

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

TRUQAP 160 mg filmuhúðaðar töflur
TRUQAP 200 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

TRUQAP 160 mg filmuhúðaðar töflur
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 160 mg af capivasertibi (capivasertib).

TRUQAP 200 mg filmuhúðaðar töflur
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 200 mg af capivasertibi (capivasertib).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðaðar töflur (tafla).

TRUQAP 160 mg filmuhúðaðar töflur

Kringlóttar, tvíkúptar drapplitaðar filmuhúðaðar töflur með „CAV“ fyrir ofan „160“ greipt í aðra hliðina og sléttar á hinni. Þvermál u.þ.b. 10 mm.

TRUQAP 200 mg filmuhúðaðar töflur

Hylkislaga, tvíkúptar drapplitaðar filmuhúðaðar töflur með „CAV 200“ greipt í aðra hliðina og sléttar á hinni. Stærð u.þ.b.: 14,5 mm (lengd), 7,25 mm (breidd).

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

TRUQAP er ætlað ásamt fulvestranti til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með estrógenviðtaka (ER)-jákvætt, HER2-neikvætt staðbundið langt gengið brjóstakrabbamein, eða með meinvörpum, með eina eða fleiri *PIK3CA/AKT1/PTEN* breytingar, þegar það hefur tekið sig upp aftur eða ágerst eftir meðferð með verkun á innkirtla (sjá kafla 5.1) eða meðan á henni stóð.

Hjá konum fyrir tíðahvörf eða sem eru að nálgast tíðahvörf á að gefa TRUQAP ásamt fulvestranti í samsettri meðferð með örva leysipáttar gulbúskveikju (LHRH-örva).

Hjá körlum á að íhuga gjöf LHRH-örva í samræmi við gildandi klínískar leiðbeiningar.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af notkun krabbameinslyfja á að hefja meðferð með TRUQAP og hafa eftirlit með henni.

Sjúklingar með estrógenviðtaka-jákvætt, HER2-neikvætt langt gengið brjóstakrabbamein skulu fá meðferð með TRUQAP ef til staðar er ein eða fleiri *PIK3CA/AKT1/PTEN* -breytingar, sem meta skal með CE-merktu *in vitro* greiningarprófi ætluðu til þess. Ef CE-merkt *in vitro* greiningarpróf er ekki fánlegt skal nota annað fullgilt próf.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af TRUQAP er 400 mg (tvær 200 mg töflur) tvisvar á dag með u.þ.b. 12 klst. millibili (heildardagskammtur 800 mg) í 4 daga og síðan 3 daga meðferðarhlé. Sjá töflu 1.

Tafla 1 Vikuleg skammtaáætlun fyrir TRUQAP

Dagur	1	2	3	4	5*	6*	7*
Morgunn	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg			
Kvöld	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg			

* Skammtahlé daga 5, 6 og 7.

TRUQAP á að gefa ásamt fulvestranti. Ráðlagður skammtur af fulvestranti er 500 mg sem eru gefin á degi 1, 15 og 29, og síðan einu sinni í mánuði. Sjá samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) fyrir fulvestrant fyrir frekari upplýsingar.

Skammtur sem gleymist

Ef skammtur af TRUQAP gleymist má taka hann innan 4 klst. frá því hann er venjulega tekinn. Eftir meira en 4 klst. á að sleppa skammtinum. Næsta skammt af TRUQAP á að taka á venjulegum tíma. Minnst 8 klst. eiga að vera á milli skammta.

Uppköst

Ef sjúklingurinn kastar upp á ekki að taka nýjan skammt. Næsta skammt af TRUQAP á að taka á venjulegum tíma.

Meðferðarlengd

Meðferð með capivasertibi á að halda áfram þar til þar til sjúkdómurinn ágerist eða eiturverkanir verða óásættanlegar.

Breytingar á skömmtum

Hægt er að gera hlé á meðferð með TRUQAP til að ráða bót á aukaverkunum og íhuga má minnkun skammta. Minnkun skammta TRUQAP á að vera eins og kemur fram í töflu 2. Skammta capivasertibs má minnka allt að tvisvar sinnum. Leiðbeiningar um minnkun skammta vegna sérstakra aukaverkana eru í töflum 3-5.

Tafla 2 Leiðbeiningar um minnkun skammta TRUQAP vegna aukaverkana

TRUQAP	Skammtaáætlun	Fjöldi og styrkleiki taflna
Upphafsskammtur	400 mg tvisvar á dag í 4 daga og síðan 3 daga meðferðarhlé.	Tvær 200 mg töflur tvisvar á dag
Fyrsta skammtaminnkun	320 mg tvisvar á dag í 4 daga og síðan 3 daga meðferðarhlé.	Tvær 160 mg töflur tvisvar á dag
Önnur skammtaminnkun	200 mg tvisvar á dag í 4 daga og síðan 3 daga meðferðarhlé.	Ein 200 mg tafla tvisvar á dag

Blóðsykurshækkun

Tafla 3 Ráðlagðar breytingar á skömmtum TRUQAP vegna blóðsykurshækkunar^a

CTCAE-stig ^b og gildi fastandi glúkósa ^c fyrir töku TRUQAP skammts	Leiðbeiningar ^d
1. stig	Ekki þarf að breyta skömmtum TRUQAP.

CTCAE-stig ^b og gildi fastandi glúkósa ^c fyrir töku TRUQAP skammts	Leiðbeiningar ^d
> ULN-8,9 mmól/l eða > ULN-160 mg/dl eða HbA1C > 7%	Hugsanlega hefja eða efla sykursýkimeðferð til inntöku ^e .
2. stig > 8,9-13,9 mmól/l eða > 160-250 mg/dl	Fresta gjöf TRUQAP og hefja eða efla sykursýkimeðferð til inntöku. Ef bata að ≤8,9 mmól/l (eða ≤160 mg/dl) er náð innan 28 daga, á að hefja meðferð með TRUQAP á ný með sama skammti og viðhalda upphafs eða efldu sykursýkimeðferðinni. Ef bata að ≤8,9 mmól/l (eða ≤160 mg/dl) er náð eftir 28 daga, á að hefja meðferð með TRUQAP á ný með skammti sem er einu skammtaþrepi lægri og viðhalda upphafs eða efldu sykursýkimeðferðinni.
3. stig > 13,9-27,8 mmól/l eða > 250-500 mg/dl	Fresta gjöf TRUQAP og leita til sérfræðings í sykursýki. Hefja eða efla sykursýkimeðferð til inntöku. Íhuga sykursýkilyf til viðbótar eins og insúlín ^f eftir því sem við á klínískt. Íhuga vökvagjöf í bláæð og veita viðeigandi klíniska meðferð samkvæmt staðbundnum leiðbeiningum. Ef fastandi glúkósi lækkar í ≤8,9 mmól/l (eða ≤160 mg/dl) innan 28 daga, á að hefja meðferð með TRUQAP á ný með skammti sem er einu skammtaþrepi lægri og viðhalda upphafs eða efldu sykursýkimeðferðinni. Ef fastandi glúkósi lækkar ekki í ≤8,9 mmól/l (eða ≤160 mg/dl) innan 28 daga eftir viðeigandi meðferð á að hætta meðferð með TRUQAP fyrir fullt og allt.
4. stig > 27,8 mmól/l eða > 500 mg/dl	Fresta gjöf TRUQAP og leita til sérfræðings í sykursýki. Hefja eða efla viðeigandi sykursýkimeðferð. Íhuga á notkun insúlíns ^f (skammtar og meðferðarlengd eftir því sem við á klínískt), vökvagjöf í bláæð og veita viðeigandi klíniska meðferð samkvæmt staðbundnum leiðbeiningum. Ef fastandi glúkósi lækkar í ≤27,8 mmól/l (eða ≤500 mg/dl) innan 24 klst. á að fylgja leiðbeiningunum í töflunni fyrir viðeigandi stig. Ef fastandi glúkósi er staðfestur >27,8 mmól/l (eða >500 mg/dl) eftir 24 klst. á að hætta meðferð með TRUQAP fyrir fullt og allt.

^a Til að bregðast við grun um ketónblóðsýringu vegna sykursýki eða staðfestingu á henni sjá kafla 4.4.

^b Stig samkvæmt NCI CTCAE útgáfu 4.03.

^c Einnig á að íhuga HbA1C hækkun.

^d Sjá kafla 4.4 fyrir frekari leiðbeiningar um meðferð blóðsykurshækkunar og annarra efnaskiptaþátta.

^e Leita á ráða hjá sérfræðingi í sykursýki við val á sykursýkilyfi. Taka á tillit til hugsanlegrar blóðsykurslækkunar vegna sykursýkilyfs dagana sem hlé er gert á töku TRUQAP. Sjúklingar skulu einnig íhuga samráð við næringarfræðing til að gera breytingar á lífsstíl sem geta dregið úr blóðsykurshækkun (sjá kafla 4.4). Sem stendur er metformin kjörlyf sem sykursýkilyf til inntöku sem ráðlagt er til meðferðar á blóðsykurshækkun hjá sjúklingum sem taka þátt í rannsóknum á capivasertíbi. Gæta á varúðar við skömmtun og meðferð hjá sjúklingum sem fá samsetta meðferð með metformini og capivasertíbi. Vegna hugsanlegrar milliverkunar metformins og capivasertíbs (vegna hömlunar flutningspróteina í nýrum [t.d. OCT2] sem eiga þátt í útskilnaði

metformins) þegar capivasertib og metformin eru tekin samhliða, er ráðlagt að fylgjast með gildi kreatíníns vikulega eftir að meðferð með metformini er hafin í allt að 3 vikur og síðan fyrsta dag hvernar lotu eftir það. Gjöf metformins á eingöngu að vera þá daga sem capivasertib er gefið (helmingunartími capivasertibs er u.þ.b. 8 klst.) og henni á að hætta þegar meðferð með capivasertibi er hætt, nema annað eigi við klínískt.

^f Takmörkuð reynsla er hjá sjúklingum sem fá insúlín meðan á meðferð með TRUQAP standur.

Niðurgangur

Íhuga á fyrirbyggjandi aðgerðir hjá sjúklingum með endurtekinn niðurgang (sjá kafla 4.4).

Tafla 4 Ráðlagðar breytingar á skömmtum TRUQAP vegna niðurgangs

CTCAE-stig ^a	Leiðbeiningar
1. stig	Ekki þarf að breyta skömmtum TRUQAP. Hefja viðeigandi meðferð við niðurgangi, hámarka stuðningsmeðferð og fylgjast með sjúklingi eftir því sem við á klínískt.
2. stig	Hefja eða efla viðeigandi meðferð við niðurgangi, fylgjast með sjúklingi og eftir því sem við á klínískt gera hlé á meðferð með TRUQAP í allt að 28 daga þar til bati að ≤ 1 . stigi næst og hefja meðferð með TRUQAP á ný með sama skammti eða einu skammtaþrepi lægri eftir því sem við á klínískt. Ef 2. stigs niðurgangur er viðvarandi eða kemur aftur fram á að halda viðeigandi meðferð áfram og hefja meðferð með TRUQAP á ný með skammti sem er einu skammtaþrepi lægri, eftir því sem við á klínískt.
3. stig	Gera hlé á meðferð með TRUQAP. Hefja eða efla viðeigandi meðferð við niðurgangi og fylgjast með sjúklingi eftir því sem við á klínískt. Ef einkenni lagast að ≤ 1 . stigi á 28 dögum á að hefja meðferð með TRUQAP á ný með skammti sem er einu skammtaþrepi lægri. Ef einkenni lagast ekki að ≤ 1 . stigi á 28 dögum á að hætta meðferð með TRUQAP fyrir fullt og allt.
4. stig	Hætta meðferð með TRUQAP fyrir fullt og allt.

^a Stig samkvæmt NCI CTCAE útgáfu 5.0.

Útbrot og önnur viðbrögð í húð

Íhuga á að leita á ráða hjá húðsjúkdómalækni vegna aukaverkana á húð af hvaða stigi sem er án tillits til alvarleika. Hjá sjúklingum með viðvarandi útbrot og/eða 3. stigs útbrot sem hafa áður komið fram á að íhuga fyrirbyggjandi aðgerðir eftir fyrsta tilvik með gjöf andhistamína til inntöku og/eða útvortis stera (sjá kafla 4.4).

Tafla 5 Ráðlagðar breytingar á skömmtum TRUQAP vegna útbrot og annarra viðbragða í húð

CTCAE-stig ^a	Leiðbeiningar
1. stig	Ekki þarf að breyta skömmtum TRUQAP. Hefja notkun mýkjandi smyrsla og íhuga andhistamín til inntöku án slævandi verkunar til viðbótar eftir því sem við á klínískt til að ráða bót á einkennum.

CTCAE-stig ^a	Leiðbeiningar
2. stig	Hefja eða efla meðferð með útvortis stera og íhuga notkun andhistamína án slævandi verkunar. Ef enginn bati verður með meðferðinni á að gera hlé á notkun TRUQAP. Hefja meðferð á ný með sama skammti strax og útbrotin verða þolanleg.
3. stig	Gera hlé á notkun TRUQAP. Hefja á viðeigandi meðferð á húð með útvortis meðalöflugum/sterkum stera, andhistamíni til inntöku án slævandi verkunar og/eða altækum sterum. Ef einkennin lagast innan 28 daga að ≤ 1 . stigi á að hefja meðferð með TRUQAP á ný með skammti sem er einu skammtaprepi lægri. Ef einkennin lagast ekki að ≤ 1 . stigi á 28 dögum á að hætta meðferð með TRUQAP. Hjá sjúklingum með endurtekin, óásættanleg ≥ 3 . stigs útbrot á að íhuga að hætta meðferð með TRUQAP fyrir fullt og allt.
4. stig	Hætta meðferð með TRUQAP fyrir fullt og allt.

^a Stig samkvæmt CTCAE útgáfu 5.0.

Aðrar eiturverkanir

Tafla 6 Ráðlagðar breytingar á skömmtum og meðferð vegna annarra eiturverkana (fyrir utan blóðsykurshækkun, niðurgang, útbrot og aðrar lyfjatengdar aukaverkanir í húð)

CTCAE-stig ^a	Leiðbeiningar
1. stig	Ekki þarf að breyta skömmtum TRUQAP en hefja skal viðeigandi meðferð og fylgjast með sjúklingi eftir því sem við á klínískt.
2. stig	Gera á hlé á notkun TRUQAP þar til einkenni lagast að ≤ 1 . stigi.
3. stig	Gera á hlé á notkun TRUQAP þar til einkenni lagast að ≤ 1 . stigi. Ef einkenni lagast, hefja meðferð með TRUQAP á ný með sama skammti eða með skammti sem er einu skammtaprepi lægri eftir því sem við á klínískt.
4. stig	Hætta meðferð með TRUQAP fyrir fullt og allt.

^a Stig samkvæmt CTCAE útgáfu 5.0.

Gjöf samhliða öflugum og meðalöflugum CYP3A4-hemlum

Forðast á gjöf TRUQAP samhliða öflugum CYP3A4-hemlum. Ef ekki er hægt að komast hjá samhliðagjöf á að minnka skammt TRUQAP í 320 mg tvisvar á dag (jafngildir heildardagskammti 640 mg).

Minnt á skammt TRUQAP í 320 mg tvisvar á dag (jafngildir heildardagskammti 640 mg) við gjöf samhliða meðalöflugum CYP3A4-hemlum.

Eftir að meðferð með öflugum eða meðalöflugum CYP3A4-hemlum er hætt á að hefja meðferð á ný með TRUQAP (eftir 3 til 5 helmingunartíma hemlanna) með sama skammti og var tekinn áður en meðferð var hafin með öflugum eða meðalöflugum CYP3A4-hemlum.

Sjá kafla 4.5 fyrir nánari upplýsingar.

Sérstakir hópar

Aldraðir

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 5.2). Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir hjá sjúklingum ≥ 75 ára.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammt hjá sjúklingum með vægt skerta aða meðalskerta nýrnastarfsemi. TRUQAP er ekki ráðlagt hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi þar sem ekki hefur verið lagt mat á öryggi og lyfjahvörf hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammt hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir hjá sjúklingum með meðalskerta lifrarstarfsemi. Eingöngu á að gefa sjúklingum með meðalskerta lifrarstarfsemi TRUQAP ef ávinningur vegur þyngra en áhætta og fylgjast á náið með þessum sjúklingum með tilliti til eiturvekana. TRUQAP er ekki ráðlagt hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi þar sem ekki hefur verið lagt mat á öryggi og lyfjahvörf hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun TRUQAP hjá börnum á aldrinum 0-18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

TRUQAP er til inntöku. Töflurnar má taka með mat eða án (sjá kafla 5.2). Þær á að gleypa heilar með vatni og þær má ekki tyggja, mylja, leysa upp eða skipta. Ekki á að taka inn töflu sem er brotin, með sprungum eða skemmd á annan hátt þar sem notkun slíkra taflna hefur ekki verið metin í klínískum rannsóknum.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Blóðsykurshækkun

Öryggi og verkun TRUQAP hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1 og tegund 2 sem þarfnast insúlíns og/eða hjá sjúklingum með HbA1C $>8,0\%$ (63,9 mmól/mól) hefur ekki verið rannsakað þar sem þessir sjúklingar voru útilokaðir frá 3. stigs klínísku rannsókninni. Í rannsókninni var 21 (5,9%) sjúklingur í hópnum sem fékk TRUQAP ásamt fulvestranti með HbA1C $\geq 6,5\%$. Oftar var greint frá blóðsykurshækkun hjá sjúklingum með upphafsgildi HbA1C $\geq 6,5\%$ (33,3% sjúklinga) en hjá þeim sem voru með upphafsgildi HbA1C $<6,5\%$ (16,0%). Veruleg blóðsykurshækkun ásamt ketónblóðsýringu vegna sykursýki með banvænum afleiðingum kom fram hjá sjúklingum sem fengu TRUQAP (sjá kafla 4.8). Ketónblóðsýring vegna sykursýki getur komið fram hvenær sem er meðan á meðferð með TRUQAP stendur. Í sumum tilvikum kom ketónblóðsýring vegna sykursýki fram innan 10 daga. Sjúklingar með sögu um sykursýki geta þurft öflugri sykursýkimeðferð og fylgjast á náið með þeim. Samráð við sérfræðing í sykursýki eða lækni með reynslu í meðferð blóðsykurshækkunar er ráðlagt hjá sjúklingum með sykursýki.

Áður en meðferð með TRUQAP er hafin á að upplýsa sjúklinga um að TRUQAP getur hugsanlega valdið blóðsykurshækkun (sjá kafla 4.8) og fara fram á að þeir hafi tafarlaust samband við heilbrigðisstarfsmann ef einkenni blóðsykurshækkunar koma fram (t.d. mikill þorsti, tíðari og meiri þvaglát en venjulega eða aukin matarlyst ásamt þyngdartapi). Þegar um viðbótarsjúkdóma og meðferðir er að ræða (t.d. vökvaskortur, vannæring, samhliðameðferð með krabbameinslyfjum/sterum, blóðsýking) getur verið aukin hættan á að blóðsykurshækkun ágerist og leiði til ketónblóðsýringar

vegna sykursýki. Hafa þarf ketónblóðsýringu vegna sykursýki í huga sem eina af mismunagreiningum ef ósértæk viðbótareinkenni koma fram eins og ógleði, uppköst, kviðverkur, öndunarerfiðleikar, ávaxtakeimur af andardrætti, rugl, óvanaleg þreyta eða syfja. Þegar grunur er um ketónblóðsýringu vegna sykursýki á tafarlaust að gera hlé á meðferð með TRUQAP. Við staðfesta ketónblóðsýringu vegna sykursýki á að hætta meðferð með TRUQAP fyrir fullt og allt.

Athuga verður gildi fastandi glúkósa og HbA1c áður en meðferð með TRUQAP hefst og við aðstæður sem lýst er í töflu 7. Það fer eftir alvarleika blóðsykurshækkunar hvort eigi að gera hlé á skömmtum TRUQAP, minnka þá eða hætta meðferð fyrir fullt og allt (sjá kafla 4.2, töflu 3).

Tíðara eftirlit með glúkósa í blóði er ráðlagt þegar blóðsykurshækkun verður meðan á meðferð stendur, sjúklingum sem eru með áhættuþætti ketónblóðsýringar vegna sykursýki við upphaf (m.a. en ekki eingöngu sykursýki, skert sykurþol, þeir sem fá reglulega stera til inntöku) og þegar áhættuþættir ketónblóðsýringar vegna sykursýki koma fram meðan á meðferð stendur (t.d. sýking, blóðsýking, hækkað gildi HbA1c) (sjá töflu 7). Auk þess að fylgjast með fastandi glúkósa er ráðlagt að fylgjast með ketónum (helst í blóði) og öðrum efnaskiptabreytum (eftir því sem við á) þegar blóðsykurshækkun kemur fram.

Auk ráðlagðra aðgerða vegna blóðsykurshækkun sem lýst er í kafla 4.2, töflu 3, er mælt með ráðgjöf um lífstílsbreytingar hjá sjúklingum með áhættuþætti við upphaf og þegar blóðsykurshækkun verður meðan á meðferð með TRUQAP stendur.

Tafla 7 Áætlun fyrir eftirlit með fastandi glúkósa og HbA1c gildi hjá sjúklingum sem fá meðferð með TRUQAP

	Ráðlögð áætlun fyrir eftirlit með fastandi glúkósa og HbA1c hjá öllum sjúklingum sem fá meðferð með TRUQAP	Ráðlögð áætlun fyrir eftirlit með fastandi glúkósa og HbA1c hjá sjúklingum með sykursýki og sem fá meðferð með TRUQAP ¹
Við skimun áður en meðferð með TRUQAP er hafin	Mæla á fastandi glúkósa, HbA1c og hámarka besta gildi glúkósa í blóði (sjá töflu 3).	
Eftir að meðferð með TRUQAP er hafin	Mæla á fastandi glúkósa í viku 1, 2, 4, 6 og 8 eftir að meðferð hefur verið hafin og síðan mánaðarlega. Ráðlagt er að mæla fastandi glúkósa fyrir gjöf skammts, dag 3 eða 4 í skammtavíkunni. Mæla skal HbA1c á 3 mánaða fresti.	
	Sjúklingur eða heilbrigðisstarfsmaður á að mæla fastandi glúkósa reglulega, oftast fyrstu 4 vikurnar og sérstaklega fyrstu 2 vikur meðferðar, í samræmi við leiðbeiningar heilbrigðisstarfsmanns*.	Sjúklingur eða heilbrigðisstarfsmaður á að mæla fastandi glúkósa fyrstu 2 vikur meðferðar. Síðan á að halda eftirliti með fastandi glúkósa áfram eins oft og þörf krefur til þess að hafa stjórn á blóðsykurshækkun í samræmi við leiðbeiningar heilbrigðisstarfsmanns*. Viðbótarmælingar á HbA1c eru ráðlagðar í viku 4 þegar um sykursýki, skert sykurþol eða blóðsykurshækkun er að ræða við upphafi.

Ef blóðsykurshækkun kemur fram eftir að meðferð með TRUQAP er hafin	Mæla skal fastandi glúkósa eins og við á klínískt (a.m.k tvisvar í viku, þ.e. bæði þá daga þegar capivasertib er notað og þá daga þegar það er ekki notað) þangað til fastandi glúkósi nær upphafsgildi. Íhuga skal að hafa samráð við lækni með sérþekkingu í meðferð blóðsykurshækkunar. Það fer eftir alvarleika blóðsykurshækkunar hvort gera eigi hlé á meðferð með TRUQAP, minnka skammta eða hætta meðferð fyrir fullt og allt (sjá kafla 4.2, töflu 3). Meðan á meðferð með sykursýkilyfi stendur á að mæla fastandi glúkósa a.m.k. einu sinni í viku í 2 mánuði og síðan einu sinni á 2 vikna fresti eða eins og við á klínískt².
* Allt eftirlit með glúkósa á að fara fram samkvæmt ákvörðun læknisins eða eins og við á klínískt. ¹ Tíðara eftirlit með fastandi glúkósa er nauðsynlegt hjá sjúklingum með sögu um sykursýki, sjúklingum án sögu um sykursýki sem eru með gildi fastandi glúkósa > ULN 8,9 mmól/l (> ULN 160 mg/dl) meðan á meðferð stendur, sjúklingum sem nota barkstera samhliða eða þeim sem eru einnig með sýkingar eða aðra sjúkdóma þar sem öflug meðferð við blóðsykurshækkun getur verið nauðsynleg til að koma í veg fyrir að skert glúkósaefnaskipti ágerist, og hugsanlega fylgikvilla, nánar tiltekið ketónblóðsýringu vegna sykursýki. ² Ráðlagt er að mæla fastandi glúkósa fyrir gjöf skammts dag 3 eða 4 í skammtavikunni.	

Niðurgangur

Greint hefur verið frá niðurgangi hjá meirihluta sjúklinga sem fengu meðferð með TRUQAP (sjá kafla 4.8). Klínískar afleiðingar niðurgangs geta verið vökvaskortur, blóðkalíumlækkun og bráður nýrnaskaði og tilkynnt hefur verið um þær allar ásamt taktruflunum (með blóðkalíumlækkun sem áhættuþátt) meðan á meðferð með TRUQAP stendur. Háð alvarleika niðurgangs má gera hlé á meðferð með TRUQAP, minnka skammta eða hætta meðferð fyrir fullt og allt (sjá kafla 4.2, töflu 4). Ráðleggja á sjúklingum að hefja meðferð við niðurgangi við fyrstu teikn um niðurgang og auka vökvainntöku ef einkenni niðurgangs koma fram meðan á töku TRUQAP stendur. Nauðsynlegt er að viðhalda eðlilegu blóðmagni og saltajafnvægi hjá sjúklingum með niðurgang til að koma í veg fyrir fylgikvilla í tengslum við blóðmagnsminnkun og lágt gildi blóðsalta.

Útbrot og önnur viðbrögð í húð

Greint var frá viðbrögðum í húð, þ.m.t. regnbogaroða og útbreiddri flagningshúðbólgu, hjá sjúklingum sem fá TRUQAP (sjá kafla 4.8). Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna útbrot eða húðbólgu og háð alvarleika húðviðbragðanna má gera hlé á meðferð, minnka skammta eða hætta meðferð fyrir fullt og allt (sjá kafla 4.2, töflu 5). Ráðlagt er að leita snemma ráða hjá húðsjúkdómalækni til að tryggja nákvæma greiningu og viðeigandi meðferð.

Sjúklingar sem voru útilokaðir frá rannsókninni

Öryggi og verkun lyfsins hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með sjúkdóm í innnyflum með einkennum. Sjúklingar með sögu um klínískt marktækan hjartasjúkdóm, þ.m.t. QTcF >470 msec., einhverja þætti sem auka hættu á QTc lengingu, hættu á taktruflunum eða hættu á skertri hjartastarfsemi eða sjúklingar með sykursýki af tegund 1 og tegund 2 sem þarfnast insúlíns og sjúklingar með HbA1C >8,0% (63,9 mmól/mól) voru útilokaðir frá CAPItello-291. Þetta þarf að hafa í huga ef TRUQAP er ávísað þessum sjúklingum.

Önnur lyf

Samhliðagjöf öflugra og meðalöflugra CYP3A4-hemla og TRUQAP getur aukið útsetningu fyrir capivasertibi og því aukið hættu á eiturverkunum. Sjá kafla 4.2 fyrir breytingar á skömmtum þegar TRUQAP er gefið samhliða CYP3A4-hemlum.

Hins vegar getur samhliðagjöf öflugra og meðalöflugra CYP3A4-virkja dregið úr útsetningu fyrir capivasertibi. Forðast á samhliðagjöf öflugra og meðalöflugra CYP3A4-virkja og TRUQAP.

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Capivasertib umbrotnar aðallega fyrir tilstilli CYP3A4- og UGT2B7-ensíma. In vivo er capivasertib vægur, tímaháður CYP3A-hemill.

Lyf sem geta aukið plasmabéttni capivasertibs

Öflugir CYP3A4-hemlar

Samhliðagjöf TRUQAP og öflugra CYP3A4-hemla eykur þéttni capivasertibs sem getur aukið hættu á eiturverkunum TRUQAP. Forðast skal samhliðagjöf með öflugum CYP3A4-hemlum (t.d. boceprevir, ceritinib, clarithromycin, cobicistat, conivaptan, ensitrelvir, idelalisib, indinavir, itraconazol, josamycin, ketoconazol, lonafarnib, mibefradil, mifepriston, nefazodon, nelfinavir, posaconazol, ribociclib, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telithromycin, troleandomycin, tucatinib, voriconazol, greipaldin eða greipaldinsafa). Ef ekki er hægt að forðast samhliðagjöf á að minnka skammt TRUQAP (sjá kafla 4.2). Samhliðagjöf endurtekinna 200 mg skammta af itraconazoli, sem er öflugur CYP3A4-hemill, jók heildarútsetningu fyrir capivasertibi (AUC_{inf}) um 95% og hámarksþéttu (C_{max}) um 70% samanborið við þegar capivasertib var gefið eingöngu.

Meðalöflugir CYP3A4-hemlar

Samhliðagjöf TRUQAP og meðalöflugra CYP3A4-hemla eykur þéttu capivasertibs sem getur aukið hættu á eiturverkunum TRUQAP. Minnka á skammt TRUQAP við samhliðagjöf meðalöflugra CYP3A4-hemla (t.d. aprepitant, ciprofloxacin, cyclosporin, diltiazem, erythromycin, fluconazol, fluvoxamin, tofisopam, verapamil) (sjá kafla 4.2).

Lyf sem geta dregið úr plasmabéttu capivasertibs

Öflugir CYP3A4-virkjar

Forðast á samhliðagjöf TRUQAP og öflugra CYP3A4-virkja (t.d. carbamazepin, phenytoin, rifampicin, jóhannesarjurt). Samhliðagjöf capivasertibs og enzalutamids, sem er öflugur CYP3A4-virkir, dró úr AUC fyrir capivasertib um u.þ.b. 40% til 50%.

Meðalöflugir CYP3A4-virkjar

Samhliðagjöf capivasertibs og meðalöflugs CYP3A4-virkis getur dregið úr þéttu capivasertibs. Þetta getur dregið úr verkun TRUQAP. Forðast á samhliðagjöf meðalöflugra CYP3A4-virkja (t.d. bosentan, cenobamat, dabrafenib, elagolix, etravirin, lersivirin, lesinurad, lopinavir, lorlatinib, metamizol, mitapivat, modafinil, nafcillin, pexidartinib, phenobarbital, rifabutin, semagacestat, sotorasib, talviralin, telotristat ethyl, thioridazin).

Capivasertib getur haft áhrif á plasmabéttu eftirfarandi lyfja

Hvarfefni CYP3A

Þéttu lyfja þar sem brotthvarf er aðallega með CYP3A umbrotum getur aukist við gjöf samhliða TRUQAP sem getur aukið eiturverkanir, háð meðferðarbili þeirra. Capivasertib jók AUC fyrir midazolam úr 15% í 77% og er því vægur CYP3A-hemill (sjá kafla 5.2). Hugsanlega þarf að aðlaga skammta fyrir lyf þar sem brotthvarf er aðallega með CYP3A umbrotum og sem eru með þröngt meðferðarbil (t.d. carbamazepin, cyclosporin, fentanyl, pimoqid, simvastatin, tacrolimus). Sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir þessi lyf fyrir leiðbeiningar um gjöf samhliða vægum CYP3A4-hemlum.

Hvarfefni CYP2D6 með þröngan lækningalegan stuðul

In vitro mat gaf til kynna að capivasertib geti hugsanlega hamlað virkni CYP2D6 ensíma. Gæta á varúðar við notkun capivasertibs þegar það er notað ásamt næmum hvarfefnum CYP2D6 ensíma sem eru með þröngan lækningalegan stuðul vegna þess að capivasertib getur aukið altæka útsetningu fyrir þessum hvarfefnum.

Hvarfefni CYP2B6 með þröngan lækningalegan stuðul

In vitro mat gaf til kynna að capivasertib geti hugsanlega hamlað virkni CYP2B6 ensíma. Gæta á varúðar við notkun capivasertibs þegar það er notað ásamt næmum hvarfefnum CYP2B6 ensíma sem eru með þröngan lækningalegan stuðul (t.d. bupropioni) vegna þess að capivasertib getur minnkað altæka útsetningu fyrir þessum hvarfefnum.

Hvarfefni UGT1A1 með þröngan lækningalegan stuðul

In vitro mat gaf til kynna að capivasertib geti hugsanlega hamlað virkni UGT1A1 ensíma. Gæta á varúðar við notkun capivasertibs þegar það er notað ásamt næmum hvarfefnum UGT1A1 ensíma sem eru með þröngan lækningalegan stuðul (t.d. irinotecani) vegna þess að capivasertib getur aukið altæka útsetningu fyrir þessum hvarfefnum.

Milliverkanir við flutningsprótein í lifur (BCRP, OATP1B1, OATP1B3)

Útsetning fyrir lyfjum sem eru næm fyrir hemlum BCRP, OATP1B1 og/eða OATP1B3, ef þau umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4, getur aukist við gjöf samhliða TRUQAP. Þetta getur aukið eiturverkanir. Það fer eftir meðferðarbili þeirra hvort nauðsynlegt er að breyta skömmtum lyfja sem eru næm fyrir hemlum BCRP, OATP1B1 og/eða OATP1B3 ef þau umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 (t.d. simvastatin). Sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir þessi lyf fyrir leiðbeiningar um gjöf samhliða CYP3A4, BCRP, OATP1B1 og OATP1B3 hemlum.

Milliverkanir við flutningsprótein í nýrum (MATE1, MATE2K, OCT2)

Útsetning fyrir lyfjum sem eru næm fyrir hemlum MATE1, MATE2K og/eða OCT2 getur aukist við gjöf samhliða TRUQAP. Þetta getur aukið eiturverkanir. Það fer eftir meðferðarbili þeirra hvort nauðsynlegt er að breyta skömmtum lyfja sem eru næm fyrir hemlum MATE1, MATE2K og OCT2 (t.d. dofetilid, procainamid). Sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir þessi lyf fyrir leiðbeiningar um gjöf samhliða hemlum MATE1, MATE2K og/eða OCT2. Tímabundin aukning kreatíníns í sermi getur komið fram við meðferð með TRUQAP vegna hömlunar á OCT2, MATE1 og MATE2K af völdum capivasertibs.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur sem geta orðið þungaðar/Getnaðarvörn hjá körlum og konum

Konum sem geta orðið þungaðar á að ráðleggja að koma í veg fyrir þungun meðan á meðferð með TRUQAP stendur. Áður en meðferð hefst hjá konum sem geta orðið þungaðar á neikvætt þungunarpróf að liggja fyrir. Íhuga á endurtekin próf alla meðferðina.

Sjúklingum á að ráðleggja að nota örugga getnaðarvörn meðan á notkun TRUQAP stendur og í minnst 4 vikur fyrir konur og 16 vikur fyrir karla eftir að meðferð er lokið.

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun TRUQAP hjá þunguðum konum. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Þess vegna er TRUQAP hvorki ætlað á meðgöngu né handa konum sem geta orðið þungaðar og nota ekki getnaðarvarnir.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort capivasertib eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk. Útsetning fyrir capivasertibi var staðfest hjá rottuungum á spena sem getur bent til útskilnaðar capivasertibs í mjólk.

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir barn á brjósti (sjá kafla 5.3). Hætta á brjóstagjöf meðan á meðferð með TRUQAP stendur.

Frjósemi

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um frjósemi. Í dýrarannsóknnum komu engin skaðleg áhrif fram á æxlunarfæri kvendýra en áhrif á frjósemi hjá kvenkyns rottum voru ekki rannsökuð. Capivasertibi hefur valdið eiturvefnum á eistu og getur skert frjósemi hjá körlum sem eru frjóir (sjá kafla 5.3).

Sjá kafla 4.6 í samantekt á eiginleikum fulvestrants.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

TRUQAP getur haft lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla vegna þess að tilkynnt hefur verið um þreytu, sundl og yfirlið meðan á meðferð með capivasertibi stendur (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Samantekt á öryggi TRUQAP er byggð á upplýsingum frá 355 sjúklingum sem fengu TRUQAP ásamt fulvestranti í 3. stigs (CAPitello-291) rannsókninni. Miðgildi tíma útsetningar fyrir capivasertibi í CAPitello-291 var 5,42 mánuðir, með útsetningu ≥ 12 mánuði hjá 27% sjúklinga.

Algengustu aukaverkanirnar voru niðurgangur (72,4%), útbrot (40,3%), ógleði (34,6%), þreyta (32,1%), uppköst (20,6%), munnbólga (17,2%), blóðsykurshækkun (17,2%), höfuðverkur (16,9%) og minnkuð matarlyst (16,6%).

Algengustu 3. eða 4. stigs aukaverkanirnar voru útbrot (12,4%), niðurgangur (9,3%), blóðsykurshækkun (2,3%), blóðkalíumlækkun (2,3%), blóðleysi (2,0%) og munnbólga (2,0%).

Alvarlegar aukaverkanir komu fram hjá 7,0% sjúklinga sem fengu TRUQAP ásamt fulvestranti. Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar sem greint var frá hjá sjúklingum sem fengu TRUQAP ásamt fulvestranti voru m.a. útbrot (2,3%), niðurgangur (1,7%) og uppköst (1,1%).

Greint var frá minnkun skammta vegna aukaverkana hjá 17,7% sjúklinga, Algengustu aukaverkanirnar sem urðu til þess að minnka þurfti skammta TRUQAP voru niðurgangur (7,9%) og útbrot (4,5%).

Hætta þurfti meðferð vegna aukaverkana hjá 9,9% sjúklinga, Algengustu aukaverkanirnar sem urðu til þess að hætta þurfti meðferð voru útbrot (4,5%), niðurgangur (2%) og uppköst (2%).

Tafla með aukaverkunum

Tafla 8 sýnir aukaverkanir samkvæmt sameinuðum gögnum sjúklinga sem fengu meðferð með TRUQAP ásamt fulvestranti í klínískum rannsóknum við ráðlagðan skammt.

Aukaverkanir eru flokkaðar samkvæmt MedDRA líffærakerfi. Algengustu kjörheiti innan hvers líffæraflokks eru talin upp fyrst og síðan eftir minnkandi alvarleika. Tíðni aukaverkana er skilgreind samkvæmt eftirfarandi: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 8 Aukaverkanir sem komu fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með TRUQAP

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkun	Hvaða stig sem er (%)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Þvagfærasýking ¹	Mjög algengar
Blóð og eitlar	Blóðleysi	Mjög algengar
Ónæmiskerfi	Ofnæmi ²	Algengar
Efnaskipti og næring	Blóðsykurshækkun ³	Mjög algengar
	Minnkuð matarlyst	Mjög algengar
	Blóðkalíumlækkun ⁴	Algengar
	Ketónblóðsýring vegna sykursýki ⁵	Sjaldgæfar
Taugakerfi	Höfuðverkur	Mjög algengar
	Bragðtruflun	Algengar
	Sundl	Algengar
	Yfirlið	Algengar
Nýru og þvagfæri	Bráður nýrnaskaði	Algengar
Meltingarfæri	Munnþurrkur	Algengar
	Kviðverkur	Algengar
	Niðurgangur ²	Mjög algengar
	Ógleði	Mjög algengar
	Uppköst	Mjög algengar
	Munnbólga ⁶	Mjög algengar
	Meltingartruflanir	Algengar
Húð og undirhúð	Útbrot ⁷	Mjög algengar
	Kláði	Mjög algengar
	Þurr húð	Algengar
	Regnbogaroði	Algengar
	Lyfjaútbrot	Sjaldgæfar
	Húðbólga	Sjaldgæfar
	Útbreidd flagningshúðbólga	Sjaldgæfar

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkun	Hvaða stig sem er (%)
	Eitrunarútbrot á húð	Sjaldgæfar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta ⁸	Mjög algengar
	Slímhúðarbólga	Algengar
	Sóthiti ⁹	Algengar
Rannsóknaniðurstöður	Aukið kreatínín í blóði	Algengar
	Þyngdartap	Algengar
	Aukið glýkósýlerað hemóglóbín	Algengar

¹ Þvagfærasýking felur í sér þvagfærasýkingu og blöðrubólgu.

² Felur í sér önnur skyld heiti.

³ Blóðsykurshækkun felur í sér aukinn glúkósa í blóði, sykursýki, blóðsykurshækkun, sykursýki af tegund 2.

⁴ Blóðkalíumlækkun felur í sér lækkun kalíums í blóði og blóðkalíumlækkun.

⁵ Ketónblóðsýring vegna sykursýki felur í sér ketónblóðsýringu.

⁶ Munnbólga felur í sér munnangur, munnsár og munnbólgu.

⁷ Útbrot fela í sér hörundsroða, útbrot, roðaútbrot, dröfnútbrot, dröfnuörðuútbrot, örðuútbrot og kláðaútbrot.

⁸ Þreyta felur í sér þróttleysi og þreytu.

⁹ Sóthiti felur í sér hækkaðan líkamshita og hita.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Blóðsykurshækkun

Blóðsykurshækkun af hvaða stigi sem er kom fram hjá 61 (17,2%) sjúklingum og af 3. eða 4. stigi hjá 8 (2,3%) sjúklingum sem fengu TRUQAP. Miðgildi tíma þar til blóðsykurshækkun kom fyrst fram var 15 dagar (á bilinu: 1 til 367). Í rannsókninni var nauðsynlegt að minnka skammta hjá 2 (0,60%) sjúklingum og 1 (0,30%) sjúklingur hætti meðferðinni vegna blóðsykurshækkunar. Hjá 61 sjúklingi með blóðsykurshækkun fengu 29 (47,5%) sjúklingar meðferð með blóðsykurslækkandi lyfi (þ.m.t fengu 16,4% insúlín). Sjá kafla 4.4.

Niðurgangur

Niðurgangur kom fram hjá 257 (72,4%) sjúklingum sem fengu TRUQAP. Niðurgangur af 3. og/eða 4. stigi kom fram hjá 33 (9,3%) sjúklingum. Miðgildi tíma þar til niðurgangur kom fyrst fram var 8 dagar (á bilinu 1 til 519). Nauðsynlegt var að minnka skammta hjá 28 (7,9%) sjúklingum og 7 (2,0%) sjúklingar hættu meðferð með TRUQAP vegna niðurgangs. Hjá sjúklingunum 257 sem fengu niðurgang var notkun stemmandi lyfs nauðsynleg hjá 59% (151/257) sjúklinga til að ráða bót á niðurganginum.

Útbrot

Greint var frá útbrotum (m.a. hörundsroða, útbrotum, roðaútbrotum, dröfnútbrotum, dröfnuörðuútbrotum, örðuútbrotum og kláðaútbrotum) hjá 143 (40,3%) sjúklingum. Miðgildi tíma þar til útbrot komu fyrst fram var 12 dagar (á bilinu 1-226). Hjá 44 (12,4%) sjúklingum sem fengu capivasertib komu 3. og/eða 4. stigs útbrot fram. Regnbogaróði kom fram hjá 6 (1,7%) sjúklingum og mest var hann 3. stigs hjá 3 (0,8%) sjúklingum. Útbreidd flagningshúðbólga kom fram hjá 2 (0,6%) sjúklingum, þau tilvik voru 3. stigs. Nauðsynlegt var að minnka skammta hjá 16 (4,5%) sjúklingum og 16 (4,5%) sjúklingar hættu notkun TRUQAP vegna útbrotu.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun

lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Sem stendur er engin sérstök meðferð við ofskömmtnun TRUQAP. Stærri skammtar af capivasertibi en ráðlagðir eru geta aukið hættu á aukaverkunum capivasertibs, m.a. niðurgangi. Læknar eiga að fylgja almennum stuðningsaðgerðum og einkennameðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, önnur æxlishefjandi lyf, ATC-flokkur: L01EX27.

Verkunarháttur

Capivasertib er öflugur, sértækur hemill á kínasavirkni allra þriggja ísóforma serín/threonín kínasa AKT (AKT1, AKT2 og AKT3). AKT er lykiltengipunktur í PI3K (phosphatidylinositol 3-kínasa) boðleið sem stjórnar fjölda frumferla, m.a. frumuafkomu, frumfjölgun, frumuhringrás, umbroti, genaumritun og frumflakki. Virkjun AKT í æxlum er vegna forstreymis virkjunar frá öðrum boðleiðum, stökkbreytingum AKT1, tapi á starfshæfni PTEN (Phosphatase og Tensin Homolog) og stökkbreytinga í hvetjandi undireiningu PI3K (PIK3CA).

Capivasertib dregur úr vexti frumulína frá æxlum og blóðsjúkdómum, meðal annars brjóstakrabbameinsfrumulínum með og án PIK3CA eða AKT1 stökkbreytinga, eða PTEN breytinga.

Meðferð með capivasertibi og fulvestranti sýndi fram á svörun gegn æxlum í röð PDX líkana fyrir estrógenviðtakjávætt (ER+) brjóstakrabbamein hjá mönnum sem eru dæmigerð fyrir mismunandi undirgerðir brjóstakrabbameins. Þetta eru m.a. líkön með og án greinanlegra stökkbreytinga eða breytinga á PIK3CA, PTEN eða AKT1.

Raflífeðlisfræði hjartans

Samkvæmt greiningu á gögnum um útsetningu/svörun hjá 180 sjúklingum með langt gengna illkynja æxlissjúkdóma sem fengu capivasertib skammta á bilinu 80 til 800 mg var áætluð QTcF lenging 3,87 ms við meðalgildi C_{max} við jafnvægi eftir 400 mg tvisvar á dag.

Verkun

CAPitello-291 var slembuð tvíblind samanburðarrannsókn með lyfleysu, þar sem 708 sjúklingar tóku þátt, gerð til þess að meta verkun og öryggi TRUQAP ásamt fulvestranti hjá fullorðnum konum fyrir eða eftir tíðahvörf, og fullorðnum körlum með ER-jávætt og HER2-neikvætt (skilgreint sem IHC 0 eða 1+, eða IHC 2+/ISH-) brjóstakrabbamein sem var staðbundið og langt gengið (óskurðtækt) eða með meinvörpum, þar sem 289 sjúklingar voru með æxli með eina eða fleiri PIK3CA/AKT1/PTEN breytingar, þegar krabbameinið hafði tekið sig upp aftur eða ágerst eftir meðferð með aromatasahemli eða meðan á henni stóð.

Sjúklingar voru útilokaðir ef þeir höfðu fengið meira en 2 meðferðir með verkun á innkirtla við staðbundnum, langt gengnum sjúkdómi (óskurðtækum) eða með meinvörpum, meira en 1 krabbameinslyfjameðferð við staðbundnum, langt gengnum sjúkdómi (óskurðtækum) eða með meinvörpum, meðferð með AKT, PI3K, mTOR hemlum, fulvestranti og/eða öðrum SERD (selective estrogen receptor degraders) lyfjum, klínískt marktæk afbrigðileg glúkósaumbrot (skilgreint sem sjúklingar með sykursýki af tegund 1 eða tegund 2 sem þarfnast meðferðar með insúlíni, og/eða HbA1c >8,0% (63,9 mmól/mól)), sögu um klínískt marktækan hjartasjúkdóm og sjúkdóm í innflum með einkennum eða aðra sjúkdómsbyrði sem gerði það að verkum að innkirtlameðferð hentaði ekki.

Sjúklingum var slembiraðað 1:1 og þeir fengu annaðhvort 400 mg af TRUQAP (N=355) eða lyfleysu (N=353) tvisvar á dag í 4 daga og síðan 3 daga meðferðarhlé í hverri viku í 28 daga meðferðalotu. Fulvestrant 500 mg var gefið á degi 1 og 15 í lotu 1 og síðan á degi 1 í 28 daga lotu. Konur sem ekki voru komnar í tíðhvörf eða voru að nálgast tíðahvörf fengu LHRH-örva. Slembiröðun var lagskipt eftir meinvörpum í lifur, fyrri meðferð með CDK4/6 hemlum og landsvæðum. Meðferð var veitt þar til sjúkdómurinn ágerðist, fram að dauðsfalli, afturköllun samþykkis eða vegna óásættanlegra eiturvekana. Æxlissýni var tekið fyrir slembiröðun til þess að ákvarða afturvirkst stöðu *PIK3CA/AKT1/PTEN* breytinga með miðlægri prófun.

Jafnvægi var á lýðfræðilegum þáttum og upphafseiginleikum hjá hópunum. Hjá sjúklingunum 708 var miðgildi aldurs 58 ár (á bilinu 26 til 90 og 30,7% voru eldri en 65 ára); konur (99%); hvítur kynþáttur (57,5%), asískir (26,7%), svartir (1,1%); ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) færnistig 0 (65,7%) og 1 (34,2%), 21,8% voru ekki komnar í tíðahvörf eða voru að nálgast tíðahvörf. Allir sjúklingarnir höfðu fengið meðferð sem verkar á innkirtla (100% meðferð með aromatasahemli og 44,1% fengu tamoxifen). Fyrri meðferð með CDK4/6-hemli var skráð hjá 70,1% sjúklinga. Krabbameinslyfjameðferð við staðbundnum, langt gengnum sjúkdómi (ósukurðækum) eða með meinvörpum var skráð hjá 18,2% sjúklinga. Lýðfræðilegir þættir hjá sjúklingum í undirhóp með *PIK3CA/AKT1/PTEN* breytingar voru yfirleitt dæmigerðir fyrir heildarþýði.

Tvíþættur aðalendapunktur var lifun án sjúkdómsversnunar (PFS) samkvæmt mati rannsakanda hjá heildarþýði og PFS hjá undirhópi með *PIK3CA/AKT1/PTEN* breytingar samkvæmt RECIST v1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours).

Við lokadagsetninguna 15. ágúst 2022 sýndi rannsóknin fram á tölfræðilega marktækar framfarir með tilliti til PFS hjá sjúklingum sem fengu TRUQAP ásamt fulvestranti samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu ásamt fulvestranti, bæði hjá heildarþýði og undirhópnum með *PIK3CA/AKT1/PTEN* breytingar (sjá töflu 9). Í könnunarrannsókn á PFS hjá þeim 313 (44%) sjúklingum þar sem æxli var ekki með *PIK3CA/AKT1/PTEN* breytingar var hættuhlutfall 0,79 (95% CI: 0,61; 1,02), bendir til að munurinn á heildarþýðinu hafi verið aðallega vegna niðurstaðna sem komu fram meðal þeirra sjúklinga sem voru með æxli sem hafði *PIK3CA/AKT1/PTEN* breytingu. Niðurstöður fyrir PFS samkvæmt mati rannsakanda voru studdar af mótsagnalausum niðurstöðum BICR (blindaðri óháðri miðlægri skoðun). Heildarsvörunartíðni (ORR) samkvæmt mati rannsakanda var 22,9% hjá sjúklingum sem fengu TRUQAP ásamt fulvestranti og 12,2% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu ásamt fulvestranti í heildarþýðinu en 28,8% og 9,7%, talið í sömu röð, hjá undirhópnum þar sem breytingarnar komu fram.

Fyrirframskilgreind milligreining á heildarlifun (við lokadagsetninguna 15. apríl 2024 höfðu 59% sjúklinga látist) sýndi hættuhlutfall 0,88 (95% CI: 0,65; 1,19) hjá undirhópi með *PIK3CA/AKT1/PTEN* breytingu.

Niðurstöður verkunar eru sýndar í töflu 9 og á mynd 1.

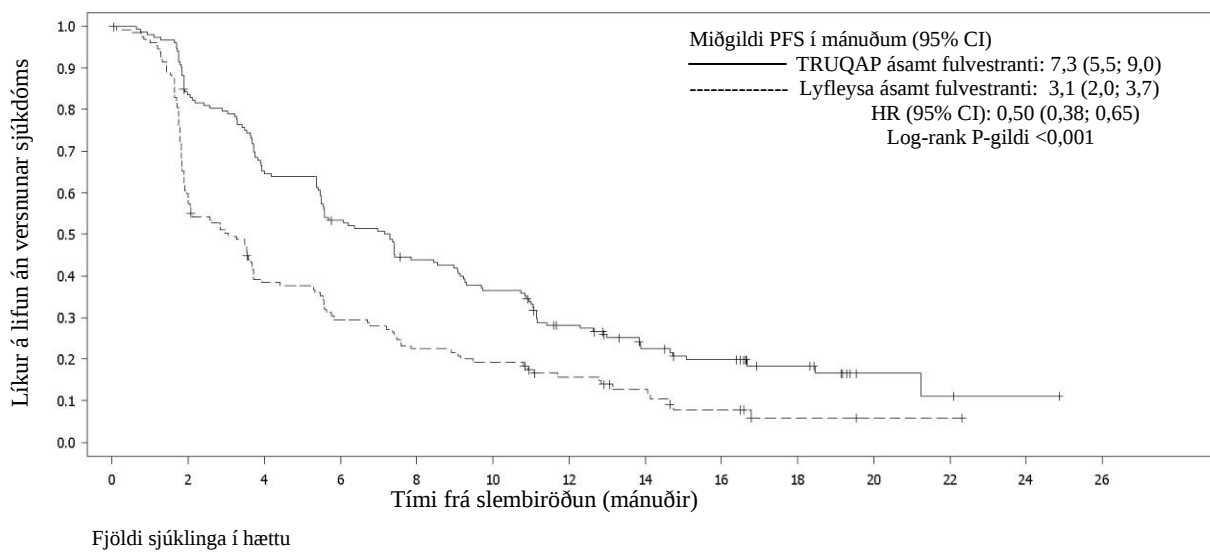
Tafla 9 Lifun án versnunar sjúkdóms (PFS) samkvæmt mati rannsakanda hjá undirhóp með *PIK3CA/AKT1/PTEN* breytingar

	Undirhópur með <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> breytingar N = 289	
	TRUQAP ásamt fulvestranti N = 155	Lyfleysa ásamt fulvestranti N = 134
Fjöldi PFS tilvika – n (%)	121 (78,1)	115 (85,8)
Miðgildi PFS mánuðir (95% CI)	7,3 (5,5; 9,0)	3,1 (2,0; 3,7)
Hættuhlutfall (95% CI) ^a	0,50 (0,38; 0,65)	
p-gildi ^b	<0,001	

^a Lagskipt Cox áhættulíkan. Hættuhlutfall < 1 er capivasertib + fulvestrant í hag. Hjá heildarþýði var log-rank próf og Cox líkan lagskipt eftir meinvörpum í lifur (já eða nei), fyrri notkun CDK4/6-hemla (já eða nei) og landsvæðum (svæði 1: Bandaríkin, Kanada, Vestur-Evrópa, Ástralía og Ísrael, svæði 2: Rómanska Ameríka, Austur-Evrópa og Rússland, eða svæði 3: Asía). Hjá breyttu þýði var log-rank próf og Cox líkan lagskipt eftir meinvörpum í lifur (já eða nei), fyrri notkun CDK4/6-hemla (já eða nei).

^b Lagskipt log-rank próf.

Mynd 1 – Kaplan-Meier graf fyrir lifun án versunar sjúkdóms – CAPItello-291 (mat rannsakanda, undirhópur með PIK3CA/AKT1/PTEN breytingar)



Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á TRUQAP hjá öllum undirhópum barna við brjóstakrabbameini (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahlvörf

Lyfjahlvörfum capivasertib hefur verið lýst hjá heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum með æxli. Altæk útsetning (AUC og C_{max}) jókst í réttu hlutfalli við skammta á bilinu 80 til 800 mg eftir stakan skammt hjá sjúklingum. Eftir endurtekna 80 til 600 mg skammta tvisvar á dag jókst AUC lítið eitt meira en í réttu hlutfalli við skammt. Eftir ósamfellda gjöf capivasertibs 400 mg tvisvar á dag í 4 daga og hlé í 3 daga er gert ráð fyrir að þéttni capivasertibs við jafnvægi með AUC 8.069 klst.ng/ml (37%) og C_{max} 1.371 ng/ml (30%) náist á 3. og 4. degi lyfjagjafar í hverri viku, frá viku 2. Á lyfjalausdögnum er plasmaþéttni lítil (u.þ.b. 0,5% til 15% af C_{max} við jafnvægi).

Frásog

Capivasertib frásogast hratt þar sem hámarksþéttni (C_{max}) hjá sjúklingum næst eftir u.þ.b. 1-2 klst. Meðalnýting er 29%.

Áhrif fæðu

Þegar capivasertib var gefið eftir fituríka, orkuríka (u.þ.b. 1.000 kkal) máltíð var hlutfallið eftir fæðuinntöku/fastandi ástand 1,32 fyrir AUC og 1,23 fyrir C_{max} samanborið við gjöf eftir næturföstu. Þegar capivasertib var gefið eftir fitu- og orkusnauða máltíð (u.þ.b. 400 kkal) var útsetning svipuð og eftir gjöf við fastandi ástand ásamt þar sem hlutfallið eftir fæðuinntöku/fastandi ástand var 1,14 fyrir AUC og 1,21 fyrir C_{max} . Gjöf með mat hafði ekki breytingar á útsetningu í för með sér sem skipta máli klínískt.

Dreifing

Meðaldreifingarrúmmál var 2,6 l/kg eftir gjöf í bláæð hjá heilbrigðum einstaklingum. Capivasertib er ekki bundið plasmapróteinum í miklum mæli (hlutfall óbundins er 22%), hlutfallið plasmi/blóð er 0,71.

Umbrot

Capivasertib umbrotar aðallega fyrir tilstilli CYP3A4- og UGT2B7-ensíma. Aðalumbrotsefnið í plasma hjá mönnum var eterglúkuroníð sem stendur fyrir 83% af öllu lyfjatengdu efni. Minni háttar oxandi umbrotsefni var 2% samkvæmt magngreiningu og capivasertib stóð fyrir 15% af heildar lyfjatengdu efni í blóðrás. Ekkert virkt umbrotsefni hefur greinst.

Brotthvarf

Virkur helmingunartími eftir endurtekna gjöf hjá sjúklingum var 8,3 klst. Meðalgildi heildarúthreinsunar var 38 l/klst. eftir staka gjöf í bláæð hjá heilbrigðum einstaklingum. Meðalgildi heildarúthreinsunar eftir inntöku var 60 l/klst. eftir staka gjöf til inntöku og minnkaði um 8% við endurtekna gjöf 400 mg tvisvar á dag.

Eftir staka 400 mg gjöf til inntöku var meðalheildarendurheimt geislavirks skammts 45% í þvagi og 50% í hægðum. Úthreinsun um nýru var 21% af heildarúthreinsun. Capivasertib hverfur aðallega brott með umbrotum.

Sérstakir hópar

Áhrif kynþáttar, aldurs, kyns og þyngdar

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum kom fram að AUC og C_{max} sýndi að kynþáttur (m.a. hvítir og japanskir sjúklingar), kyn eða aldur hafði engin marktæk áhrif á útsetningu fyrir capivasertibi. Tölfræðilega marktæk tengsl voru á milli úthreinsunar capivasertibs eftir inntöku og líkamsþyngdar. Samanborið við 66 kg sjúkling er gert ráð fyrir að AUC sé 12% hærra hjá 47 kg sjúklingi. Ekki er grundvöllur til að breyta skammti eftir líkamsþyngd þar sem áætluð áhrif á útsetningu fyrir capivasertibi eru lítil.

Skert nýrnastarfsemi

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum var AUC og C_{max} 1% hærra hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 60 til 89 ml/mín.) samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. AUC og C_{max} var 16% hærra hjá sjúklingum með meðalskerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 30 til 59 ml/mín.) samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Engar upplýsingar liggja fyrir um verulega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.).

Skert lifrastarfsemi

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum var AUC og C_{max} 5% hærra hjá sjúklingum með vægt skerta lifrastarfsemi (bilirubín $\leq$ ULN og ASAT > ULN, eða bilirubín > 1 ULN til $\leq$ 1,5 ULN) samanborið við sjúklinga með eðlilega lifrastarfsemi (bilirubín $\leq$ ULN og ASAT $\leq$ ULN). AUC var 17% og C_{max} var 13% hærra hjá sjúklingum með meðalskerta lifrastarfsemi (bilirubín > 1,5 ULN til $\leq$ 3 ULN) samanborið við sjúklinga með eðlilega lifrastarfsemi. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir hjá sjúklingum með meðalskerta lifrastarfsemi og engar upplýsingar liggja fyrir um verulega skerta lifrastarfsemi.

Lyfjamilliverkanir

Samhliðagjöf staks 400 mg skammts af capivasertibi eftir endurtekna skammta af sýrulækkandi lyfinu rabeprazol 20 mg tvisvar á dag í 3 daga hjá heilbrigðum einstaklingum hafði ekki breytingar á útsetningu fyrir capivasertibi í för með sér sem skipta máli klínískt.

In vitro rannsóknir hafa sýnt að capivasertib umbrotar aðallega fyrir tilstilli CYP3A4- og UGT2B7-ensíma. Niðurstöður klínískra rannsókna á lyfjamilliverkunum þar sem rannsakaðar voru hugsanlegar lyfjamilliverkanir út frá CYP3A4 milliverkunum (itraconazol og enzalutamid) koma fram í kafla 4.5 hér á undan. Ekki hafa verið gerðar klínískar rannsóknir á lyfjamilliverkunum sem rannsaka hugsanlegar lyfjamilliverkanir byggðar á UGT2B7 milliverkunum.

Capivasertib hamlaði CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 og UGT1A1 og hvatti CYP1A2, CYP2B6 og CYP3A4 umbrotsensím í *in vitro* rannsóknum. Það hamlaði einnig BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT3, OCT2, MATE1 og MATE2K lyfjaflutningsprótein *in vitro*. Niðurstöður klínískrar rannsóknar á lyfjamilliverkunum þar sem rannsakaðar voru hugsanlegar lyfjamilliverkanir byggðar á CYP3A4 milliverkunum (midazolam) koma fram í kafla 4.5 hér á undan. Ekki hafa verið gerðar klínískar rannsóknir á lyfjamilliverkunum þar sem rannsakaðar eru hugsanlegar lyfjamilliverkanir byggðar á CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6, UGT1A1, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT3, OCT2, MATE1 og MATE2K milliverkunum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar eiturverkanir/eiturverkanir eftir endurtekna skammta

Aðalmarklíffæri eða líffærakerfi fyrir eiturverkanir voru insúlínboð (aukið gildi glúkósa og insúlíns hjá rottum og hundum), æxlunarfæri hjá karldýrum (hrörnun pípla hjá rottum og hundum) og nýrnakerfi hjá rottum (ofsamiga, minnkaðar þekjufrumur í píplum, minnkuð stærð og þyngd nýrna). Eiturverkanir sem komu fram eftir einn mánuð af lyfjagjöf gengu að mestu leyti til baka einum mánuði eftir að lyfjagjöf var hætt. Verkanir kom fram við plasmabéttni sem var minni eða svipuð og hjá mönnum (u.þ.b. 0,14 til 2 föld) við ráðlagðan 400 mg skammt tvisvar á dag (samkvæmt heildar AUC).

Hrörnun á augasteini sást hjá karlkyns rottum í 2 ára rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum við útsetningu sem var lægri en hjá mönnum (0,1 föld) við ráðlagða skammtinn 400 mg tvisvar á sólarhring (byggt á heildarflatarmáli undir ferli (AUC)) og gæti það tengst hækkuðum blóðsykurgildum.

Áhrif á hjarta og æðar (lenging QTc bils, aukinn samdráttur í hjarta og lækkaður blóðþrýstingur) sáust hjá hundum við plasmabéttni sem var u.þ.b. 1,4 til 2,7 föld miðað við klíniska útsetningu sem búist er við hjá mönnum við ráðlagðan 400 mg skammt tvisvar á dag (samkvæmt C_{max} fyrir óbundið lyf).

Stökkbreytandi og krabbameinsvaldandi áhrif

Capivasertib sýndi hvorki fram á stökkbreytandi áhrif né eiturverkanir á erfðafni *in vitro*. Gjöf capivasertibs með inntöku hjá rottum kallaði fram smákjarna í beinmerg með litningabrenglandi verkunarhætti.

Í 2 ára rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum sást aukin tíðni og/eða alvarlegri ofstækkun/ofvöxtur í briseyjum (karldýra og kvendýra) og merki um æxlismyndun í eistum karldýra. Niðurstöðurnar sáust við útsetningu sem var lægri en hjá mönnum (0,2 til 0,5 föld) við ráðlagða skammtinn 400 mg tvisvar sinnum á sólarhring (byggt á heildarflatarmáli undir ferli (AUC)).

Eiturverkanir á æxlun

Eiturverkanir á þroska fósturvísis/fósturþroska

Í rannsókn á fósturvísisum/fóstrum hjá rottum olli capivasertib auknu fanglosi eftir hreiðrun, auknum snemmkomnum fóstursvísisdauða ásamt fækkun þungana og minni fósturþunga og minniháttar frávikum á innyflum fósturs. Þessi áhrif sáust við skammta sem voru 150 mg/kg/dag, sem ollu eiturverkunum á móður, og plasmabéttni var u.þ.b. 0,8 föld útsetning hjá mönnum við ráðlagðan 400 mg skammt tvisvar á dag (samkvæmt heildar AUC). Þegar capivasertib var gefið ungafullum rottum í skammtinum 150 mg/kg/dag allt meðgönguútmabilið og þangað til snemma á mjólkurgjafartímabili fækkaði afkvæmum og þyngd afkvæma minnkaði.

Útsetning fyrir capivasertíbi var staðfest hjá afkvæmum á spena sem getur bent til þess að hugsanlega skiljist capivasertíbi út í brjóstamjólk.

Frjósemi

Capivasertíbi hefur valdið eiturvefnum á eistu og getur skert frjósemi hjá körlum sem eru frjóir. Áhrif á frjósemi hjá kvendýrum hafa ekki verið rannsökuð hjá dýrum. Í rannsóknum á eiturvefnum við endurtekna skammta hjá kvendýrum var greint frá einhverjum breytingum á þyngd legs hjá rottum sem var rakið til breytinga á tímgunarhring. Vefjameinafræðileg skoðun var gerð í rannsóknum hjá rottum og hundum og sýndi engin meðferðartengd áhrif á æxlunarfæri kvendýra sem gætu bent til skaðlegra áhrifa á frjósemi kvendýra.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi (E460i)
Kalsíumvetnisfosfat
Kroskaramellósi natríum (E468)
Magnesíumsterat (E470b)

Filmuhúð

Hýprómellósi
Títandíoxíð (E171)
Makrógól 3350
Pólýdextrósi
Copovidon
Þríglýseríð, meðallengd
Svart járnnoxíð (E172)
Rautt járnnoxíð (E172)
Gult járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

4 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Ál/álþynna með 16 filmuhúðuðum töflum. Pakkning með 64 töflum (4 þynnur).

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 17. júní 2024

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Svîþjóð

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA****1. HEITI LYFS**

TRUQAP 160 mg filmhúðaðar töflur
capivasertib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 160 mg af capivasertibi

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmhúðuð tafla

64 filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

Skráið upphafsdag hér:

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/24/1820/001 160 mg töflur

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

truqap 160 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA****1. HEITI LYFS**

TRUQAP 200 mg filmuhúðaðar töflur
capivasertib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 200 mg af capivasertibi

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðuð tafla

64 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

Skráið upphafsdag hér:

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/24/1820/002 200 mg töflur

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

truqap 200 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM**ÞYNNNA****1. HEITI LYFS**

TRUQAP 160 mg töflur
capivasertib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

Dagur 1
Dagur 2
Dagur 3
Dagur 4

Tákn fyrir sól/mána

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM**ÞYNNNA****1. HEITI LYFS**

TRUQAP 200 mg töflur
capivasertib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

Dagur 1
Dagur 2
Dagur 3
Dagur 4

Tákn fyrir sól/mána

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

TRUQAP 160 mg filmuhúðaðar töflur
TRUQAP 200 mg filmuhúðaðar töflur
capivasertib

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um TRUQAP og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota TRUQAP
3. Hvernig nota á TRUQAP
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á TRUQAP
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um TRUQAP og við hverju það er notað

Upplýsingar um TRUQAP

TRUQAP er lyf við krabbameini. Það inniheldur virka efnið capivasertib. Capivasertib er í flokki lyfja sem kallast AKT-hemlar.

Notkun TRUQAP

TRUQAP er notað ásamt fulvestranti (annað krabbameinslyf) til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með estrógenviðtaka (ER)-jákvætt, HER2-neikvætt brjóstakrabbamein sem er langt gengið eða hefur dreift sér um líkamann, með eitt eða fleiri afbrigðileg „*PIK3CA*“, „*AKT1*“ eða „*PTEN*“ gen, og krabbameinið svarar ekki öðrum lyfjum sem hindra virkni hormóna (hormónameðferð). Konur sem eru ekki komnar á breytingaskeið fá einnig meðferð með lyfi sem kallast LHRH (leysipáttur gulbúskveikju) örvi. Hjá körlum ákveður læknirinn hvort nota eigi LHRH-örva.

Læknirinn mun kanna með prófi hvort krabbameinið hafi a.m.k. eitt afbrigðilegt „*PIK3CA*“, „*AKT1*“ eða „*PTEN*“ gen til að vera viss um að TRUQAP virki fyrir þig.

Verkun TRUQAP

TRUQAP blokkar áhrif próteina sem kallast AKT-kínasar. Þessi prótein hjálpa krabbameinsfrumunum að vaxa og fjölga sér. Með því að blokkera verkun þeirra getur TRUQAP dregið úr vexti krabbameinsfrumanna.

Ef þú ert með spurningar um verkun TRUQAP eða hvers vegna þú hefur fengið lyfið skaltu leita til læknisins.

Með hvaða öðru lyfi TRUQAP er gefið

Þegar þú tekur lyfið færð þú einnig annað lyf sem kallast fulvestrant.

2. Áður en byrjað er að nota TRUQAP

Ekki má nota TRUQAP ef:

Um er að ræða ofnæmi fyrir capivasertibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Áður en þú tekur TRUQAP skaltu láta heilbrigðisstarfsmanninn vita ef:

- Þú ert með eða hefur verið með sykursýki eða hátt blóðsykursgildi (blóðsykurshækkun) eða merki um hátt blóðsykursgildi þ.m.t. mikinn þorsta, munnþurrk, meiri þvaglátsþörf og meira þvagmagn en venjulega, aukna matarlyst ásamt þyngdartapi.
- Þú ert einhverjar sýkingar.
- Þú ert með niðurgang eða lausar hægðir.
- Þú ert með útbrot eða önnur húðvandamál.
- Þú ert með nýrnvandamál eða hátt gildi kreatíníns eða þvagsýru í blóði (kemur fram í blóðprufu).
- Þú ert með lifrарvandamál.

Leitið ráða hjá læknum til að fá fylgiseðil fyrir fulvestrant þar sem í honum eru mikilvægar upplýsingar um lyfið.

Meðan á meðferð með TRUQAP stendur skaltu ræða tafarlaust við læknum ef þú færð eftirfarandi aukaverkanir. Læknirinn getur þurft að meðhöndla þessi einkenni, gera tímabundið hlé á meðferðinni, minnka skammtinn eða hætta meðferð með TRUQAP fyrir fullt og allt:

Hátt blóðsykursgildi (blóðsykurshækkun)

- Læknirinn mælir blóðsykurinn áður en meðferð með TRUQAP hefst en einnig reglulega meðan á meðferð með TRUQAP stendur og oftast fyrstu átta vikur meðferðarinnar. Blóðsykursgildi á að mæla dag 3 eða 4 í skammtavíkunni, áður en þú færð TRUQAP. Læknirinn grípur til nauðsynlegra aðgerða í samræmi við niðurstöðurnar, t.d. ávísar lyfi til að lækka blóðsykursgildi og leitar ráða hjá sérfræðingi í sykursýki. Það þarf að fylgjast oftast með blóðsykursgildi og lyfjagjöf ef þú ert með sykursýki.
- Læknirinn segir þér nákvæmlega hvenær á að taka blóðpróf og hvar. Meðferð með TRUQAP má aðeins hefja ef prófin sýna að sykursgildi í blóði eru eins og þau eiga að vera. Þetta er vegna þess að TRUQAP getur aukið sykurlaust í blóði (blóðsykurshækkun) sem getur verið alvarlegt og valdið fylgikvillum með banvænum afleiðingum.
- Merki um háan blóðsykur fela í sér að finna fyrir miklum þorsta, munnþurrki, þörf á að losa þvag oftast en venjulega, auknu þvagmagni miðað við venjulega, aukinni matarlyst ásamt þyngdartapi. Viðbótateinkenni eins og ógleði, uppköst, kviðverkur, öndunarerfiðleikar, ávaxtakeimur af andardrætti, rugl, óvanaleg þreyta eða syfja geta bent til bráðs fylgikvilla hækkaðs blóðsykurs.

Einhverjar vísbendingar um niðurgang

- Læknirinn eða lyfjafræðingur ráðleggja þér að drekka meiri vökva eða taka lyf við niðurgangi.
- Merki um niðurgang eru lausar eða vatnskenndar hægðir.

Útbrot og önnur lyfjaviðbrögð í húð

- Merki um útbrot og önnur lyfjaviðbrögð í húð fela í sér útbrot, roða í húð, blöðrun á vörum, augum eða munni, húðflögnun, húðþurrk, húðbólgu með útbrotum, flögnun og/eða hrúðurmyndun á yfirborði húðar.

Börn og unglingar

TRUQAP er ekki ætlað til notkunar hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Öryggi og verkun TRUQAP hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshóp.

Notkun annarra lyfja samhliða TRUQAP

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, einnig lyf sem fengin eru án lyfseðils. Sum lyf við sýkingum geta aukið hættu á aukaverkunum TRUQAP og læknirinn gæti þurft að minnka skammtinn af TRUQAP. Sjá dæmi hér á eftir:

- Ákveðin sýklalyf (t.d. clarithromycin, telithromycin).
- Ákveðin sveppalyf (t.d. ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol).
- Ákveðin veirulyf (t.d. boceprevir, nelfinavir, ritonavir, telaprevir).

Sum lyf geta dregið úr áhrifum TRUQAP, t.d. carbamazepin, phenytoin, jóhannesarjurt (jurtalyf) og rifampicin.

TRUQAP getur einnig aukið hættuna á aukaverkunum eða breytt verkuninni þegar það er notað samhliða ákveðnum lyfjum eins og bupropioni, carbamazepini, cyclosporini, fentanyl, irinotecani, simvastatini. Læknirinn gæti ákveðið að aðlaga skammt þessara lyfja.

Lyfin sem talin eru upp eru ekki endilega þau einu sem geta milliverkað við TRUQAP. Leitaðu til læknisins eða lyfjafræðings ef ekki er ljóst hvort þú notir eitthvert lyfjanna sem talin eru upp hér á undan.

Meðganga og frjósemi

Þú átt ekki að taka TRUQAP ef þú ert þunguð eða ef þungun er fyrirhuguð. TRUQAP getur skaðað fóstur.

Ef þú ert kona sem getur orðið þunguð biður læknirinn þig að sýna fram á neikvætt þungunarpróf áður en meðferð hefst og ráðleggur þér að taka þungunarpróf meðan á meðferðinni stendur.

Getnaðarvörn handa körlum og konum

Ef þú ert kona áttu að forðast að verða barnshafandi meðan á töku TRUQAP stendur. Þú skalt ræða getnaðarvarnir við lækninn ef einhverjar líkur eru á að þú verðir þunguð. Ef þú getur orðið þunguð skaltu nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með TRUQAP stendur og í 4 vikur eftir síðasta skammt. Ef þú verður þunguð meðan á meðferð stendur skaltu strax láta lækninn vita. Læknirinn getur ráðlagt þér um hentuga getnaðarvörn.

Karlar eiga að nota smökk ef höfð eru kynmök við konu sem er þunguð eða getur orðið þunguð meðan á töku TRUQAP stendur og í 16 vikur eftir síðasta skammt. Konan verður einnig að nota hentuga getnaðarvörn. Þú verður að láta lækninn vita ef konan verður þunguð.

Brjóstagjöf

Áður en taka TRUQAP hefst skaltu láta lækninn vita ef þú ert með barn á brjósti. Til að gæta öryggis barnsins á ekki að hafa barn á brjósti meðan á meðferð með TRUQAP stendur.

Akstur og notkun véla

TRUQAP getur haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ef þú finnur fyrir þreytu meðan á töku TRUQAP stendur skaltu gæta varúðar við akstur og notkun tækja eða véla.

TRUQAP inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á TRUQAP

Notið lyfið alltaf eins og lækinnirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

- Ráðlagður upphafsskammtur er 400 mg (tvær 200 mg töflur) sem á að taka tvisvar á dag (alls 4 töflur á dag) í fjóra daga og síðan hlé í þrjá daga. Sjá töflu 1.
- Töflurnar á að gleypa heilar með vatni með 12 klst. millibili (2 töflur að morgni og 2 töflur að kvöldi) á u.þ.b. sama tíma þá daga sem á að taka skammtana.
- Töflurnar má ekki tyggja, mylja eða skipta. Ekki á að gleypa töflu sem er brotin, með sprungum eða skemmd á einhvern hátt þar sem ekki er víst að fullur skammtur fáiist.
- Töflurnar má taka með mat eða án.

Tafla 1 Skammtaáætlun fyrir TRUQAP

Dagur	1	2	3	4	5*	6*	7*
Morgunn	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg			
Kvöld	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg			

* Skammtahlé á dögum 5, 6 og 7.

Skráðu upphafsdag lyfjagjafar á öskjuna.

Meðan á töku TRUQAP stendur færðu einnig annað lyf sem kallast fulvestrant. Læknirinn ákveður skammt og skammtaáætlun fulvestrants.

Ef þú kastar upp áttu ekki að taka annan skammt. Taktu næsta skammt af TRUQAP á venjulegum tíma.

Forðastu neyslu greipaldins og greipaldinsafa meðan á töku TRUQAP stendur þar sem það getur aukið aukaverkanir TRUQAP.

Það fer eftir því hvernig líkaminn svarar meðferð með TRUQAP hvort læknirinn breyti skammti TRUQAP. Mjög mikilvægt er að fylgja fyrirmælum læknisins. Ef þú færð ákveðnar aukaverkanir getur verið að læknirinn minnki skammtinn, gera tímabundið hlé á meðferðinni eða hætti henni alveg.

Fjöldi taflna sem á að taka fer eftir ávísuðum skammti:

- 400 mg skammtur: tvær 200 mg töflur tvisvar á dag
- 320 mg skammtur: tvær 160 mg töflur tvisvar á dag
- 200 mg skammtur: ein 200 mg tafla tvisvar á dag

Hversu lengi á að taka TRUQAP

Taktu TRUQAP eins lengi og læknirinn segir þér.

Þetta er langtímameðferð sem getur hugsanlega staðið yfir í mánuði eða ár. Læknirinn fylgist reglulega með ástandi þínu til að athuga hvort meðferðin hafi tilætluð áhrif. Ef þú ert með spurningar um það hversu lengi þú átt að taka TRUQAP skaltu ræða við lækinn eða lyfjafræðing.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú tekur of margar töflur eða ef einhver annar tekur lyfið leitaðu þá tafarlaust ráða hjá lækni eða sjúkrahúsi. Sýndu TRUQAP pakkninguna og fylgiseðilinn. Læknismeðferð getur verið nauðsynleg.

Ef gleymist að taka TRUQAP

Ef þú gleymir skammti getur þú tekið hann ef innan við 4 klst. eru frá því þú áttir að taka hann.

Ef meira en 4 klst. eru liðnar frá því þú áttir að taka skammtinn skaltu sleppa þeim skammti. Taktu næsta skammt á venjulegum tíma. Sjá skammtaáætlun í töflu 1. Ekki á að taka tvo skammta til að bæta upp fyrir skammtinn sem gleymdist.

Ef hætt er að nota TRUQAP

Ekki hætta að taka TRUQAP nema samkvæmt fyrirmælum læknisins. Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Þú skalt leita tafarlaust til læknisins ef þú finnur fyrir einhverjum eftirfarandi aukaverkunum meðan á meðferð með TRUQAP stendur. Læknirinn getur þurft að meðhöndla þessi einkenni, gera tímabundið hlé á meðferðinni, minnka skammtinn eða hætta meðferð með TRUQAP fyrir fullt og allt.

Hátt gildi blóðsykurs (blóðsykurshækkun)

- Mikill þorsti og munnþurrkur
- Þvaglátsþörf oftast en venjulega
- Meira þvagmagn en venjulega
- Aukin matarlyst ásamt þyngdartapi

Læknirinn eða lyfjafræðingur fylgjast með blóðsykri áður en meðferð hefst og meðan meðferð með TRUQAP stendur. Fylgst verður oftast með blóðsykursgildi ef þú ert með sykursýki.

Niðurgangur

- Lausar og vatnskenndar hægðir

Læknirinn eða lyfjafræðingur ráðleggja þér að drekka meiri vökva eða taka lyf við niðurgangi.

Útbrot og önnur viðbrögð í húð

- Útbrot
- Roði í húð
- Blöðrur á vörum, augum eða munni
- Húðflögnun
- Þurr húð
- Húðbólga með útbrotum
- Flögnun og/eða hrúðurmyndun á yfirborði húðar

Láttu lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita ef þú færð einhverjar eftirfarandi aukaverkanir:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Sýking í þeim svæðum líkamans þar sem er þvagsöfnun eða þvaglosun (þvagfærasýking)
- Lágt gildi hemóglóbíns í blóði
- Lystarleysi
- Ógleði
- Uppköst
- Munnsár eða sár með tannholdsbólgu (munnbólga)
- Kláði
- Þreyta
- Höfuðverkur

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Skrítið bragð í munni (bragðtruflun)

- Magaóþægindi, meltingartruflanir
- Útbrot í húð
- Verkur, roði og bólga í slímhúð víða í líkamanum, t.d. í slímhúð í kynfærum (slímhúðarbólga)
- Hátt gildi kreatíníns í blóði sem kemur fram í blóðprufu, getur verið merki um nýrnakvilla
- Hátt gildi glýkósýleraðs hemóglóbíns í blóði (gefur til kynna blóðsykursgildi seinustu 8 til 12 vikurnar)
- Lækkað gildi kalíums í blóði
- Sundl
- Yfirlið (yfirlíðstilfinning)
- Kviðverkur
- Sótthiti
- Nýrnakvillar þ.m.t. skyndilegt tap á nýrnastarfsemi (bráður nýrnaskaði)
- Þyngdartap

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Ofnæmi
- Eitrunarútbrot á húð (ofnæmisútbrot)
- Ketónblóðsýring vegna sykursýki (alvarlegur fylgikvilli hækkaðs blóðsykurs)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á TRUQAP

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki skal nota lyfið ef pakkningin er skemmd eða ef tafla er brotin, með sprungum eða skemmd á annan hátt.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

TRUQAP inniheldur

Virka innihaldsefni TRUQAP er capivasertib.

- Hver 160 mg TRUQAP filmuhúðuð tafla inniheldur 160 mg af capivasertibi.
- Hver 200 mg TRUQAP filmuhúðuð tafla inniheldur 200 mg af capivasertibi.

Önnur innihaldsefni eru:

- Töflukjarni: örkristallaður sellulósi (E460i), kalsíumvetnisfosfat, kroskaramellósi natríum (E468) og magnesíumsterat (E470b) (sjá kafla 2 „TRUQAP inniheldur natríum“).
- Filmuhúð: hýprómellósi, títandíoxíð (E171), makrógól 3350, pólýdextrósi, copovidon, meðallöng þríglýseríð, svart járnnoxíð (E172), rautt járnnoxíð (E172), gult járnnoxíð (E172).

Lýsing á útliti TRUQAP og pakkningastærðir

TRUQAP 160 mg filmuhúðaðar töflur

Kringlóttar, tvíkúptar drapplitaðar filmuhúðaðar töflur með „CAV“ fyrir ofan „160“ greipt í aðra hliðina og sléttar á hinni. Þvermál u.þ.b. 10 mm.

TRUQAP 200 mg filmuhúðaðar töflur

Hylkislaga, tvíkúptar drapplitaðar filmuhúðaðar töflur með „CAV 200“ greipt í aðra hliðina og sléttar á hinni. Stærð u.þ.b.: 14,5 mm (lengd), 7,25 mm (breidd).

TRUQAP er í álþynnum (með táknið sól fyrir morgun/tungl fyrir kvöld) með 16 filmuhúðuðum töflum. Hver pakkning inniheldur 64 töflur (4 þynnur).

Markaðsleyfishafi

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

Framleiðandi

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Svíþjóð

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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 Latvija

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>