili zdravstvenim radnikom iskusnim u liječenju hiperglikemije.

Prije uvođenja liječenja lijekom TRUQAP bolesnike treba upozoriti na to da TRUQAP može uzrokovati hiperglikemiju (vidjeti dio 4.8) te im reći da se odmah obrate zdravstvenom radniku ako primijete simptome hiperglikemije (npr. prekomjernu žeđ, učestalije ili obilnije mokrenje nego obično ili povećan apetit praćen gubitkom tjelesne težine). Ako su prisutni dodatni komorbiditeti i terapije (npr. dehidracija, malnutricija, istodobna kemoterapija / primjena steroida, sepsa), rizik od progresije hiperglikemije u dijabetičku ketoacidozu može biti veći. DKA treba razmotriti kao jednu od diferencijalnih dijagnoza u slučaju pojave dodatnih nespecifičnih simptoma, kao što su mučnina, povraćanje, bol u abdomenu, otežano disanje, voćni zadah, konfuzija, neuobičajen umor ili pospanost. U bolesnika kod kojih se sumnja na DKA potrebno je odmah prekinuti liječenje lijekom TRUQAP. Ako se DKA potvrdi, liječenje lijekom TRUQAP treba trajno obustaviti.

Bolesnicima se moraju odrediti vrijednosti glukoze u krvi natašte i HbA_{1c} prije početka liječenja lijekom TRUQAP te u skladu s intervalima navedenima u Tablici 7. Ovisno o težini hiperglikemije, primjena doze lijeka TRUQAP može se privremeno prekinuti, smanjiti ili trajno obustaviti (vidjeti Tablicu 3 u dijelu 4.2)

Češće praćenje vrijednosti glukoze u krvi preporučuje se u bolesnika kod kojih se tijekom liječenja razvije hiperglikemija, onih koji na početku liječenja imaju faktore rizika za DKA (uključujući, između ostaloga, šećernu bolest, predijabetes, redovitu primjenu oralnih steroida) te onih kod kojih se tijekom liječenja razviju faktori rizika za DKA (npr. infekcija, sepsa, povišene vrijednosti HbA_{1c}) (vidjeti Tablicu 7). Kad se kod bolesnika javi hiperglikemija, uz vrijednosti glukoze u krvi natašte preporučuje se pratiti i razine ketona (po mogućnosti u krvi) i drugih metaboličkih parametara (kako je klinički indicirano).

Uz preporučeno zbrinjavanje hiperglikemije opisano u Tablici 3 u dijelu 4.2, bolesnike koji na početku liječenja imaju faktore rizika i one kod kojih se tijekom liječenja lijekom TRUQAP razvije hiperglikemija preporučuje se savjetovati o promjenama životnih navika.

Tablica 7. Raspored praćenja vrijednosti glukoze natašte i HbA_{1c} kod bolesnika liječenih lijekom TRUQAP

	Preporučeni raspored praćenja vrijednosti glukoze natašte i HbA_{1c} u svih bolesnika liječenih lijekom TRUQAP	Preporučeni raspored praćenja vrijednosti glukoze natašte i HbA_{1c} u bolesnika sa šećernom bolešću liječenih lijekom TRUQAP¹
Prilikom probira, prije početka liječenja lijekom TRUQAP	Odrediti vrijednost glukoze u krvi natašte i HbA _{1c} , te optimizirati razinu glukoze u krvi pacijenta (vidjeti Tablicu 3).	
Nakon početka liječenja lijekom TRUQAP	Pratiti vrijednost glukoze natašte u 1., 2., 4., 6. i 8. tjednu nakon početka liječenja i nakon toga jedanput mjesečno.	
	Preporučuje se odrediti vrijednost glukoze u krvi natašte prije uzimanja doze 3. ili 4. dana primjene lijeka u tjednu.	
	HbA _{1c} treba pratiti svaka 3 mjeseca.	
	Pratiti/samokontrolirati vrijednost glukoze natašte redovito, češće u prva 4 tjedna, a posebno unutar prva 2 tjedna liječenja, prema uputama zdravstvenog radnika*.	Pratiti/samokontrolirati vrijednost glukoze natašte svaki dan tijekom prva 2 tjedna liječenja. Zatim nastaviti pratiti glukozu natašte onoliko često koliko je potrebno za kontrolu hiperglikemije prema uputama zdravstvenog radnika*.

		Preporučuje se dodatno praćenje vrijednosti HbA _{1c} u 4. tjednu ako su na početku liječenja prisutni šećerna bolest, predijabetes ili hiperglikemija.
Ako se nakon početka liječenja lijekom TRUQAP razvije hiperglikemija	Pratiti vrijednost glukoze natašte kako je klinički indicirano (najmanje dva puta tjedno, tj. u dane kada bolesnik uzima i kada ne uzima lijek kapivasertib) dok se vrijednost glukoze natašte ne smanji na početnu razinu². Treba razmotriti savjetovanje sa zdravstvenim radnikom koji ima iskustva u liječenju hiperglikemije. Ovisno o težini hiperglikemije, doziranje lijekom TRUQAP može se privremeno prekinuti, smanjiti ili trajno prekinuti (vidjeti dio 4.2, Tablicu 3). Tijekom liječenja lijekovima za šećernu bolest, vrijednost glukoze natašte treba pratiti najmanje jednom tjedno tijekom 2 mjeseca, nakon čega jednom svaka 2 tjedna ili kako je klinički indicirano².	
* Sva praćenja glukoze treba provoditi prema liječničkoj odluci kako je klinički indicirano. ¹ Češće mjerenje vrijednosti glukoze natašte potrebno je u bolesnika s anamnezom dijabetes melitusa, u bolesnika koji u anamnezi nisu imali dijabetes melitus i u kojih vrijednost glukoze natašte iznosi > GGN do 160 mg/dL (> GGN do 8,9 mmol/L) tijekom liječenja, u bolesnika s istodobnom primjenom kortikosteroida, ili kod onih s interkurentnim infekcijama ili drugim stanjima koja mogu zahtijevati pojačanu kontrolu glikemije kako bi se spriječilo pogoršanje poremećenog metabolizma glukoze i moguće komplikacije, odnosno dijabetičku ketoacidozu. ² Preporučuje se odrediti vrijednost glukoze u krvi natašte prije uzimanja doze 3. ili 4. dana primjene lijeka u tjednu.		

Proljev

Proljev je prijavljen kod većine bolesnika liječenih lijekom TRUQAP (vidjeti dio 4.8). Kliničke posljedice proljeva mogu uključivati dehidraciju, hipokalijemiju i akutnu ozljedu bubrega, koje su, zajedno sa srčanim aritmijama (uz hipokalemiju kao faktor rizika), prijavljene tijekom liječenja lijekom TRUQAP. Ovisno o težini proljeva može se privremeno prekinuti primjenu lijeka TRUQAP, smanjiti dozu ili trajno prekinuti liječenje (vidjeti dio 4.2, Tablicu 4). Bolesnicima treba savjetovati da na prvi znak proljeva započnu liječenje antidijaroicima te da povećaju peroralni unos tekućine ako se tijekom liječenja lijekom TRUQAP pojave simptomi proljeva. Kod bolesnika s proljevom potrebno je održavati normovolemiju i ravnotežu elektrolita kako bi se izbjegle komplikacije povezane s hipovolemijom i niskim razinama elektrolita.

Osip i druge kožne reakcije na lijek

Kod bolesnika liječenih lijekom TRUQAP prijavljene su kožne reakcije na lijek, uključujući multiformni eritem i generalizirani ekfolijacijski dermatitis (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma osipa ili dermatitisa, a ovisno o težini kožnih reakcija može se privremeno prekinuti primjenu lijeka, smanjiti dozu ili trajno prekinuti liječenje (vidjeti dio 4.2, Tablicu 5). Preporučuje se rano savjetovanje s dermatologom kako bi se osigurala točnija dijagnoza i odgovarajuće liječenje.

Bolesnici koji nisu bili uključeni u ispitivanje

Djelotvornost i sigurnost ovog lijeka nisu se ispitivale kod bolesnika sa simptomatskom visceralnom bolešću. U ispitivanje CAPItello-291 nisu bili uključeni bolesnici s klinički značajnom srčanom bolešću u anamnezi, uključujući QTcF > 470 ms te bilo koje faktore koji povećavaju rizik od produljenja QTc intervala ili rizik od događaja aritmije ili rizik od poremećaja srčane funkcije, bolesnici s postojećom šećernom bolešću tipa 1 i oni sa šećernom bolešću tipa 2 kojima je potrebno liječenje inzulinom te bolesnici kojima HbA_{1c} iznosi > 8,0 % (63,9 mmol/mol). To treba uzeti u obzir ako se TRUQAP propisuje kod tih bolesnika.

Drugi lijekovi

Istodobna primjena snažnih ili umjerenih inhibitora CYP3A4 i lijeka TRUQAP može dovesti do povećane izloženosti kapivasertibu i posljedično većeg rizika od toksičnosti. Za informacije o prilagodbama doze lijeka TRUQAP kod istodobne primjene s inhibitorima CYP3A4 vidjeti dio 4.2.

S druge strane, istodobna primjena snažnih i umjerenih induktora CYP3A4 može dovesti do smanjene izloženosti kapivasertibu. Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu snažnih i umjerenih induktora CYP3A4 i lijeka TRUQAP.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kapivasertib se prvenstveno metabolizira posredstvom enzima CYP3A4 i UGT2B7. *In vivo* je kapivasertib slab i vremenski ovisan inhibitor CYP3A.

Lijekovi koji mogu povisiti plazmatske koncentracije kapivasertiba

Snažni inhibitori CYP3A4

Istodobna primjena lijeka TRUQAP i snažnih inhibitora CYP3A4 povisuje koncentraciju kapivasertiba, što može povećati rizik od toksičnih učinaka lijeka TRUQAP. Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu sa snažnim inhibitorima CYP3A4 (npr. boceprevirom, ceritinibom, klaritromicinom, kobicistatom, konivaptanom, ensitrelvirom, idelalisibom, indinavirom, itrakonazolom, josamicinom, ketokonazolom, lonafarnibom, mibefradilom, mifepristonom, nefazodonom, nelfinavirom, posakonazolom, ribociklibom, ritonavirom, sakvinavirom, telaprevirom, telitromicinom, troleandomicinom, tukatinibom, vorikonazolom, grejpom ili sokom od grejpa). Ako se istodobna primjena ne može izbjeći, potrebno je smanjiti dozu lijeka TRUQAP (vidjeti dio 4.2). Istodobna primjena višekratnih doza snažnog inhibitora CYP3A4 itrakonazola od 200 mg povećala je ukupnu izloženost kapivasertibu (AUC_{inf}) za 95 %, a njegovu vršnu koncentraciju (C_{max}) za 70 % u odnosu na primjenu samo kapivasertiba.

Umjereni inhibitori CYP3A4

Istodobna primjena lijeka TRUQAP i umjerenih inhibitora CYP3A4 povisuje koncentraciju kapivasertiba, što može povećati rizik od toksičnih učinaka lijeka TRUQAP. Potrebno je smanjiti dozu lijeka TRUQAP kod istodobne primjene s umjerenim inhibitorima CYP3A4 (npr. aprepitantom, ciprofloksacinom, ciklosporinom, diltiazemom, eritromicinom, flukonazolom, fluvoksaminom, tofisopamom, verapamilom) (vidjeti dio 4.2).

Lijekovi koji mogu sniziti plazmatske koncentracije kapivasertiba

Snažni induktori CYP3A4

Treba izbjegavati istodobnu primjenu lijeka TRUQAP i snažnih induktora CYP3A4 (npr. karbamazepina, fenitoina, rifampicina i gospine trave). Istodobna primjena kapivasertiba i snažnog induktora CYP3A4 enzalutamida smanjila je AUC kapivasertiba za približno 40 – 50 %.

Umjereni induktori CYP3A4

Istodobna primjena kapivasertiba i umjerenih induktora CYP3A4 može sniziti koncentraciju kapivasertiba. To može smanjiti djelotvornost lijeka TRUQAP. Treba izbjegavati istodobnu primjenu s umjerenim induktorima CYP3A4 (npr. bosentanom, cenobamatom, dabrafenibom, elagoliksom, etravirinom, lersivirinom, lesinuradom, lopinavirom, lorlatinibom, metamizolom, mitapivatom, modafinilom, nafcilinom, peksidartinibom, fenobarbitalom, rifabutinom, semagacestatom, sotorasibom, talviralinom, etiltelotristatom, tioridazinom).

Lijekovi kojima kapivasertib može promijeniti plazmatsku koncentraciju

Supstrati CYP3A

Koncentracije lijekova koji se prvenstveno eliminiraju metabolizmom posredovanim enzimima CYP3A mogu se povisiti kod istodobne primjene lijeka TRUQAP, što zatim može dovesti do povećane toksičnosti, ovisno o njihovoj terapijskoj širini. Kapivasertib je povećao AUC midazolama za 15 – 77 %, što ga čini slabim inhibitorom CYP3A (vidjeti dio 5.2). Možda će biti potrebno prilagoditi dozu lijekova koji se prvenstveno eliminiraju metabolizmom posredovanim enzimima CYP3A i imaju usku terapijsku širinu (npr. karbamazepin, ciklosporin, fentanil, pimozid, simvastatin, takrolimus). Potrebno je pročitati sažetak opisa svojstava lijeka tih drugih lijekova za preporuke o istodobnoj primjeni sa slabim inhibitorima CYP3A4.

CYP2D6 supstrati s uskom terapijskom širinom

In vitro procjene su pokazale da kapivasertib ima potencijal za inhibiciju aktivnosti enzima CYP2D6. Kapivasertib treba primjenjivati s oprezom u kombinaciji s osjetljivim supstratima enzima CYP2D6 koji pokazuju usku terapijsku širinu jer kapivasertib može povećati sistemsku izloženost tim supstratima.

CYP2B6 supstrati s uskom terapijskom širinom

In vitro procjene su pokazale da kapivasertib ima potencijal inducirati aktivnosti enzima CYP2B6. Kapivasertib treba primjenjivati s oprezom u kombinaciji s osjetljivim supstratima enzima CYP2B6 koji imaju usku terapijsku širinu (npr. bupropion) jer kapivasertib može smanjiti sustavnu izloženost tim supstratima.

UGT1A1 supstrati s uskom terapijskom širinom

In vitro procjene su pokazale da kapivasertib ima potencijal za inhibiciju aktivnosti enzima UGT1A1. Kapivasertib treba koristiti s oprezom u kombinaciji s osjetljivim supstratima enzima UGT1A1 koji imaju usku terapijsku širinu (npr. irinotekan) jer kapivasertib može povećati sistemsku izloženost tim supstratima.

Interakcije s jetrenim prijenosnicima (BCRP, OATP1B1, OATP1B3)

Kod istodobne primjene s lijekom TRUQAP može doći do povećanja izloženosti lijekovima koji su osjetljivi na inhibiciju prijenosnika BCRP, OATP1B1 i/ili OATP1B3 ako se metaboliziraju putem CYP3A4. To može dovesti do povećane toksičnosti. Ovisno o njihovoj terapijskoj širini, možda će biti potrebno prilagoditi dozu lijekova koji su osjetljivi na inhibiciju prijenosnika BCRP, OATP1B1 i/ili OATP1B3 ako se metaboliziraju putem CYP3A4 (npr. simvastatin). Potrebno je pročitati sažetak opisa svojstava lijeka tih drugih lijekova za preporuke o istodobnoj primjeni s inhibitorima CYP3A4, OATP1B1 i OATP1B3.

Interakcije s bubrežnim prijenosnicima (MATE1, MATE2K, OCT2)

Kod istodobne primjene s lijekom TRUQAP može doći do povećanja izloženosti lijekovima koji su osjetljivi na inhibiciju prijenosnika MATE1, MATE2K i/ili OCT2. To može dovesti do povećane toksičnosti. Ovisno o njihovoj terapijskoj širini, možda će biti potrebno prilagoditi dozu lijekova koji su osjetljivi na inhibiciju prijenosnika MATE1, MATE2K i OCT2 (npr. dofetilid, prokainamid). Potrebno je pročitati sažetak opisa svojstava lijeka tih drugih lijekova za preporuke o istodobnoj primjeni s inhibitorima MATE1, MATE2K i/ili OCT2. Budući da kapivasertib inhibira OCT2, MATE1 i MATE2K, tijekom liječenja lijekom TRUQAP može doći do prolaznog povišenja razine kreatinina u serumu.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u muškaraca i žena

Ženama reproduktivne dobi treba savjetovati da izbjegavaju trudnoću dok uzimaju lijek TRUQAP. Kod žena reproduktivne dobi treba provesti test na trudnoću i potvrditi da je nalaz negativan prije početka liječenja. Tijekom trajanja liječenja treba opetovano razmotriti potrebu ponavljanja testiranja.

Bolesnicima treba savjetovati da koriste učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom TRUQAP, te još najmanje 4 tjedna nakon završetka liječenja ako su žene, odnosno još najmanje 16 tjedana nakon završetka liječenja ako su muškarci.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni lijeka TRUQAP kod trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Stoga se primjena lijeka TRUQAP ne preporučuje tijekom trudnoće niti kod žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se kapivasertib ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Izloženost kapivasertibu potvrđena je kod sisajuće mladunčadi štakora, što može ukazivati na izlučivanje kapivasertiba u mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dojenče (vidjeti dio 5.3). Dojenje treba prekinuti tijekom liječenja lijekom TRUQAP.

Plodnost

Nema kliničkih podataka o utjecaju na plodnost. U ispitivanjima na životinjama nisu opaženi štetni učinci na reproduktivne organe ženki, no nije se ispitivao učinak na plodnost ženki štakora. Kapivasertib je pokazao toksične učinke na testise i može narušiti plodnost reproduktivno sposobnih mužjaka (vidjeti dio 5.3).

Pročitati dio 4.6 u informacijama o lijeku za fulvestrant.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

TRUQAP može imati mali utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima jer su tijekom liječenja kapivasertibom prijavljeni umor, omaglica i sinkopa (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sažetak sigurnosnog profila lijeka TRUQAP temelji se na podacima o 355 bolesnika koji su primali TRUQAP plus fulvestrant u ispitivanju faze III (CAPItello-291). Medijan trajanja izloženosti kapivasertibu u ispitivanju CAPItello-291 iznosio je 5,4 mjeseca, pri čemu je 28,2 % bolesnika bilo izloženo lijeku $\geq$ 12 mjeseci.

Najčešće nuspojave bile su proljev (72,4 %), osip (40,6 %), mučnina (34,6 %), umor (32,1 %), povraćanje (21,4 %), hiperglikemija (19,2 %), stomatitis (18,6 %), glavobolja (17,2 %), smanjen apetit (16,9 %) i infekcija mokraćnih putova (16,6 %).

Najčešće nuspojave 3. ili 4. stupnja bile su osip (12,4 %), proljev (10,4 %), anemija (3,4 %), hipokalijemija (2,8 %), hiperglikemija (2,5 %) i stomatitis (2,3 %).

Ozbiljne nuspojave opažene su u 9 % bolesnika koji su primali TRUQAP plus fulvestrant. Najčešće ozbiljne nuspojave prijavljene kod bolesnika koji su primali TRUQAP plus fulvestrant uključivale su osip (2,3 %), proljev (2,5 %) i povraćanje (1,1 %).

Smanjenja doze zbog nuspojava prijavljena su u 18,9 % bolesnika. Najčešće nuspojave koje su dovele do smanjenja doze lijeka TRUQAP bile su proljev (8,7 %) i osip (4,5 %).

Do prekida liječenja zbog nuspojava došlo je u 10,4 % bolesnika. Najčešće nuspojave koje su dovele do prekida liječenja bile su osip (4,5 %), proljev (2,3 %) i povraćanje (2 %).

Tablični prikaz nuspojava

U Tablici 8 prikazane su nuspojave na temelju objedinjenih podataka prikupljenih kod bolesnika liječenih preporučenom dozom lijeka TRUQAP i fulvestranta u kliničkim ispitivanjima.

Nuspojave lijeka navedene su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Unutar svakog organskog sustava preporučeni su pojmovi navedeni u padajućem nizu prema učestalosti, a zatim u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Učestalost nuspojava definirana je kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 8 Nuspojave opažene u bolesnika liječenih lijekom TRUQAP

MedDRA klasifikacija organskih sustava	MedDRA pojam	Bilo koji stupanj (%)
Infekcije i infestacije	infekcija mokraćnih putova ¹	vrlo često
Poremećaji krvi i limfnog sustava	anemija	vrlo često
Poremećaji imunosnog sustava	preosjetljivost ²	često
Poremećaji metabolizma i prehrane	hiperglikemija ³	vrlo često
	smanjen apetit	vrlo često
	hipokalijemija ⁴	često
	dijabetička ketoacidoza ⁵	manje često
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	vrlo često
	disgeuzija	često
	omaglica	često
	sinkopa	često
Poremećaji probavnog sustava	proljev ²	vrlo često
	mučnina	vrlo često
	povraćanje	vrlo često
	stomatitis ⁶	vrlo često
	dispepsija	često
	suha usta	često

MedDRA klasifikacija organskih sustava	MedDRA pojam	Bilo koji stupanj (%)
	bol u abdomenu	često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip ⁷	vrlo često
	pruritus	vrlo često
	suha koža	često
	multiformni eritem	često
	erupcija uzrokovana lijekom	manje često
	dermatitis	manje često
	generalizirani ekfolijacijski dermatitis	manje često
	toksična kožna erupcija	manje često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	akutna ozljeda bubrega	često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor ⁸	vrlo često
	upala sluznice	često
	pireksija ⁹	često
Pretrage	povišene vrijednosti kreatinina u krvi	često
	smanjenje tjelesne težine	često
	povišene vrijednosti glikiranog hemoglobina	često

¹ Infekcija mokraćnih putova uključuje infekciju mokraćnih putova i cistitis.

² Uključuje druge povezane pojmove.

³ Hiperglikemija uključuje povišene vrijednosti glukoze u krvi, šećernu bolest, hiperglikemiju, šećernu bolest tipa 2.

⁴ Hipokalijemija uključuje snižene vrijednosti kalija u krvi i hipokalijemiju.

⁵ Dijabetička ketoacidoza uključuje dijabetičku ketoacidozu i ketoacidozu.

⁶ Stomatitis uključuje aftozni ulkus, ulceraciju u ustima i stomatitis.

⁷ Osip uključuje eritem, osip, eritematozni osip, makularni osip, makulopapularni osip, papularni osip i pruritički osip.

⁸ Umor uključuje asteniju i umor.

⁹ Pireksija uključuje povišenu tjelesnu temperaturu i pireksiju.

Opis odabranih nuspojava

Hiperglikemija

Hiperglikemija bilo kojeg stupnja javila se u 68 (19,2 %) bolesnika, dok se hiperglikemija 3. ili 4. stupnja javila u 9 (2,5 %) bolesnika liječenih lijekom TRUQAP. Medijan vremena do prvog nastupa hiperglikemije iznosio je 16 dana (raspon: 1 – 1221). U ispitivanju je u 4 (1,1 %) bolesnika bilo potrebno smanjenje doze, a 2 (0,6 %) bolesnika prekinula su liječenje zbog hiperglikemije. Od 68 bolesnika s hiperglikemijom, njih 35 (51,5 %) liječeno je antihiperglikemijskim lijekovima (uključujući inzulin u 17,6 % bolesnika). Vidjeti dio 4.4.

Proljev

Proljev se javio kod 257 (72,4 %) bolesnika liječenih lijekom TRUQAP. Proljev 3. i/ili 4. stupnja javio se kod 37 (10,4 %) bolesnika. Medijan vremena do prve pojave iznosio je 8 dana (raspon: 1 – 519). U

ispitivanju je kod 31 (8,7 %) bolesnika bilo potrebno smanjenje doze, a 8 (2,3 %) bolesnika prekinulo je liječenje lijekom TRUQAP zbog proljeva. Među 257 bolesnika s proljevom, njih 59,5 % (153/257) trebalo je antidijaroik za zbrinjavanje simptoma proljeva.

Osip

Osip (uključujući eritem, osip, eritemski osip, makularni osip, makulopapularni osip, papularni osip i pruritički osip) prijavljen je kod 144 (40,6 %) bolesnika. Medijan vremena do prvog nastupa osipa iznosio je 12 dana (raspon 1 – 1529). Osip 3. i/ili 4. stupnja javio se kod 44 (12,4 %) bolesnika koja su primala kapivasertib. Multiformni eritem javio se kod 6 (1,7 %) bolesnika, pri čemu je najviši stupanj bio 3. stupanj, koji je zabilježen kod 3 (0,8 %) bolesnika. Generalizirani ekfolijacijski dermatitis javio se kod 2 (0,6 %) bolesnika, a ti su događaji bili 3. stupnja težine. Kod 16 (4,5 %) bolesnika bilo je potrebno smanjenje doze, a 16 (4,5 %) bolesnika prekinulo je liječenje lijekom TRUQAP zbog osipa.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Trenutno nema specifične terapije u slučaju predoziranja lijekom TRUQAP. Primjena kapivasertiba u dozi većoj od indicirane može povećati rizik od nuspojava kapivasertiba, uključujući proljev. Liječnici trebaju primijeniti opće potporne mjere i liječiti bolesnike simptomatski.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, ostali antineoplastici, ATK oznaka: L01EX27.

Mehanizam djelovanja

Kapivasertib je snažan, selektivan inhibitor kinazne aktivnosti sve tri izoforme AKT serin/treonin kinaze (AKT1, AKT2 i AKT3). AKT je središnji čvor u signalizacijskoj kaskadi fosfatidilinozitol-3-kinaze (PI3K), koja regulira više staničnih procesa, uključujući preživljenje i proliferaciju stanica, stanični ciklus, metabolizam, transkripciju gena i staničnu migraciju. Aktivacija signalnog puta AKT kod tumora posljedica je uzvodne aktivacije drugih signalnih putova, mutacija gena *AKT1*, gubitka funkcije homologa fosfataze i tenzina (*PTEN*) i mutacija u katalitičkoj podjedinici PI3K (*PIK3CA*).

Kapivasertib smanjuje rast staničnih linija dobivenih iz solidnih i hematoloških tumora, uključujući stanične linije raka dojke s mutacijama i bez mutacija gena *PIK3CA* ili *AKT1* odnosno s promjenama i bez promjena gena *PTEN*.

Liječenje kapivasertibom i fulvestrantom ostvarilo je protutumorski odgovor u nizu ksenotransplantacijskih modela ljudskog raka dojke pozitivnog na estrogenski receptor koji dobro predstavljaju različite podskupove raka dojke. To je uključivalo modele s utvrđenim mutacijama ili promjenama gena *PIK3CA*, *PTEN* ili *AKT1* i bez njih.

Elektrofiziologija srca

Prema analizi povezanosti između izloženosti lijeku i odgovora utemeljenoj na podacima o 180 bolesnika s uznapredovalim solidnim zloćudnim tumorima koji su primali kapivasertib u dozama od 80 do 800 mg, predviđeno produljenje QTcF intervala iznosilo je 3,87 ms pri srednjoj vrijednosti C_{max} u stanju dinamičke ravnoteže nakon primjene doze od 400 mg dvaput na dan.

Klinička djelotvornost

Ispitivanje CAPItello-291 bilo je randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje koje je uključivalo 708 bolesnika, dizajnirano kako bi se ispitala djelotvornost i sigurnost lijeka TRUQAP u kombinaciji s fulvestrantom kod odraslih žena u predmenopauzi ili postmenopauzi te odraslih muškaraca s lokalno uznapredovalim (neoperabilnim) ili metastatskim ER-pozitivnim i HER2-negativnim rakom dojke (koji se definirao kao IHC 0 ili 1+ ili IHC 2+/ISH-). Među njima je 289 bolesnika imalo tumore s jednom ili više pogodnih promjena gena *PIK3CA/AKT1/PTEN* nakon recidiva ili progresije bolesti tijekom ili nakon terapije temeljene na inhibitoru aromataze (IA).

U ispitivanju nisu mogli sudjelovati bolesnici koji su primili više od 2 linije endokrine terapije za lokalno uznapredovalu (neoperabilnu) ili metastatsku bolest, više od 1 linije kemoterapije za lokalno uznapredovalu (neoperabilnu) ili metastatsku bolest, prethodnu terapiju inhibitorom signalnih puteva AKT, PI3K ili mTOR, fulvestrantom i/ili drugim selektivnim snižavateljem estrogenskih receptora, bolesnici s klinički značajnim poremećajima metabolizma glukoze (definirani kao bolesnici sa šećernom bolešću tipa 1 ili oni sa šećernom bolešću tipa 2 kojima je potrebno liječenje inzulinom i/ili kojima HbA_{1c} iznosi > 8,0 % (63,9 mmol/mol)), bolesnici s klinički značajnom srčanom bolešću u anamnezi te bolesnici sa simptomatskom visceralnom bolešću ili takvim teretom bolesti zbog kojega nisu bili pogodni za endokrinu terapiju.

Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 1:1 za primanje 400 mg lijeka TRUQAP (N = 355) ili placebo (N = 353) dvaput na dan tijekom 4 dana, nakon čega su slijedila 3 dana bez primjene terapije u svakom tjednu 28-dnevnog ciklusa liječenja. Fulvestrant u dozi od 500 mg primjenjivao se 1. i 15. dana 1. ciklusa, a zatim 1. dana 28-dnevnog ciklusa. Žene u predmenopauzi ili perimenopauzi primale su agonist LHRH-a. Randomizacija je bila stratificirana prema prisutnosti jetrenih metastaza, prethodnom liječenju inhibitorima CDK4/6 i geografskoj regiji. Terapija se primjenjivala do progresije bolesti, smrti, povlačenja pristanka za sudjelovanje u ispitivanju ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Prije randomizacije prikupljen je uzorak tumorskog tkiva kako bi se centralnim testiranjem retrospektivno utvrdio status promjena gena *PIK3CA/AKT1/PTEN*.

Demografske i početne značajke bile su dobro ujednačene među skupinama. Među 708 bolesnika medijan dobi iznosio je 58 godina (raspon: 26 – 90, a 30,7 % imalo je više od 65 godina); 99 % bolesnika činile su žene; 57,5 % bolesnika bili su bijelci, 26,7 % Azijci, a 1,1 % crnci; 65,7 % imalo je ECOG funkcionalni status 0, a 34,2 % ECOG funkcionalni status 1; 21,8 % bilo je u predmenopauzi ili perimenopauzi. Svi su bolesnici prethodno liječeni endokrinom terapijom (100 % bolesnika primalo je terapiju temeljenu na inhibitoru aromataze, a 44,1 % njih tamoksifen). Prethodna primjena inhibitora CDK4/6 prijavljena je kod 70,1 % bolesnika. Kemoterapija za lokalno uznapredovalu (neoperabilnu) ili metastatsku bolest prijavljena je kod 18,2 % bolesnika. Demografske značajke bolesnika u podskupini s promjenama gena *PIK3CA/AKT1/PTEN* u načelu su odražavale one u ukupnoj ispitivanoj populaciji.

Dvije primarne mjere ishoda bile su preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression free survival*, PFS) u ukupnoj populaciji i PFS u podskupini s promjenama gena *PIK3CA/AKT1/PTEN* prema ocjeni ispitivača na temelju verzije 1.1 Kriterija za ocjenu odgovora kod solidnih tumora (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST).

U trenutku završetka prikupljanja podataka (15.08.2022.), ispitivanje je pokazalo statistički značajno poboljšanje PFS-a kod bolesnika koji su primali TRUQAP plus fulvestrant u odnosu na bolesnike koji su primali placebo plus fulvestrant i u ukupnoj populaciji i u podskupini s promjenama gena *PIK3CA/AKT1/PTEN* (vidjeti Tablicu 9). Eksploracijska analiza PFS-a kod 313 (44 %) bolesnika čiji tumori nisu imali promjene gena *PIK3CA/AKT1/PTEN* pokazala je HR od 0,79 (95 % CI: 0,61; 1,02), što ukazuje na to da se razlika u ukupnoj populaciji prvenstveno pripisuje rezultatima opaženima u populaciji bolesnika čiji su tumori imali promjene gena *PIK3CA/AKT1/PTEN*. Rezultate za PFS prema ocjeni ispitivača podržali su dosljedni rezultati ocjene zaslijepljenog neovisnog središnjeg povjerenstva (eng. *blinded independent central review*, BICR). Stopa objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*, ORR) prema ocjeni ispitivača iznosila je u ukupnoj populaciji 22,9 %

kod bolesnika koji su primali TRUQAP plus fulvestrant odnosno 12,2 % kod bolesnika koji su primali placebo plus fulvestrant, a u podskupini s promjenama gena *PIK3CA/AKT1/PTEN* 28,8 % kod bolesnika koji su primali TRUQAP plus fulvestrant odnosno 9,7 % kod bolesnika koji su primali placebo plus fulvestrant *N*.

U unaprijed specificiranoj završnoj analizi OS-a (završetak prikupljanja podataka: 16. lipnja 2025.) u podskupini s promjenama gena *PIK3CA/AKT1/PTEN* utvrđen je HR od 0,83 (95 % CI: 0,63; 1,10), koji nije bio statistički značajan.

Rezultati za djelotvornost prikazani su u Tablici 9 te na Slici 1.

Tablica 9. Preživljenje bez progresije bolesti prema ocjeni ispitivača i ukupno preživljenje u podskupini bolesnika s promjenama gena *PIK3CA/AKT1/PTEN*

	Podskupina s promjenama gena <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> N = 289	
	TRUQAP plus fulvestrant N = 155	Placebo plus fulvestrant N = 134
PFS (završetak prikupljanja podataka: 15. kolovoza 2022.)		
Broj događaja PFS-a, n (%)	121 (78,1)	115 (85,8)
Medijan PFS-a, mjeseci (95 % CI)	7,3 (5,5; 9,0)	3,1 (2,0; 3,7)
Omjer hazarda (95 % CI) ^a	0,50 (0,38; 0,65)	
p-vrijednost ^b	< 0,001	
OS (završetak prikupljanja podataka: 16. lipnja 2025.)		
Broj događaja OS-a, n (%)	109 (70,3)	98 (73,1)
Medijan OS-a, mjeseci (95 % CI) ^c	28,5 (24,2; 34,6)	30,4 (20,4; 34,0)
Omjer hazarda (95 % CI) ^d	0,83 (0,63; 1,10)	
p-vrijednost ^e	0,201	

^a Stratificiran Coxov model proporcionalnih hazarda. Omjer hazarda < 1 govori u prilog kombinaciji kapivasertib + fulvestrant. U ukupnoj populaciji log-rang test i Coxov model bili su stratificirani prema prisutnosti jetrenih metastaza (da ili ne), prethodnoj primjeni inhibitora CDK4/6 (da ili ne) i geografskoj regiji (Regija 1: SAD, Kanada, Zapadna Europa, Australija i Izrael; Regija 2: Latinska Amerika, Istočna Europa i Rusija ili Regija 3: Azija). U populaciji s promjenama gena log-rang test i Coxov model bili su stratificirani prema prisutnosti jetrenih metastaza (da ili ne) i prethodnoj primjeni inhibitora CDK4/6 (da ili ne).

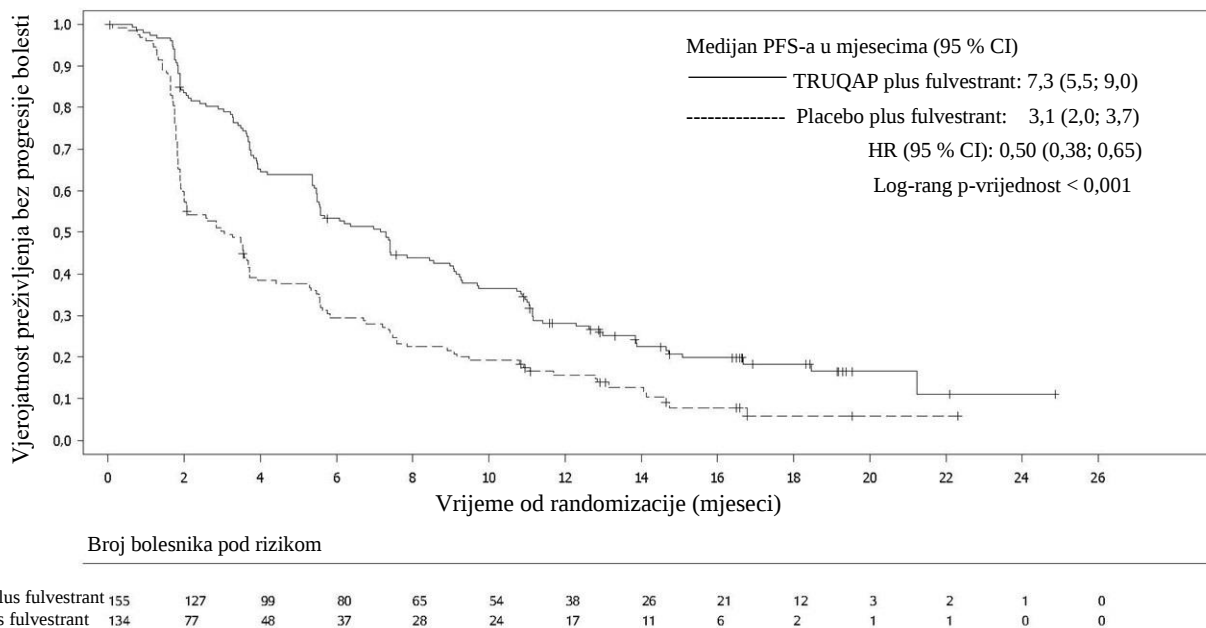
^b Stratificirani log-rang test.

^c Procjena prema Kaplan-Meieru. CI za medijan ukupnog preživljenja dobiven je Brookmeyer-Crowleyjevom metodom.

^d Stratificiran Coxov model proporcionalnih hazarda. Omjer hazarda < 1 govori u prilog kombinaciji kapivasertib + fulvestrant. U populaciji s promjenama gena log-rang test i Coxov model bili su stratificirani prema prisutnosti jetrenih metastaza (da ili ne) i prethodnoj primjeni inhibitora CDK4/6 (da ili ne).

^e Stratificirani log-rang test.

Slika 1. Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez progresije bolesti – CAPItello-291 (prema ocjeni ispitivača, podskupina bolesnika s promjenama gena *PIK3CA/ACT1/PTEN*)



Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka TRUQAP u svim podskupinama pedijatrijske populacije za rak dojke (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika kapivasertiba opisana je kod zdravih ispitanika i bolesnika sa solidnim tumorima. Nakon primjene jedne doze, kod bolesnika se sistemska izloženost (AUC i C_{max}) povećavala proporcionalno dozi u rasponu doza od 80 do 800 mg. Nakon primjene višekratnih doza od 80 do 600 mg dvaput na dan povećanje AUC -a bilo je neznatno veće od proporcionalnoga dozi. Predviđa se da će se nakon intermitentne primjene kapivasertiba u dozi od 400 mg dvaput na dan tijekom 4 dana, nakon kojih slijede 3 dana pauze, koncentracije kapivasertiba u stanju dinamičke ravnoteže, uz AUC od 8069 hng/ml (37 %) i C_{max} od 1371 ng/ml (30 %), postići 3. i 4. dana primjene lijeka svakog tjedna, počevši od 2. tjedna. U danima bez primjene lijeka plazmatske su koncentracije niske (približno 0,5 % – 15 % vrijednosti C_{max} u stanju dinamičke ravnoteže).

Apsorpcija

Kapivasertib se brzo apsorbira, a vršne koncentracije (C_{max}) kod bolesnika opažaju se nakon približno 1 – 2 sata. Srednja vrijednost apsolutne bioraspodjelivosti iznosi 29 %.

Učinak hrane

Kad se kapivasertib primjenjivao nakon visokokaloričnog obroka s visokim udjelom masti (približno 1000 kcal), omjer vrijednosti nakon obroka i natašte iznosio je 1,32 za AUC , a 1,23 za C_{max} , pri čemu je primjena natašte bila nakon cjelonoćnog posta. Kad se kapivasertib primjenjivao nakon niskokaloričnog obroka s niskim udjelom masti (približno 400 kcal), izloženost je bila slična onoj kod primjene natašte, pri čemu je omjer vrijednosti nakon obroka i natašte iznosio 1,14 za AUC , odnosno 1,21 za C_{max} . Istodobna primjena s hranom nije dovela do klinički značajnih promjena izloženosti.

Distribucija

Srednji volumen distribucije iznosio je 2,6 l/kg nakon intravenske primjene kod zdravih ispitanika. Kapivasertib se ne veže u velikoj mjeri za proteine u plazmi (postotak nevezanog lijeka: 22 %), a omjer koncentracije lijeka u plazmi i krvi iznosi 0,71.

Biotransformacija

Kapivasertib se prvenstveno metabolizira posredstvom enzima CYP3A4 i UGT2B7. Glavni metabolit u ljudskoj plazmi bio je eter glukuronid, koji je činio približno 83 % ukupne tvari povezane s lijekom. Udio sporednog oksidacijskog metabolita iznosio je 2 %, dok je kapivasertib činio 15 % ukupne tvari povezane s lijekom u cirkulaciji. Nije utvrđen nijedan aktivni metabolit.

Eliminacija

Efektivan poluvijek nakon primjene višekratnih doza kod bolesnika iznosio je 8,3 h. Srednja vrijednost ukupnog klirensa iz plazme nakon jednokratne intravenske primjene kod zdravih ispitanika iznosila je 38 l/h. Srednja vrijednost ukupnog klirensa iz plazme nakon jednokratne peroralne primjene iznosila je 60 l/h, a smanjila se za 8 % nakon opetovane primjene doze od 400 mg dvaput na dan.

Nakon primjene jedne peroralne doze od 400 mg 45 % srednje vrijednosti ukupne radioaktivno označene doze pronađeno je u urinu, a 50 % u fecesu. Bubrežni klirens činio je 21 % ukupnog klirensa. Kapivasertib se prvenstveno eliminira metabolizmom.

Posebne populacije

Učinak rase, dobi, spola i tjelesne težine

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, AUC i $C_{\max}$ pokazali su da rasa (uključujući bijelce i japanske bolesnike), spol i dob nisu značajno utjecali na izloženost kapivasertibu. Zabilježena je statistički značajna korelacija između prividnog klirensa kapivasertiba nakon peroralne primjene i tjelesne težine. U usporedbi s bolesnikom tjelesne težine od 66 kg, predviđa se da će bolesnik tjelesne težine od 47 kg imati 12 % veći AUC. Budući da je predviđeni učinak na izloženost kapivasertibu malen, nema osnove za prilagodbu doze na temelju tjelesne težine.

Oštećenje bubrežne funkcije

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi AUC i $C_{\max}$ bili su 1 % veći kod bolesnika s blagim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina: 60 – 89 ml/min) u odnosu na bolesnike s normalnom bubrežnom funkcijom. AUC i $C_{\max}$ bili su 16 % veći kod bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina: 30 – 59 ml/min) u odnosu na bolesnike s normalnom bubrežnom funkcijom.

Nema podataka kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije ni onih u završnom stadiju bubrežne bolesti (klirens kreatinina < 30 ml/min).

Oštećenje jetrene funkcije

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, AUC i $C_{\max}$ bili su 5 % veći kod bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije (bilirubin $\leq$ GGN i AST > GGN ili bilirubin > 1 GGN do $\leq$ 1,5 GGN) u odnosu na bolesnike s normalnom jetrenom funkcijom (bilirubin $\leq$ GGN i AST $\leq$ GGN). AUC je bio veći za 17 %, a $C_{\max}$ za 13 % kod bolesnika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (bilirubin > 1,5 GGN do $\leq$ 3 GGN) u odnosu na bolesnike s normalnom jetrenom funkcijom. Podaci kod bolesnika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije su ograničeni, dok za one s teškim oštećenjem jetrene funkcije nema podataka.

Interakcije između lijekova

Istodobna primjena jedne doze kapivasertiba od 400 mg nakon opetovane primjene lijeka koji smanjuje količinu želučane kiseline rabeprazola od 20 mg dvaput na dan tijekom 3 dana kod zdravih ispitanika nije dovela do klinički značajnih promjena izloženosti kapivasertibu.

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da se kapivasertib prvenstveno metabolizira posredstvom enzima CYP3A4 i UGT2B7. Rezultati kliničkih ispitivanja interakcija lijekova u kojima su se ispitivale potencijalne interakcije između lijekova putem enzima CYP3A4 (itrakonazol i enzalutamid) uvršteni su u dio 4.5. Nisu provedena klinička ispitivanja interakcija lijekova u kojima bi se ispitivale potencijalne interakcije između lijekova putem enzima UGT2B7.

U ispitivanjima *in vitro* kapivasertib je utjecao na enzime koji metaboliziraju lijekove tako što je inhibirao CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 i UGT1A1 i inducirao CYP1A2, CYP2B6 i CYP3A4. Također je *in vitro* inhibirao prijenosnike lijekova BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT3, OCT2, MATE1 i MATE2K. Rezultati kliničkog ispitivanja interakcija lijekova u kojem su se ispitivale potencijalne interakcije između lijekova putem enzima CYP3A4 (midazolam) uvršteni su u dio 4.5. Nisu provedena klinička ispitivanja interakcija lijekova u kojima bi se ispitivale potencijalne interakcije između lijekova putem enzima CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6 i UGT1A1, odnosno putem prijenosnika BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT3, OCT2, MATE1 i MATE2K.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci / toksičnost ponovljenih doza

Glavni ciljni organi ili sustavi za toksičnost bili su inzulinska signalizacija (povišene razine glukoze i inzulina kod štakora i pasa), reproduktivni organi mužjaka (degeneracija tubula kod štakora i pasa) te bubrežni sustav kod štakora (poliurija, smanjena veličina epitelnih stanica tubula, smanjena veličina i težina bubrega). Nalazi opaženi nakon mjesec dana primjene lijeka u velikoj su mjeri bili reverzibilni unutar mjesec dana od prestanka primjene. Nalazi su opaženi pri plazmatskim koncentracijama koje su bile niže ili slične onima koje se postižu u ljudi (približno 0,14 do 2 puta) kod primjene preporučene doze od 400 mg dvaput na dan (na temelju ukupnog AUC-a).

Degeneracija leće uočena je kod mužjaka štakora u dvogodišnjem ispitivanju kancerogenosti na štakorima pri izloženostima nižima od onih u ljudi (0,1 puta) kod primjene preporučene doze od 400 mg dvaput na dan (na temelju ukupnog AUC-a) i može biti povezana s povišenim razinama glukoze.

Kardiovaskularni učinci (produljenje QTc intervala, povećana kontraktilnost srca i snižen krvni tlak) opaženi su kod pasa pri plazmatskim koncentracijama približno 1,4 – 2,7 puta višima od očekivane kliničke izloženosti u ljudi kod primjene preporučene doze od 400 mg dvaput na dan (na temelju C_{max} nevezanog lijeka).

Mutagenost i kancerogenost

Kapivasertib nije pokazao mutagen ni genotoksičan potencijal *in vitro*. Nakon peroralne primjene kod štakora, kapivasertib je aneugenim mehanizmom inducirao stvaranje mikronukleusa u koštanoj srži.

U dvogodišnjem ispitivanju kancerogenosti na štakorima uočena je povećana incidencija i/ili težina hipertrofije/hiperplazije Langerhansovih otočića (kod mužjaka i ženki) i neoplastičnih nalaza u testisima kod mužjaka. Nalazi su uočeni pri izloženostima nižima od onih u ljudi (0,2 do 0,5 puta) kod primjene preporučene doze od 400 mg dvaput na dan (na temelju ukupnog AUC-a).

Reproduktivna toksičnost

Embriofetalna/razvojna toksičnost

U ispitivanju embriofetalnog razvoja na štakorima kapivasertib je uzrokovao povećanu stopu gubitka ploda nakon implantacije i rane smrti zametka kao i smanjenje težine gravidne maternice i ploda te manje visceralne varijacije ploda. Ti su učinci opaženi pri razini doze od 150 mg/kg/dan, koja je uzrokovala toksičnost za majku, te pri plazmatskim koncentracijama kojima se postiže izloženost od približno 0,8 puta izloženosti u ljudi kod primjene preporučene doze od 400 mg dvaput na dan (na temelju ukupnog AUC-a). Kad se kapivasertib primjenjivao skotnim ženkama štakora u dozi od 150 mg/kg/dan tijekom cijelog razdoblja gestacije i tijekom rane faze laktacije, zabilježeno je smanjenje legla i tjelesne težine mladunaca.

Izloženost kapivasertibu potvrđena je kod sisajuće mladunčadi, što može ukazivati na potencijalno izlučivanje kapivasertiba u majčino mlijeko.

Plodnost

Kapivasertib je pokazao toksične učinke na testise i može narušiti plodnost reproduktivno sposobnih mužjaka. U ispitivanjima na životinjama nisu se ispitivali učinci na plodnost ženki. U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza kod ženki prijavljene su određene promjene težine maternice kod štakora, koje su pripisane promjenama estrusnih ciklusa. Patohistološka ispitivanja provedena na štakorima i psima nisu pokazala učinke na reproduktivne organe ženki povezane s primjenom lijeka koji bi ukazivali na štetne učinke na plodnost ženki.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična (E460i)
kalcijev hidrogenfosfat
karmelozanatrij, umrežena (E468)
magnezijev stearat (E470b)

Film ovojnica

hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
makrogol 3350
polidekstroza
kopovidon
trigliceridi, srednje duljine lanca
željezov oksid, crni (E172)
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, žuti (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminij/aluminijski blister koji sadrži 16 filmom obloženih tableta. Pakiranje od 64 tablete (4 blistera).

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 17. lipnja 2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Švedska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

TRUQAP 160 mg filmom obložene tablete
kapivasertib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 160 mg kapivasertiba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

64 filmom obložene tablete

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

Ovdje zabilježite dan početka liječenja:

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

truqap 160 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

TRUQAP 200 mg filmom obložene tablete
kapivasertib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg kapivasertiba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

64 filmom obložene tablete

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

Ovdje zabilježite dan početka liječenja:

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

truqap 200 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

TRUQAP 160 mg tablete
kapivasertib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

1. dan
2. dan
3. dan
4. dan

Simboli sunca/mjeseca

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

TRUQAP 200 mg tablete
kapivasertib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

1. dan
2. dan
3. dan
4. dan

Simboli sunca/mjeseca

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

TRUQAP 160 mg filmom obložene tablete TRUQAP 200 mg filmom obložene tablete kapivasertib

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je TRUQAP i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati TRUQAP
3. Kako uzimati TRUQAP
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati TRUQAP
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je TRUQAP i za što se koristi

Što je TRUQAP

TRUQAP je lijek koji se koristi za liječenje raka. Sadrži djelatnu tvar kapivasertib. Kapivasertib pripada skupini lijekova koji se zovu inhibitori AKT-a.

Za što se TRUQAP koristi

TRUQAP se koristi u kombinaciji s fulvestrantom (drugim lijekom za rak) za liječenje odraslih bolesnika koji imaju rak dojke pozitivan na estrogenski receptor (ER) i negativan na receptor humanog epidermalnog faktora rasta 2 (HER2), koji je uznapredovao ili se proširio u druge dijelove tijela i koji ima jednu ili više grešaka u genima *PIK3CA*, *AKT1* ili *PTEN*, a koji ne odgovara na druge lijekove koji blokiraju djelovanje hormona (hormonsku terapiju). Žene koje nisu ušle u menopauzu primat će i lijek koji se naziva agonistom hormona koji otpušta luteinizirajući hormon (LHRH). Kod muškaraca će liječnik odlučiti trebaju li primati agonist LHRH-a.

Zdravstveni radnik provest će pretrage za Vaš tumor kako bi provjerio sadrži li najmanje jednu grešku u genu *PIK3CA*, *AKT1* ili *PTEN* i potvrdio da je TRUQAP prikladan lijek za Vas.

Kako TRUQAP djeluje

TRUQAP djeluje tako da blokira učinke proteina koji se zovu AKT kinaze. Ti proteini pospješuju rast i umnažanje stanica raka. Blokirajući njihovo djelovanje, TRUQAP može smanjiti rast tumorskih stanica.

Ako imate pitanja o tome kako TRUQAP djeluje ili zašto Vam je propisan, obratite se svom liječniku.

Ostali lijekovi s kojima se primjenjuje TRUQAP

Kada budete uzimali ovaj lijek, dobit ćete i drugi lijek koji se zove fulvestrant.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati TRUQAP

Nemojte uzimati TRUQAP

- ako ste alergični na kapivasertib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Prije nego uzmete TRUQAP, obavijestite svog zdravstvenog radnika:

- ako imate ili ste ikada imali šećernu bolest ili visoku razinu šećera u krvi (hiperglikemiju) ili znakove visoke razine šećera u krvi, uključujući jaku žeđ i suha usta, potrebu za mokrenjem češće nego obično, obilnije mokrenje nego obično, povećan apetit praćen gubitkom tjelesne težine
- ako trenutno imate bilo koju infekciju
- ako imate proljev ili meku stolicu
- ako imate osip ili drugi kožni poremećaj
- ako imate tegoba s bubrežima ili visoke razine kreatinina ili mokraćne kiseline u krvi (što se vidi u rezultatima krvnih pretraga)
- ako imate tegoba s jetrom.

Zamolite svog liječnika da Vam da uputu o lijeku za fulvestrant jer ona sadrži važne informacije o tom lijeku.

Tijekom liječenja lijekom TRUQAP odmah se obratite liječniku ako se pojave sljedeće nuspojave. Vaš će liječnik možda trebati liječiti te simptome, privremeno prekinuti liječenje, smanjiti dozu ili trajno prekinuti liječenje lijekom TRUQAP:

Visoka razina šećera u krvi (hiperglikemija):

- Liječnik će Vam kontrolirati razine šećera u krvi prije početka liječenja, ali i redovito tijekom liječenja lijekom TRUQAP i češće tijekom prvih 8 tjedana liječenja. Razine šećera u krvi treba provjeriti 3. ili 4. dana primjene lijeka u tjednu, i to prije nego što uzmete TRUQAP. Na temelju rezultata liječnik će poduzeti sve potrebne radnje, poput propisivanja lijeka za snižavanje razine šećera u krvi i savjetovanja s dijabetologom. Kontrole razina šećera u krvi i provjera lijekova koje uzimate trebat će se češće provoditi ako imate šećernu bolest.
- Liječnik će vam točno reći kada i gdje trebate napraviti krvne pretrage. Liječenje lijekom TRUQAP može se započeti samo ako pretrage pokažu da imate odgovarajuću razinu šećera u krvi. To je zato što TRUQAP može povećati razinu šećera u krvi (hiperglikemija), što može biti ozbiljno i dovesti do komplikacija sa smrtnim ishodom.
- Znakovi visoke razine šećera u krvi uključuju jaku žeđ, suha usta, potrebu za mokrenjem češće nego obično, obilnije mokrenje nego obično, povećan apetit praćen gubitkom tjelesne težine. Dodatni simptomi, kao što su mučnina, povraćanje, bol u trbuhu, otežano disanje, voćni zadah, smetenost, neuobičajen umor ili pospanost mogu biti znakovi akutne komplikacije povišene razine šećera u krvi.

Bilo koji znakovi proljeva:

- Liječnik ili ljekarnik savjetovat će Vam da pijete više tekućine ili da uzimate lijekove za liječenje proljeva.
- Znakovi su proljeva meka ili vodenasta stolica.

Osip i druge kožne reakcije na lijek:

- Znakovi osipa i drugih kožnih reakcija na lijek uključuju osip, crvenilo kože, nastanak mjehurića na usnama, očima ili ustima, ljuštenje kože, suhu kožu, upalu kože praćenu osipom, ljuštenje i/ili ljuskanje površine kože.

Djeca i adolescenti

Primjena lijeka TRUQAP ne preporučuje se u djece i adolescenata mlađih od 18 godina. Sigurnost i učinkovitost lijeka TRUQAP nisu se ispitivale u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i TRUQAP

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta. Neki lijekovi koji se koriste za liječenje infekcije mogu povećati rizik od nuspojava lijeka TRUQAP pa će Vam liječnik možda morati smanjiti dozu lijeka TRUQAP. Pogledajte primjere u nastavku:

- određeni antibiotici (npr. klaritromicin, telitromicin)
- određeni lijekovi protiv gljivica (npr. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol)
- određeni virusni lijekovi protiv virusa (npr. boceprevir, nelfinavir, ritonavir, telaprevir).

Neki lijekovi mogu smanjiti učinkovitost lijeka TRUQAP, primjerice karbamazepin, fenitoin, gospina trava (biljni lijek) i rifampicin.

TRUQAP također može povećati rizik od nuspojava ili utjecati na učinkovitost nekih drugih lijekova, kao što su bupropion, karbamazepin, ciklosporin, fentanil, irinotekan i simvastatin. Liječnik će Vam možda morati prilagoditi dozu tih lijekova.

Ovdje navedeni lijekovi ne moraju biti jedini lijekovi koji mogu ući u interakciju s lijekom TRUQAP. Pitajte svog liječnika ili ljekarnika ako niste sigurni je li Vaš lijek jedan od navedenih.

Trudnoća i plodnost

Nemojte uzeti TRUQAP ako ste trudni ili planirate trudnoću. TRUQAP može naškoditi nerođenom djetetu.

Ako ste žena koja bi mogla zatrudnjeti, liječnik će tražiti da predložite negativan nalaz testa na trudnoću prije započinjanja liječenja te će Vam savjetovati da provodite test na trudnoću tijekom liječenja.

Kontracepcija za muškarce i žene

Ako ste žena, trebate izbjegavati trudnoću dok uzimate TRUQAP. Razgovarajte s liječnikom o kontracepciji ako postoji ikakva mogućnost da zatrudnite. Ako možete zatrudnjeti, morate koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom TRUQAP i još 4 tjedna nakon primjene posljednje doze. Ako ipak zatrudnite tijekom liječenja, odmah o tome obavijestite svog liječnika. Liječnik Vam može dati savjet o prikladnim metodama kontracepcije.

Ako ste muškarac, morate koristiti prezervativ tijekom spolnih odnosa s partnericom koja je trudna ili koja može zatrudnjeti, i to tijekom liječenja lijekom TRUQAP i još 16 tjedana nakon primjene posljednje doze. Vaša partnerica također mora koristiti odgovarajuću metodu kontracepcije. Ako Vaša partnerica zatrudni, morate o tome obavijestiti svog liječnika.

Dojenje

Prije uzimanja lijeka TRUQAP recite liječniku ako dojite. Radi sigurnosti Vašeg djeteta ne smijete dojitij tijekom liječenja lijekom TRUQAP.

Upravljanje vozilima i strojevima

TRUQAP može utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. Ako osjećate umor dok uzimate TRUQAP, budite posebno oprezni pri upravljanju vozilima ili radu s alatima ili strojevima.

TRUQAP sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati TRUQAP

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

- Uobičajena početna doza je 400 mg (dvije tablete od 200 mg) dvaput na dan (ukupno 4 tablete svakoga dana) tijekom četiri dana, a zatim se tri dana lijek ne uzima. Pogledajte Tablicu 1.
- Tablete progutajte cijele s vodom i uzmite ih u razmaku od 12 sati (2 ujutro i 2 navečer), približno u isto vrijeme na dane kad uzimate lijek.
- Nemojte žvakati, drobiti ni lomiti tablete prije gutanja. Nemojte progutati tabletu koja je slomljena, napuknuta ili na drugi način oštećena jer možda nećete primiti cijelu dozu.
- Tablete možete uzimati s hranom ili bez nje.

Tablica 1. Raspored primjene lijeka TRUQAP

Dan	1.	2.	3.	4.	5.*	6.*	7.*
Ujutro	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg			
Navečer	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg			

* Bez primjene lijeka 5., 6. i 7. dana.

Na kutiji zapišite dan kad ste uzeli prvu dozu.

Tijekom liječenja lijekom TRUQAP primat ćete još jedan lijek koji se zove fulvestrant. Vaš će liječnik odrediti dozu i raspored primjene fulvestranta.

Ako povratite, nemojte uzeti dodatnu dozu. Uzmite sljedeću dozu lijeka TRUQAP u uobičajeno vrijeme.

Dok uzimate TRUQAP izbjegavajte grejp i sok od grejpa jer oni mogu pojačati nuspojave lijeka TRUQAP.

Ovisno o tome kako Vaše tijelo odgovara na liječenje lijekom TRUQAP, liječnik će možda prilagoditi dozu lijeka TRUQAP. Vrlo je važno da slijedite liječničke upute. Ako se pojave određene nuspojave, liječnik Vam može smanjiti dozu, privremeno prekinuti liječenje ili trajno obustaviti liječenje.

Broj tableta koje trebate uzimati ovisi o propisanoj dozi, kako slijedi:

- Doza od 400 mg: dvije tablete od 200 mg dvaput na dan
- Doza od 320 mg: dvije tablete od 160 mg dvaput na dan
- Doza od 200 mg: jedna tableta od 200 mg dvaput na dan

Koliko dugo uzimati TRUQAP

TRUQAP uzimajte onoliko dugo koliko Vam kaže liječnik.

Ovo je dugoročna terapija koja može trajati mjesecima ili godinama. Liječnik će redovito pratiti Vaše stanje kako bi provjerio djeluje li liječenje onako kako se očekuje. Ako imate pitanja o tome koliko dugo trebate uzimati TRUQAP, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Ako uzmete više lijeka TRUQAP nego što ste trebali

Ako uzmete previše tableta, ili ako netko drugi uzme Vaš lijek, odmah se obratite za savjet liječniku ili bolnici. Pokažite im pakiranje lijeka TRUQAP i ovu uputu. Možda će Vam biti potrebno liječenje.

Ako ste zaboravili uzeti TRUQAP

Ako ste propustili dozu, možete je još uvijek uzeti unutar 4 sata od vremena kad obično uzimate lijek.

Ako je prošlo više od 4 sata od vremena uobičajene primjene lijeka, preskočite tu dozu. Sljedeću dozu uzmite u uobičajeno vrijeme. Za raspored primjene pogledajte Tablicu 1. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati TRUQAP

Nemojte prestati uzimati TRUQAP ako Vam to ne kaže liječnik. U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Odmah se obratite svom liječniku ako primijetite neku od sljedećih nuspojava tijekom liječenja lijekom TRUQAP. Liječnik će možda trebati liječiti te simptome, privremeno prekinuti liječenje, smanjiti dozu ili trajno prekinuti liječenje lijekom TRUQAP.

Visoka razina šećera u krvi (hiperglikemija)

- prekomjerna žeđ i suha usta
- potreba za mokrenjem češće nego obično
- obilnije mokrenje nego obično
- povećan apetit praćen gubitkom tjelesne težine

Liječnik ili ljekarnik kontrolirat će Vam razine šećera u krvi prije početka i tijekom liječenja lijekom TRUQAP. Kontrole razina šećera u krvi provodit će se češće ako imate šećernu bolest.

Proljev

- meka ili vodenasta stolica

Liječnik ili ljekarnik savjetovat će Vam da pijete više tekućine ili da uzimate lijek za liječenje proljeva.

Osip i druge kožne reakcije na lijek

- osip
- crvenilo kože
- nastanak mjehurića na usnama, očima ili u ustima
- ljuštenje kože
- suha koža
- upala kože praćena osipom
- ljuštenje i/ili ljuskanje površine kože

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- infekcija dijelova tijela u kojima se nakuplja i izlučuje mokraća (infekcija mokraćnih putova)
- niska razina hemoglobina u krvi
- gubitak teka
- mučnina
- povraćanje
- ranice ili vrijedovi u ustima praćeni upalom desni (stomatitis)
- svrbež (pruritus)
- umor
- glavobolja

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- neobičan okus u ustima (disgeuzija)
- nadražen želudac, probavne tegobe (dispepsija)
- izbijanje kožnih promjena (erupcija)
- bol, crvenilo i oticanje sluznica u različitim dijelovima tijela, npr. genitalnih sluznica (upala sluznice)
- visoka razina kreatinina u krvi u nalazima krvnih pretraga, što može biti znak tegoba s bubrezima

- povišena vrijednost glikiranog hemoglobina u krvi (biljeg razine šećera u krvi tijekom prethodnih 8 do 12 tjedana)
- snižena razina kalija u krvi
- omaglica
- sinkopa (nesvjestica)
- bol u trbuhu
- vrućica
- tegobe s bubrežima, uključujući nagli gubitak bubrežne funkcije (akutna ozljeda bubrega)
- smanjenje tjelesne težine

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- preosjetljivost
- toksična kožna erupcija (alergijski osip)
- dijabetička ketoacidoza (ozbiljna komplikacija visoke razine šećera u krvi)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati TRUQAP

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite bilo kakvo oštećenje pakiranja ili ako je tableta slomljena, napuknuta ili na neki drugi način oštećena.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što TRUQAP sadrži

Djelatna tvar lijeka TRUQAP je kapivasertib.

- Jedna filmom obložena tableta lijeka TRUQAP od 160 mg sadrži 160 mg kapivasertiba.
- Jedna filmom obložena tableta lijeka TRUQAP od 200 mg sadrži 200 mg kapivasertiba.

Drugi sastojci su:

- Jezgra tablete: mikrokristalična celuloza (E460i), kalcijev hidrogenfosfat, umrežena karmelozanatrij (E468) i magnezijev stearat (E470b) (pogledajte odlomak „TRUQAP sadrži natrij” u dijelu 2.).
- Film ovojnice: hipromeloza, titanijev dioksid (E171), makrogol 3350, polidekstroza, kopovidon, trigliceridi srednje duljine lanca, crni željezov oksid (E172), crveni željezov oksid (E172), žuti željezov oksid (E172).

Kako TRUQAP izgleda i sadržaj pakiranja

TRUQAP 160 mg filmom obložene tablete

Okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete bež boje, s utisnutom oznakom „CAV” iznad broja „160” na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani. Približan promjer: 10 mm.

TRUQAP 200 mg filmom obložene tablete

Bikonveksne, filmom obložene tablete bež boje, u obliku kapsula, s utisnutom oznakom „CAV 200” na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani. Približna veličina: 14,5 mm (duljina), 7,25 mm (širina).

TRUQAP dolazi u aluminijskim blisterima (sa simbolom sunca za jutarnju dozu/mjeseca za večernju dozu) koji sadrže 16 filmom obloženih tableta. Jedno pakiranje sadrži 64 tablete (4 blistera).

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

Proizvođač

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Švedska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca

Tél: +33 1 41 29 40 00

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 Latvijā

Tel: +371 67377100

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u**Ostali izvori informacija**

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:

<https://www.ema.europa.eu>