

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

TRUQAP 160 mg apvalkotās tabletes

TRUQAP 200 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

TRUQAP 160 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 160 mg kapivasertiba (*capivasertibum*).

TRUQAP 200 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 200 mg kapivasertiba (*capivasertibum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete)

TRUQAP 160 mg apvalkotās tabletes

Apaļas, abpusēji izliektas, bēšas apvalkotas tabletes ar iespaidumu “CAV” virs “160” vienā pusē un gludas no otras puses. Aptuvenais diametrs: 10 mm.

TRUQAP 200 mg apvalkotās tabletes

Kapsulas formas, abpusēji izliektas, bēšas apvalkotas tabletes ar iespaidumu “CAV 200” vienā pusē un gludas no otras puses. Aptuvenais izmērs: 14,5 mm (garums), 7,25 mm (platums).

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

TRUQAP kombinācijā ar fulvestrantu ir paredzēts tādu pieaugušo pacientu ārstēšanai, kuriem ir estrogēna receptoru (ER) pozitīvs, HER2 negatīvs lokāli progresējošs vai metastātisks krūts vēzis ar vienu vai vairākām PIK3CA/AKT1/PTEN izmaiņām pēc recidīva vai progresēšanas endokrīnas terapijas laikā vai pēc tās (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Sievietēm premenopauzālā un perimenopauzālā vecumā TRUQAP un fulvestrants jākombinē ar luteinizējošā hormona atbrīvotājhormona (*luteinising hormone-releasing hormone; LHRH*) agonistu.

Vīriešiem jāapsver LHRH agonista lietošana saskaņā ar spēkā esošajiem klīniskās prakses standartiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar TRUQAP jāuzsāk un jāuzrauga ārstam, kuram ir pieredze pretvēža līdzekļu lietošanā. Pacienti ar ER pozitīvu, HER2 negatīvu progresējošu krūts vēzi ir jāizvēlas ārstēšanai ar TRUQAP, pamatojoties uz vienu vai vairākām PIK3CA/AKT1/PTEN izmaiņām, kas novērtētas ar tam paredzētu CE marķētu IVD testu. Ja CE marķēts IVD tests nav pieejams, jāizmanto alternatīvs validēts tests.

Devas

TRUQAP ieteicamā deva ir 400 mg (divas 200 mg tabletes) divas reizes dienā ar aptuveni 12 stundu starplaiku (kopējā dienas deva ir 800 mg) 4 dienas, kam seko 3 dienas bez zāļu lietošanas. Skatīt 1. tabulu.

1. tabula. TRUQAP dozēšanas shēma katrai nedēļai

Diena	1	2	3	4	5*	6*	7*
Rīts	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg			
Vakars	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg			

* Zāles nelieto 5., 6. un 7. dienā.

TRUQAP jālieto vienlaicīgi ar fulvestrantu. Fulvestranta ieteicamā deva ir 500 mg 1., 15. un 29. dienā un turpmāk vienu reizi mēnesī. Sīkāku informāciju skatīt fulvestranta zāļu aprakstā (ZA).

Izlaista deva

Ja TRUQAP deva ir izlaista, to var lietot 4 stundu laikā pēc ierastā lietošanas laika. Ja ir pagājušas vairāk nekā 4 stundas, deva ir jāizlaiž. TRUQAP nākamā deva ir jālieto ierastajā laikā. Starp devām ir jābūt vismaz 8 stundas ilgam starplaikam.

Vemšana

Ja pacientam ir vemšana, papildu devu nedrīkst lietot. TRUQAP nākamā deva ir jālieto ierastajā laikā.

Terapijas ilgums

Ārstēšana ar kapivasertibu ir jāturpina līdz slimības progresēšanai vai līdz rodas nepieņemama toksicitāte.

Devas pielāgošana

Ārstēšanu ar TRUQAP drīkst pārtraukt, lai novērstu nevēlamās blakusparādības, un var apsvērt devas samazināšanu. TRUQAP deva jāsamazina, kā aprakstīts 2. tabulā. Kapivasertiba devu var samazināt līdz divām reizēm. Norādījumi par devas korekciju konkrētu nevēlamo blakusparādību gadījumā ir sniegti 3.-5. tabulā.

2. tabula. Norādījumi par TRUQAP devas samazināšanu nevēlamu blakusparādību gadījumā

TRUQAP	Deva un shēma	Tablešu skaits un stiprums
Sākusdeva	400 mg divas reizes dienā 4 dienas, kam seko 3 dienas bez zāļu lietošanas	Divas 200 mg tabletes divas reizes dienā
Pirmā devas samazināšana	320 mg divas reizes dienā 4 dienas, kam seko 3 dienas bez zāļu lietošanas	Divas 160 mg tabletes divas reizes dienā
Otrā devas samazināšana	200 mg divas reizes dienā 4 dienas, kam seko 3 dienas bez zāļu lietošanas	Viena 200 mg tablete divas reizes dienā

3. tabula. Ieteicamā TRUQAP devas korekcija hiperglikēmijas gadījumā^a

CTCAE pakāpe ^b un tukšas dūšas glikēmija (TDG) ^c pirms TRUQAP devas lietošanas	Ieteikumi ^d
1. pakāpe > NAR-160 mg/dl jeb > NAR-8,9 mmol/l vai HbA1C > 7 %	TRUQAP deva nav jāpielāgo. Apsvērt perorālās pret diabēta terapijas uzsākšanu vai pastiprināšanu ^e
2. pakāpe > 160-250 mg/dl jeb > 8,9-13,9 mmol/l	Uzsākt vai pastiprināt perorālo pret diabēta terapiju, nemainot TRUQAP devu. Ja 28 dienu laikā tiek panākta uzlabošanās līdz ≤ 160 mg/dl (jeb ≤ 8,9 mmol/l), atsākt TRUQAP lietošanu tādā pašā devas līmenī un turpināt uzsāktu vai pastiprinātu pret diabēta terapiju. Ja uzlabošanās līdz ≤ 160 mg/dl (jeb ≤ 8,9 mmol/l) tiek panākta pēc 28 dienām, atsākt lietošanu par vienu līmeni zemākā devā un turpināt uzsāktu vai pastiprinātu pret diabēta terapiju
3. pakāpe > 250-500 mg/dl jeb > 13,9-27,8 mmol/l	Pārtraukt TRUQAP lietošanu un konsultēties ar diabetologu. Uzsākt vai pastiprināt perorālo pret diabēta terapiju. Apsvērt papildu pret diabēta līdzekļu, piemēram, insulīna ^f , lietošanu atbilstoši klīniskām indikācijām. Apsvērt intravenozu hidratāciju un nodrošināt atbilstošu klīnisku terapiju saskaņā ar vietējām vadlīnijām. Ja TDG pazeminās līdz ≤ 160 mg/dl (jeb ≤ 8,9 mmol/l) 28 dienu laikā, atsākt TRUQAP lietošanu vienu līmeni zemākā devā un turpināt uzsāktu vai pastiprinātu pret diabēta terapiju. Ja TDG nepazeminās līdz ≤ 160 mg/dl (jeb ≤ 8,9 mmol/l) 28 dienu laikā pēc atbilstošas terapijas, izbeigt TRUQAP lietošanu
4. pakāpe > 500 mg/dl jeb > 27,8 mmol/l	Pārtraukt TRUQAP lietošanu un konsultēties ar diabetologu. Uzsākt vai pastiprināt atbilstošu pret diabēta terapiju. Apsvērt insulīna ^f lietošanu (deva un lietošanas ilgums atbilstoši klīniskai nepieciešamībai), intravenozu hidratāciju un nodrošināt atbilstošu klīnisku terapiju saskaņā ar vietējām vadlīnijām. Ja TDG pazeminās līdz ≤ 500 mg/dl (jeb ≤ 27,8 mmol/l) 24 stundu laikā, ievērot tabulā atbilstošai pakāpei sniegtos norādījumus. Ja pēc 24 stundām tiek apstiprināts, ka TDG ir > 500 mg/dl (jeb ≥ 27,8 mmol/l), izbeigt TRUQAP lietošanu

^a Par iespējamās vai apstiprinātas diabētiskas ketoacidozes (DKA) ārstēšanu skatīt 4.4. apakšpunktu.

^b Pakāpe noteikta saskaņā ar NCI CTCAE 4.03. versiju.

^c Jāapsver arī HbA1C palielināšanās.

^d Sīkākus ieteikumus par glikēmijas un citu vielmaiņas rādītāju kontroli skatīt 4.4. apakšpunktā.

^e Izvēloties pret diabēta līdzekli, jāapsver konsultēšanās ar diabetologu. Jāņem vērā, ka, lietojot pret diabēta līdzekli dienās, kad TRUQAP netiek lietots, var rasties hipoglikēmija. Pacienti jāapsver arī konsultācija ar dietologu, lai īstenotu dzīvesveida izmaiņas, kas var mazināt hiperglikēmiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Metformīns pašlaik ir ieteicamais perorālais pret diabēta līdzeklis, ko ieteicams lietot hiperglikēmijas ārstēšanai pacientiem, kuri piedalās kapivasertība pētījumos. Pacientiem, kuri saņem metformīna un kapivasertība kombināciju, ārstēšanā un devas noteikšanā ir jāievēro piesardzība. Metformīna un kapivasertība iespējamās mijiedarbības dēļ (ko izraisa metformīna izvadīšanā iesaistīto nieru transportolbaltumvielu [piemēram, OCT2] inhibīcija), vienlaicīgi lietojot gan kapivasertību, gan metformīnu, pēc metformīna lietošanas uzsākšanas ieteicams kontrolēt kreatinīna līmeni katru nedēļu līdz 3 nedēļām un pēc tam katra cikla 1. dienā.

Metformīnu jāievada tikai tajās dienās, kad tiek ievadīts arī kapivasertibs (kapivasertība eliminācijas pusperiods ir aptuveni 8 stundas), un tas jāpārtrauc, kad tiek pārtraukta ārstēšana ar kapivasertību, ja vien nav citu klīnisku indikāciju.

^f Pieredze par pacientiem, kuri saņem insulīnu, ārstējot ar TRUQAP, ir ierobežota.

Caureja

Pacientiem ar recidivējošu caureju ir jāapsver sekundāra profilakse (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4. tabula. Ieteicamā TRUQAP devas korekcija caurejas gadījumā

CTCAE pakāpe ^a	Ieteikumi
1. pakāpe	TRUQAP deva nav jāpielāgo. Uzsākt atbilstošu terapiju caurejas novēršanai, pastiprināt atbalstošo aprūpi un kontrolēt atbilstoši klīniskai nepieciešamībai
2. pakāpe	Uzsākt vai pastiprināt atbilstošu terapiju caurejas novēršanai un kontrolēt atbilstoši klīniskai nepieciešamībai. Pārtraukt TRUQAP lietošanu līdz 28 dienām, līdz smaguma pakāpe atbilst ≤ 1. pakāpei, un atsākt TRUQAP lietošanu tādā pašā devā vai vienu līmeni zemākā devā atbilstoši klīniskai nepieciešamībai. Ja 2. pakāpes caureja saglabājas vai rodas atkārtoti, turpināt atbilstošu farmakoterapiju un atsākt TRUQAP lietošanu nākamā zemākajā devas līmenī atbilstoši klīniskai nepieciešamībai
3. pakāpe	Pārtraukt TRUQAP lietošanu. Uzsākt vai pastiprināt atbilstošu terapiju caurejas novēršanai un kontrolēt atbilstoši klīniskai nepieciešamībai. Ja simptomi 28 dienu laikā samazinās līdz ≤ 1. pakāpei, atsākt TRUQAP lietošanu vienu līmeni zemākā devā. Ja simptomi 28 dienu laikā nesamazinās līdz ≤ 1. pakāpei, izbeigt TRUQAP lietošanu
4. pakāpe	Izbeigt TRUQAP lietošanu.

^a Pakāpe noteikta saskaņā ar NCI CTCAE 5.0. versiju.

Izsitumi un citas zāļu izraisītas ādas reakcijas

Jebkādas pakāpes zāļu izraisītu ādas reakciju gadījumā neatkarīgi no smaguma pakāpes jāapsver konsultēšanās ar dermatologu. Pacientiem ar pastāvīgiem izsitumiem un/vai tiem, kuriem iepriekš bijuši 3. pakāpes izsitumi, jāapsver sekundāra profilakse, turpinot perorālu prethistamīna līdzekļu un/vai lokālu steroīdu lietošanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

5. tabula. Ieteicamā TRUQAP devas korekcija izsitumu un citu zāļu izraisītu ādas reakciju gadījumā

CTCAE pakāpe ^a	Ieteikumi
1. pakāpe	TRUQAP deva nav jāpielāgo. Uzsākt mīkstinošu līdzekļu lietošanu un apsvērt perorāla nesedatīva prethistamīna līdzekļa pievienošanu atbilstoši klīniskai nepieciešamībai, lai novērstu simptomus.

CTCAE pakāpe ^a	Ieteikumi
2. pakāpe	Uzsākt vai pastiprināt lokāli lietojamo steroīdu terapiju un apsvērt nesedatīvu perorālu prethistamīna līdzekļu lietošanu. Ja terapija nesniedz uzlabojumu, pārtraukt TRUQAP lietošanu. Atsākt lietošanu tādā pašā devas līmenī, tiklīdz izsitumi kļūst klīniski panesami.
3. pakāpe	Pārtraukt TRUQAP lietošanu. Uzsākt atbilstošu dermatoloģisku terapiju ar lokāli lietojamo vidēji stipru/stipru steroīdu, nesedatīviem perorāliem prethistamīna līdzekļiem un/vai sistēmiskiem steroīdiem. Ja simptomi 28 dienu laikā samazinās līdz $\leq$ 1. pakāpei, atsākt TRUQAP lietošanu vienu līmeni zemākā devā. Ja simptomi 28 dienu laikā nesamazinās līdz $\leq$ 1. pakāpei, uz laiku pārtraukt TRUQAP lietošanu. Pacienti, kuriem nepanesami $\geq$ 3. pakāpes izsitumi rodas atkārtoti, apsvērt pilnīgu TRUQAP lietošanas pārtraukšanu
4. pakāpe	Izbeigt TRUQAP lietošanu

^a Pakāpe noteikta saskaņā ar CTCAE 5.0. versiju.

Citas toksicitātes

6. tabula. Ieteicamā devas korekcija un citas toksicitātes (izņemot hiperglikēmiju, caureju un zāļu izraisītas ādas reakcijas) ārstēšana

CTCAE pakāpe ^a	Ieteikumi
1. pakāpe	TRUQAP deva nav jāpielāgo, uzsākt atbilstošu farmakoterapiju un kontrolēt atbilstoši klīniskai nepieciešamībai
2. pakāpe	Pārtraukt TRUQAP lietošanu, līdz simptomi samazinās līdz $\leq$ 1. pakāpei
3. pakāpe	Pārtraukt TRUQAP lietošanu, līdz simptomi samazinās līdz $\leq$ 1. pakāpei. Ja simptomi samazinās, atsākt TRUQAP lietošanu tādā pašā devā vai vienu līmeni zemākā devā atbilstoši klīniskai nepieciešamībai
4. pakāpe	Izbeigt TRUQAP lietošanu

^a Pakāpe noteikta saskaņā ar CTCAE 5.0. versiju.

Lietošana vienlaicīgi ar spēcīgiem vai vidēji spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem

Jāizvairās no TRUQAP vienlaicīgas lietošanas ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem. Ja nevar izvairīties no vienlaicīgas lietošanas, TRUQAP deva jāsamazina līdz 320 mg divas reizes dienā (atbilst kopējai dienas devai 640 mg).

Lietojot vienlaicīgi ar vidēji spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, TRUQAP deva jāsamazina līdz 320 mg divas reizes dienā (atbilst kopējai dienas devai 640 mg).

Pēc spēcīga vai vidēji spēcīga CYP3A4 inhibitora lietošanas pārtraukšanas ir jāatsāk TRUQAP deva (pēc inhibitora 3 – 5 eliminācijas pusperiodiem), kas tika lietota pirms spēcīga vai vidēji spēcīga CYP3A4 inhibitora lietošanas uzsākšanas.

Sīkāku informāciju skatīt 4.5. apakšpunktā.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu). Dati par ≥ 75 gadus veciem pacientiem ir ierobežoti.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. TRUQAP nav ieteicams pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, jo drošums un farmakokinētika šiem pacientiem nav pētīti (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Dati par pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ir ierobežoti. TRUQAP pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem drīkst lietot tikai tad, ja ieguvums attaisno risku, un pacienti rūpīgi jākontrolē, vai nerodas toksicitātes pazīmes. TRUQAP nav ieteicams pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, jo drošums un farmakokinētika šiem pacientiem nav pētīti (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

TRUQAP drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no 0 līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

TRUQAP ir paredzēts iekšķīgai lietošanai. TRUQAP tabletes var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tās ir jānorij veselas, uzdzerot ūdeni, un nesakožot, nespiežot, nešķīdinot un nesadalot. Tableti nedrīkst lietot, ja tā ir salauzta, saplaisājusi vai citādi bojāta, jo šīs metodes klīniskajos pētījumos nav pētītas.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Hiperglikēmija

TRUQAP drošība un efektivitāte pacientiem ar esošu 1. tipa cukura diabētu vai 2. tipa cukura diabētu, kam nepieciešams insulīns, un/vai pacientiem ar $HbA_{1C} > 8,0\%$ (63,9 mmol/mol) nav pētīta, jo šie pacienti tika izslēgti no III fāzes klīniskā pētījuma. Šajā pētījumā tika iekļauts 21 (5,9%) pacients TRUQAP plus fulvestranta grupā ar $HbA_{1C} \geq 6,5\%$. Par hiperglikēmiju biežāk ziņoja pacientiem ar sākotnējo $HbA_{1C} \geq 6,5\%$ (33,3% pacientu) nekā tiem, kuriem sākotnējais HbA_{1C} bija $< 6,5\%$ (16,0%). Ar TRUQAP ārstētiem pacientiem radās smaga hiperglikēmija, kas saistīta ar diabētisko ketoacidozi (DKA) un letālu iznākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu). DKA var rasties jebkurā TRUQAP terapijas laikā. Dažos ziņotos gadījumos DKA attīstījās mazāk nekā 10 dienu laikā. Pacientiem ar cukura diabētu anamnēzē var būt nepieciešama pastiprināta pret diabēta ārstēšana, un tie ir rūpīgi jākontrolē. Pacientiem ar cukura diabētu ieteicams konsultēties ar diabetologu vai veselības aprūpes speciālistu, kuram ir pieredze hiperglikēmijas ārstēšanā.

Pirms ārstēšanas ar TRUQAP uzsākšanas pacienti jāinformē par TRUQAP potenciālu izraisīt hiperglikēmiju (skatīt 4.8. apakšpunktu) un jāpieprasa nekavējoties sazināties ar savu veselības aprūpes speciālistu, ja parādās hiperglikēmijas simptomi (piemēram, pārmērīgas slāpes, biežāka nekā parasti urinēšana vai lielāks urīna daudzums nekā parasti, vai palielināta ēstgriba līdz ar ķermeņa masas zudumu). Papildu blakusslimību un ārstēšanas gadījumā (piem., dehidratācija, nepietiekams uzturs, vienlaicīga ķīmijterapija/steroīdi, sepse), var paaugstināties hiperglikēmijas progresēšanas risks

līdz diabētiskai ketoacidozei. DKA jāuzskata par vienu no diferenciāldiagnozēm papildu nespecifisku simptomu, piemēram, sliktas dūšas, vemšanas, sāpju vēderā, apgrūtinātas elpošanas, augļu smaržas elpā, apjukuma, neparasta noguruma vai miegainības gadījumā. Pacientiem, kuriem ir aizdomas par DKA, TRUQAP terapija nekavējoties jāpārtrauc. Ja tiek apstiprināta DKA, TRUQAP lietošana ir pilnīgi jāpārtrauc.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar TRUQAP un saskaņā ar 7. tabulā norādītajiem intervāliem, pacientiem jāpārbauda glikozes līmenis tukšā dūšā (TDG) un HbA1c. Atkarībā no hiperglikēmijas smaguma pakāpes, TRUQAP lietošanu var pārtraukt uz laiku, samazināt tā devu vai pilnīgi pārtraukt lietot. (skatīt 4.2. apakšpunktu, 3. tabulu).

Biežāka glikozes līmeņa kontrole asinīs ir ieteicama pacientiem, kuriem ārstēšanas laikā attīstās hiperglikēmija, tiem, kuriem ir sākotnējie DKA riska faktori (tai skaitā, bet ne tikai cukura diabēts, prediabēts, pacienti, kuri regulāri saņem perorālos steroīdus) un tiem, kuriem ārstēšanas laikā attīstās DKA riska faktori (piemēram, infekcija, sepse, paaugstināts HbA1c) (skatīt 7. tabulu). Ja pacientam rodas hiperglikēmija, papildus TDG ir ieteicams kontrolēt ketonu līmeni (vēlams asinīs) un citus vielmaiņas rādītājus (kā norādīts).

Papildus 4.2. apakšpunktā 3. tabulā aprakstītajai ieteicamajai hiperglikēmijas kontrolei pacientus ar sākotnējiem riska faktoriem un tos, kuriem ārstēšanas ar TRUQAP laikā attīstās hiperglikēmija, ieteicams konsultēt par dzīvesveida izmaiņām.

7. tabula. Tukšas dūšas glikēmijas un HbA1c līmeņa kontroles grafiks ar TRUQAP ārstētiem pacientiem

	Ieteicamais HbA1c un tukšas dūšas glikēmijas kontroles grafiks visiem pacientiem, kuri tiek ārstēti ar TRUQAP	Ieteicamais HbA1c un tukšas dūšas glikēmijas kontroles grafiks pacientiem ar cukura diabētu un kuri tiek ārstēti ar TRUQAP¹
Skrīninga laikā, pirms ārstēšanas uzsākšanas ar TRUQAP	Pārbaudīt tukšas dūšas glikēmijas (TDG) līmeni, HbA1c un optimizēt pacienta glikozes līmeni asinīs (skatīt 3. tabulu)	
Pēc ārstēšanas uzsākšanas ar TRUQAP	Kontrolēt tukšas dūšas glikēmijas līmeni 1., 2., 4., 6. un 8. nedēļā pēc ārstēšanas uzsākšanas un pēc tam katru mēnesi	
	Ieteicams pārbaudīt TDG pirms devas ievadīšanas dozēšanas nedēļas 3. vai 4. dienā	
	HbA1c jākontrolē ik pēc 3 mēnešiem	
	Regulāri novērot/paškontrolēt tukšas dūšas glikēmijas līmeni, biežāk pirmajās 4 nedēļās un īpaši pirmajās 2 ārstēšanas nedēļās saskaņā ar veselības aprūpes speciālista norādījumiem*	Pirmo 2 ārstēšanas nedēļu laikā katru dienu novērot/paškontrolēt tukšas dūšas glikēmijas līmeni. Pēc tam turpināt kontrolēt glikozes līmeni tukšā dūšā tik bieži, cik nepieciešams, lai ārstētu hiperglikēmiju saskaņā ar veselības aprūpes speciālista norādījumiem* Papildu HbA1c testēšana ir ieteicama 4. nedēļā ar diabētu, pirmsdiabētu vai hiperglikēmiju sākotnējā stāvoklī.

Ja pēc ārstēšanas uzsākšanas ar TRUQAP attīstās hiperglikēmija	Kontrolēt tukšas dūšas glikēmijas līmeni, kā tas ir klīniski norādīts (vismaz divas reizes nedēļā, t.i., dienās, kad saņemta ārstēšana ar kapivasertibu un pēc tās), līdz TDG samazinās līdz sākotnējam līmenim². Jāapsver konsultācija ar veselības aprūpes speciālistu, kuram ir pieredze hiperglikēmijas ārstēšanā. Atkarībā no hiperglikēmijas smaguma pakāpes, TRUQAP lietošanu var pārtraukt uz laiku, samazināt devu vai pilnīgi pārtraukt lietot (skatīt 4.2. apakšpunktu, 3. tabulu) Ārstēšanas laikā ar pretdiabēta līdzekļiem TDG jākontrolē vismaz vienu reizi nedēļā 2 mēnešus, pēc tam ik pēc 2 nedēļām vai pēc klīniskām indikācijām
* Visa glikozes līmeņa kontrole jāveic pēc ārsta ieskatiem, ja tas ir klīniski indicēts. ¹ Biežāka TDG testēšana ir nepieciešama pacientiem ar cukura diabētu anamnēzē, pacientiem bez cukura diabēta anamnēzes un kuriem ārstēšanas laikā TDG ir > NAR 160 mg/dl (> NAR 8,9 mmol/l), pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto kortikosteroīdus vai pacientiem ar vienlaicīgām infekcijām vai citiem stāvokļiem, kuru gadījumā var būt nepieciešama pastiprināta glikēmijas kontrole, lai novērstu glikozes metabolisma pasliktināšanos un iespējamās komplikācijas, proti, diabētisko ketoacidozi. Ieteicams pārbaudīt TDG pirms devas ievadīšanas dozēšanas nedēļas 3. vai 4. dienā.	

Caureja

Lielākajai daļai ar TRUQAP ārstēto pacientu ir ziņots par caureju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Caurejas klīniskās sekas var būt dehidratācija, hipokaliēmija un akūts nieru bojājums, par kuriem TRUQAP terapijas laikā ziņots kopā ar sirds aritmijām (ar hipokaliēmiju kā riska faktoru). Atkarībā no caurejas smaguma pakāpes, TRUQAP lietošanu var pārtraukt uz laiku, samazināt tā devu vai pilnīgi pārtraukt lietot (skatīt 4.2. apakšpunktu, 4. tabulu). Pacienti ir jāiesaka sākt pretcaurejas ārstēšanu, parādoties pirmajām caurejas pazīmēm, palielināt iekšķīgi lietojamo šķidrumu daudzumu, ja TRUQAP lietošanas laikā parādās caurejas simptomi. Pacienti ar caureju ir nepieciešama normovolēmijas un elektrolītu līdzsvara uzturēšana, lai izvairītos no komplikācijām, kas saistītas ar hipovolēmiju un zemu elektrolītu līmeni.

Izsitumi un citas zāļu izraisītas ādas reakcijas

Pacientiem, kuri saņem TRUQAP, ir ziņots par zāļu izraisītām ādas reakcijām, tai skaitā daudzformu eritēmu un eksfoliatīvu dermatītu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti ir jākontrolē, vai nerodas izsitumu vai dermatīta pazīmes un simptomi, un, pamatojoties uz zāļu izraisītu ādas reakciju smaguma pakāpi, var pārtraukt uz laiku zāļu lietošanu, samazināt zāļu devu vai pilnīgi pārtraukt zāļu lietošanu (skatīt 4.2. apakšpunktu, 5. tabulu). Ieteicama agrīna konsultēšanās ar dermatologu, lai nodrošinātu lielāku diagnostisko precizitāti un atbilstošu ārstēšanu.

No pētījuma izslēgtie pacienti

Šo zāļu efektivitāte un drošums nav pētīti pacientiem ar simptomātisku iekšējo orgānu slimību. Pacienti ar klīniski nozīmīgu sirds slimību anamnēzē, tostarp QTcF > 470 ms, jebkuriem faktoriem, kas paaugstina QTc pagarināšanās risku vai aritmisku notikumu risku, vai sirdsdarbības traucējumu risku, vai pacientiem ar esošu 1. tipa cukura diabētu un 2. tipa cukura diabētu, kuriem nepieciešams insulīns, un pacienti ar HbA1C > 8,0% (63,9 mmol/mol) tika izslēgti no CAPItello 291. Tas jāņem vērā, ja šiem pacientiem tiek nozīmēts TRUQAP.

Citas zāles

Spēcīgu CYP3A inhibitoru lietošana vienlaicīgi ar TRUQAP var palielināt kapivasertiba kopējo iedarbību un līdz ar to arī paaugstināt toksicitātes risku. Informāciju par TRUQAP devas pielāgošanu, ja to lieto kopā ar CYP3A4 inhibitoriem, skatīt 4.2. apakšpunktā.

No otras puses, spēcīgu CYP3A4 induktoru vienlaicīga lietošana var izraisīt kapivasertiba iedarbības samazināšanos. Jāizvairās no CYP3A4 induktoru un TRUQAP vienlaicīgas lietošanas.

Nātrija daudzums

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Kapivasertibu metabolizē galvenokārt CYP3A4 un UGT2B7 enzīmi. *In vivo* kapivasertibs ir vājš, no laika atkarīgs CYP3A inhibitors.

Zāles, kas var paaugstināt kapivasertiba koncentrāciju plazmā

Spēcīgi CYP3A4 inhibitori

TRUQAP lietošana vienlaikus ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem paaugstina kapivasertiba koncentrāciju, kas var paaugstināt TRUQAP toksicitātes risku. Jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, boceprevīru, ceritinību, klaritromicīnu, kobicistatu, konivaptānu, ensitrelvīru, idelalisību, indinavīru, itrakonazolu, josamicīnu, ketokonazolu, lonafarnību, mibefradilu, mifepristonu, nefazodonu, nelfinavīru, posakonazolu, ribociklibu, ritonavīru, sahinavīru, telaprevīru, telitromicīnu, troleandomicīnu, tukatinību, vorikonazolu, greipfrūtus vai greipfrūtu sulu). Ja nevar izvairīties no vienlaicīgas lietošanas, TRUQAP deva jāsamazina (skatīt 4.2. apakšpunktu). Spēcīga CYP3A4 inhibitora itrakonazola vairāku 200 mg devu vienlaicīga lietošana palielināja kapivasertiba kopējo iedarbību (AUC_{inf}) un maksimālo koncentrāciju (C_{max}) attiecīgi par 95% un 70%, salīdzinot ar kapivasertiba monoterapiju.

Vidēji spēcīgi CYP3A4 inhibitori

TRUQAP lietošana vienlaicīgi ar vidēji spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem paaugstina kapivasertiba koncentrāciju, kas var paaugstināt TRUQAP toksicitātes risku. TRUQAP deva jāsamazina, ja to lieto kopā ar vidēji spēcīgu CYP3A4 inhibitoru (piemēram, aprepitantu, ciprofloksacīnu, ciklosporīnu, diltiazemu, eritromicīnu, flukonazolu, fluvoksamīnu, tofisopāmu, verapamilu) (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Zāles, kas var pazemināt kapivasertiba koncentrāciju plazmā

Spēcīgi CYP3A4 induktori

Jāizvairās no TRUQAP lietošanas vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A4 induktoriem (piemēram, karbamazepīnu, fenitoīnu, rifampicīnu, divšķautņu asinszāli). Lietojot kapivasertibu vienlaicīgi ar spēcīgu CYP3A4 induktoru enzalutamīdu, kapivasertiba AUC samazinājās par aptuveni 40-50 %.

Vidēji spēcīgi CYP3A4 induktori

Lietojot kapivasertibu vienlaicīgi ar vidēji spēcīgu CYP3A4 induktoru, var pazemināties kapivasertiba koncentrācija. Tā rezultātā var samazināties TRUQAP efektivitāte. Jāizvairās no lietošanas vienlaicīgi ar vidēji spēcīgiem CYP3A4 induktoriem (piemēram, bosentānu, cenobamātu, dabrafenību, elagoliksi, etravirīnu, lersivirīnu, lesinuradu, lopinavīru, lorlatinību, metamizolu, mitapivatu, modafinilu, nafcilīnu, peksidartinību, fenobarbitālu, rifabutīnu, semagacestatu, sotorasību, talviralīnu, etiltelotristātu, tioridazīnu).

Zāles, kuru koncentrāciju plazmā var izmainīt kapivasertibs

CYP3A substrāti

Lietojot vienlaicīgi ar TRUQAP, var paaugstināties tādu zāļu koncentrācija, kuras galvenokārt tiek izvadītas CYP3A metabolisma ceļā, kā rezultātā, atkarībā no terapeitiskās darbības platuma, var pastiprināties šo zāļu toksicitāte. Kapivasertibs palielināja midazolāma AUC par 15-77 %, un tādēļ ir vājš CYP3A inhibitors (skatīt 5.2. apakšpunktu). Zālēm, kuras galvenokārt tiek izvadītas CYP3A metabolisma veidā un kurām ir šaurs terapeitiskās darbības platums (piemēram, karbamazepīns, ciklosporīns, fentanils, pimožīds, simvastatīns, takrolīms), var būt jāpielāgo deva. Ieteikumus par lietošanu vienlaicīgi ar vājiem CYP3A4 inhibitoriem skatīt citu zāļu aprakstos (ZA).

CYP2D6 substrāti ar šauru terapeitisko indeksu

In vitro novērtējumi liecināja, ka kapivasertibs spēj inhibēt CYP2D6 enzīmu aktivitāti. Kapivasertibs jālieto piesardzīgi kombinācijā ar jutīgiem CYP2D6 enzīmu substrātiem, kuriem ir šaurs terapeitiskais indekss, jo kapivasertibs var palielināt šo substrātu sistēmisko iedarbību.

CYP2B6 substrāti ar šauru terapeitisko indeksu

In vitro novērtējumi liecināja, ka kapivasertibs var inducēt CYP2B6 enzīmu aktivitāti. Kapivasertibs jālieto piesardzīgi kombinācijā ar jutīgiem CYP2B6 enzīmu substrātiem, kuriem ir šaurs terapeitiskais indekss (piemēram, bupropionu), jo kapivasertibs var samazināt šo substrātu sistēmisko iedarbību.

UGT1A1 substrāti ar šauru terapeitisko indeksu

In vitro novērtējumi liecināja, ka kapivasertibs var inhibēt UGT1A1 enzīmu aktivitāti. Kapivasertibs jālieto piesardzīgi kombinācijā ar jutīgiem UGT1A1 enzīmu substrātiem, kuriem ir šaurs terapeitiskais indekss (piemēram, irinotekānu), jo kapivasertibs var palielināt šo substrātu sistēmisko iedarbību.

Mijiedarbība ar aknu transportvielām (OATP1B1, OATP1B3)

Lietojot vienlaicīgi ar TRUQAP, var pastiprināties pret BCRP, OATP1B1 un/vai OATP1B3 inhibīciju jutīgu zāļu iedarbība, ja tās metabolizē CYP3A4. Tā rezultātā var pastiprināties toksicitāte. Atkarībā no terapeitiskās darbības platuma zālēm, kas ir jutīgas pret BCRP, OATP1B1 un/vai OATP1B3 inhibīciju (piemēram, simvastatīns), ja tās metabolizē CYP3A4, var būt jāpielāgo deva. Ieteikumus par lietošanu vienlaicīgi ar CYP3A4, BCRP, OATP1B1 un OATP1B3 inhibitoriem skatīt citu zāļu aprakstos (ZA)ī.

Mijiedarbība ar nieru transportvielām (MATE1, MATE2K, OCT2)

Lietojot vienlaicīgi ar TRUQAP, var pastiprināties pret MATE1, MATE2K un/vai OCT2 inhibīciju jutīgu zāļu iedarbība. Tā rezultātā var pastiprināties toksicitāte. Atkarībā no terapeitiskās darbības platuma zālēm, kas ir jutīgas pret MATE1, MATE2K, OCT2 inhibīciju (piemēram, dofetilīds, prokainamīds), var būt jāpielāgo deva. Ieteikumus par lietošanu vienlaicīgi ar MATE1, MATE2K un/vai OCT2 inhibitoriem skatīt citu zāļu aprakstos (ZA).

TRUQAP lietošanas laikā kapivasertiba izraisītās OCT2, MATE1 un MATE2K inhibīcijas dēļ var novērot īslaicīgu kreatinīna līmeņa paaugstināšanos serumā.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu jāiesaka izvairīties no grūtniecības iestāšanās TRUQAP lietošanas laikā. Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu pirms ārstēšanas uzsākšanas ir jāveic grūtniecības tests un tā rezultātam ir jābūt negatīvam. Visu ārstēšanas laiku jāapsver atkārtota testa veikšana.

Pacientiem jāiesaka izmantot efektīvu kontracepciju TRUQAP lietošanas laikā un pēc TRUQAP terapijas pabeigšanas – sievietēm vismaz 4 nedēļas, bet vīriešiem – vismaz 16 nedēļas.

Grūtniecība

Datu par TRUQAP lietošanu grūtniecēm nav. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). TRUQAP nav ieteicams lietot grūtniecības laikā un sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kuras nelieto kontracepciju.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai kapivasertibs vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Kapivasertiba iedarbība tika pierādīta žurku mazuļiem zīdīšanas periodā, kas var liecināt par kapivasertiba izdalīšanos pienā. Risku ar krūti barotam bērnam nevar izslēgt (skatīt 5.3. apakšpunktu). Ārstēšanas laikā ar TRUQAP bērna barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

Fertilitāte

Klīnisko datu par fertilitāti nav. Pētījumos ar dzīvniekiem netika novērota nevēlama ietekme uz mātišu reproduktīvajiem orgāniem, bet ietekme uz žurku mātišu fertilitāti netika pētīta. Kapivasertibs izraisīja sēklinieku toksicitāti un var negatīvi ietekmēt fertilitāti vīriešiem ar reproduktīvo potenciālu (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Lūdzam skatīt informāciju fulvestranta zāļu apraksta 4.6. apakšpunktu.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

TRUQAP var nedaudz ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, jo ārstēšanas ar kapivasertibu laikā ir ziņots par nogurumu, reiboni un ģīboni (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

TRUQAP drošuma profils ir noteikts, pamatojoties uz datiem par 355 pacientiem, kuri 3. fāzes pētījumā (CAPItello-291) saņēma TRUQAP un fulvestranta kombināciju. Pētījumā CAPItello-291 kapivasertiba iedarbības ilguma mediāna bija 5,42 mēneši, 27 % pacientu iedarbība bija ≥ 12 mēneši.

Biežākās nevēlamās blakusparādības bija caureja (72,4 %), izsitumi (40,3 %), slikta dūša (34,6 %), nogurums (20,8 %), vemšana (20,6 %), stomatīts (17,2 %), hiperglikēmija (17,2 %), galvassāpes (16,9 %) un samazināta ēstgriba (16,6 %).

Biežākās 3. vai 4. pakāpes nevēlamās blakusparādības bija izsitumi (12,4 %), caureja (9,3 %), hiperglikēmija (2,3 %), hipokaliēmija (2,3 %), anēmija (2,0 %) un stomatīts (2,0 %).

Nopietnas nevēlamās blakusparādības tika novērotas 7,0 % pacientu, kuri saņēma TRUQAP un fulvestrantu. Biežākās nopietnās nevēlamās blakusparādības, par kurām tika ziņots pacientiem, kuri saņēma TRUQAP un fulvestranta kombināciju, bija izsitumi (2,3 %), caureja (1,7 %) un vemšana (1,1 %).

Par devas samazināšanu nevēlamo blakusparādību dēļ tika ziņots 17,7 % pacientu. Biežākās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ tika samazināta TRUQAP deva, bija caureja (7,9 %) un izsitumi (4,5 %).

Nevēlamo blakusparādību dēļ zāļu lietošana tika pārtraukta 9,9 % pacientu. Biežākās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ zāļu lietošana tika pārtraukta, bija izsitumi (4,5 %), caureja (2 %) un vemšana (2 %).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

8. tabulā ir uzskaitītas nevēlamās blakusparādības, pamatojoties uz apkopotiem datiem par pacientiem, kuri klīniskajos pētījumos tika ārstēti ar TRUQAP un fulvestrantu ieteicamajā devā.

Zāļu nevēlamās blakusparādības (NBP) ir uzskaitītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai (OSK). Katrā OSK ieteicamie termini ir sakārtoti biežuma samazināšanās secībā un pēc tam nopietnības samazināšanās secībā. Nevēlamo blakusparādību rašanās biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

8. tabula. Ar TRUQAP ārstētiem pacientiem novērotās zāļu nevēlamās blakusparādības

MedDRA OSK	MedDRA termins	Jebkāda pakāpe (%)
Infekcijas un infestācijas	Urīnceļu infekcija ¹	Ļoti bieži

MedDRA OSK	MedDRA termins	Jebkāda pakāpe (%)
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Anēmija	Ļoti bieži
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība ²	Retāk
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Hiperglikēmija ³	Ļoti bieži
	Samazināta ēstgriba	Ļoti bieži
	Hipokaliēmija ⁴	Bieži
	Diabētiskā ketoacidoze ⁵	Retāk
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Ļoti bieži
	Disgeizija	Bieži
	Reibonis	Bieži
	Ģībonis	Bieži
Nieru un urīnizvadceļu traucējumi	Akūti nieru bojājumi	Bieži
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Sausa mute	Bieži
	Sāpes vēderā	Bieži
	Caureja ²	Ļoti bieži
	Slikta dūša	Ļoti bieži
	Vemšana	Ļoti bieži
	Stomatīts ⁶	Ļoti bieži
	Dispepsija	Bieži
	Izsitumi ⁷	Ļoti bieži
Ādas un zemādas audu bojājumi	Nieze	Ļoti bieži
	Sausa āda	Bieži
	Daudzformu eritēma	Bieži
	Zāļu izraisīti izsitumi	Bieži
	Dermatīts	Retāk
	Ģeneralizēts ekfoliatīvs dermatīts	Retāk
	Toksiski izsitumi uz ādas	Retāk
	Nogurums ⁸	Ļoti bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ģlotādu iekaisums	Bieži
	Drudzis ⁹	Bieži
Izmeklējumi	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs	Bieži
	Svara samazināšanās	Bieži
	Paaugstināts glikozētā hemoglobīna līmenis	Bieži

¹ Urīnceļu infekcija ietver urīnceļu infekciju un cistītu.

² Ietver citus saistītus terminus.

³ Hiperglikēmija ietver paaugstinātu glikozes līmeni asinīs, cukura diabētu, hiperglikēmiju, 2. tipa cukura diabētu.

⁴ Hipokaliēmija ietver pazeminātu kālija līmeni asinīs un hipokaliēmiju.

⁵ Diabētiskā ketoacidoze ietver diabētisko ketoacidozi un ketoacidozi.

⁶ Stomatīts ietver aftas, mutes čūlas un stomatītu.

⁷ Izsitumi ietver eritēmu, izsitumus, eritematozus izsitumus, makulārus izsitumus, makulo papulārus izsitumus, papulārus izsitumus un niezi.

⁸ Nogurums ietver astēniju un nogurumu.

⁹ Pireksija ietver paaugstinātu ķermeņa temperatūru un pireksiju.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Hiperglikēmija

Jebkādas pakāpes hiperglikēmija radās 61 (17,2 %) pacientiem un 3. vai 4. pakāpes hiperglikēmija radās 8 (2,3 %) pacientiem, kuri saņēma TRUQAP. Laika mediāna līdz pirmajai hiperglikēmijas epizodei bija 15 dienas (diapazons: 1-367). Pētījumā deva bija jāsamazina 2 (0,60 %) pacientiem, un 1 (0,30 %) pacients pārtrauca terapiju hiperglikēmijas dēļ. No 61 pacientiem ar hiperglikēmiju

29 (47,5 %) pacienti tika ārstēti ar antihiperģlikēmiskiem līdzekļiem (tai skaitā 16,4 % ar insulīnu). Skatīt 4.4. apakšpunktu.

Caureja

Caureja radās 257 (72,4 %) pacientiem, kuri saņēma TRUQAP. 3. un/vai 4. pakāpes caureja radās 33 (9,3 %) pacientiem. Laika mediāna līdz pirmajai epizodei bija 8 dienas (diapazons 1-519). Deva bija jāsamazina 28 (7,9 %) pacientiem, un 7 (2,0 %) pacienti pārtrauca TRUQAP lietošanu caurejas dēļ. No 257 pacientiem ar caureju pretcaurejas līdzekļi caurejas simptomu ārstēšanai bija nepieciešami 59 % (151/257) pacientu.

Izsitumi

Par izsitumiem (tai skaitā eritēmu, izsitumiem, eritematoziem izsitumiem, makuloziem izsitumiem, makulopapuloziem izsitumiem, papuloziem izsitumiem un niezošiem izsitumiem) tika ziņots 143 (40,3 %) pacientiem. Laika mediāna līdz pirmajai izsitumu epizodei bija 12 dienas (diapazons 1-226). 3. un/vai 4. pakāpes izsitumi radās 44 (12,4 %) pacientiem, kuri saņēma kapivasertibu. Daudzformu eritēma radās 6 (1,7 %) pacientiem, un augstākā pakāpe bija 3. pakāpe 3 (0,8 %) pacientiem. Ģeneralizēts eksfoliatīvs dermatīts radās 2 (0,6 %) pacientiem, un tā smagums atbilda 3. pakāpei. Deva bija jāsamazina 16 (4,5 %) pacientiem, un 16 (4,5 %) pacienti pārtrauca TRUQAP lietošanu izsitumu dēļ.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Specifiskas terapijas TRUQAP pārdozēšanas gadījumā pašlaik nav. Lielāka kapivasertiba deva par norādīto var paaugstināt kapivasertiba nevēlamo blakusparādību, tai skaitā caurejas risku. Ārstiem jānozīmē vispārēji uzturoši pasākumi un pacienti jāārstē simptomātiski.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi; citi pretaudzēju līdzekļi, ATĶ kods: L01EX27.

Darbības mehānisms

Kapivasertibs ir spēcīgs, selektīvs visu 3 serīna/treonīna kināzes AKT izoformu (AKT1, AKT2 un AKT3) kināzes aktivitātes inhibitors. AKT ir centrālais mezgls fosfatidilinozitola 3-kināzes (PI3K) signālu pārvades kaskādē, kas regulē vairākus šūnās notiekošos procesus, tai skaitā šūnu dzīvildzi, proliferāciju, šūnas ciklu, metabolismu, gēnu transkripciju un šūnu migrāciju. AKT aktivizāciju audzējos izraisa aktivizācija no citiem signālu pārvades ceļiem, *AKT1* mutācijas, fosfatāzes un tensīna homologa (PTEN) funkcijas zudums un mutācijas PI3K katalītiskajā apakšvienībā (*PIK3CA*).

Kapivasertibs mazina no norobežotiem audzējiem un hematoloģiskām slimībām iegūtu šūnu līniju augšanu, tai skaitā krūts vēža šūnu līniju ar vai bez *PIK3CA* vai *AKT1* mutācijām, vai PTEN izmaiņām.

Tika pierādīts, ka ārstēšana ar kapivasertibu un fulvestranta kombināciju izraisa pretaudzēja atbildes reakciju vairākos ER+ cilvēka krūts vēža PDX modeļos, kas ir reprezentatīvi dažādiem krūts vēža apakštipiem. To vidū bija modeļi ar nosakāmām mutācijām vai izmaiņām *PIK3CA*, *PTEN* vai *AKT1* un bez tām.

Sirds elektrofizioloģija

Pamatojoties uz iedarbības un atbildes reakcijas analīzes datiem par 180 pacientiem ar progresējošiem norobežotiem ļaundabīgiem audzējiem, kuri saņēma 80-800 mg kapivasertiba, prognozētā QTcF pagarināšanās vidējās līdzsvara koncentrācijas stāvokļa C_{max} apstākļos pēc 400 mg lietošanas divas reizes dienā bija 3,87 ms.

Klīniskā efektivitāte

CAPITello 291 bija randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts pētījums, kurā piedalījās 708 pacienti un kas bija plānots, lai pētītu TRUQAP efektivitāti un drošumu kombinācijā ar fulvestrantu pieaugušām sievietēm premenopauzālā vai postmenopauzālā periodā un pieaugušiem vīriešiem ar lokāli progresējošu (neoperējamu) vai metastātisku ER pozitīvu un HER2 negatīvu (definēts kā IHC 0 vai 1+, vai IHC 2+/ISH-) krūts vēzi, no kuriem 289 pacientiem bija audzēji ar vienu vai vairākām atbilstošām PIK3CA/AKT1/PTEN izmaiņām pēc recidīva vai progresēšanas vai pēc ārstēšanas ar aromatāzes inhibitoru (AI).

Pacienti tika izslēgti, ja viņi bija saņēmuši vairāk nekā 2 endokrīnas terapijas izvēles lokāli progresējošas (neoperējamās) vai metastātiskas slimības ārstēšanai, vairāk nekā 1 izvēles ķīmijterapiju lokāli progresējošas (neoperējamās) vai metastātiskas slimības ārstēšanai, iepriekš bija lietojuši AKT, PI3K, mTOR inhibitorus, fulvestrantu un/vai citus SERD, viņiem bija nozīmīgas glikozes metabolisma patoloģijas (definētas kā pacienti ar 1. tipa vai 2. tipa cukura diabētu, kura ārstēšanai nepieciešams insulīns, un/vai HbA1c > 8,0% (63,9 mmol/mol)), klīniski nozīmīga sirds slimība anamnēzē un simptomātiska iekšējo orgānu slimība, vai arī jebkādas slimības radītā sloga dēļ viņiem nebija iespējama endokrīna terapija.

Pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1, lai saņemtu 400 mg TRUQAP (N=355) vai placebo (N=353) divas reizes dienā 4 dienas, kam sekoja 3 dienas bez zāļu lietošanas katrā 28 dienu terapijas cikla nedēļā. 500 mg fulvestranta tika lietoti 1. cikla 1. un 15. dienā un pēc tam 28 dienu cikla 1. dienā. Sievietes premenopauzālā vai perimenopauzālā vecumā tika ārstētas ar LHRH agonistu. Randomizācija tika stratificēta pēc metastāžu klātbūtnes aknās, iepriekšējās ārstēšanas ar CDK4/6 inhibitoriem un pēc ģeogrāfiskā reģiona. Zāles tika lietotas līdz slimības progresēšanai, nāvei, piekrišanas atsaukšanai vai nepieņemamai toksicitātei. Audzēja paraugs tika ņemts pirms randomizācijas, lai retrospektīvi, centralizētā testēšanā noteiktu PIK3CA/AKT1/PTEN izmaiņu statusu.

Demogrāfiskie un sākotnējā stāvokļa rādītāji starp grupām bija labi līdzsvaroti. 708 pacientiem vecuma mediāna bija 58 gadi (diapazonā no 26 līdz 90 gadiem, un 30,7 % bija vecāki par 65 gadiem); sievietes (99 %); baltās rases pārstāvji (57,5 %), aziāti (26,7 %), melnās rases pārstāvji (1,1 %); Austrumu Onkoloģijas sadarbības grupas (*Eastern Cooperative Oncology Group*; ECOG) funkcionālā stāvokļa statuss 0 (65,7 %), 1 (34,2 %), 21,8 % bija sievietes premenopauzālā vai perimenopauzālā vecumā. Visi pacienti iepriekš bija saņēmuši endokrīnu terapiju (100 % AI saturošu terapiju un 44,1 % tamoksifēnu). Par iepriekšēju ārstēšanu ar CDK4/6 inhibitoru ziņoja 70,1 % pacientu. Par ķīmijterapiju lokāli progresējošas (neoperējamās) vai metastātiskas slimības ārstēšanai ziņoja 18,2 % pacientu. Pacientu demogrāfiskie rādītāji PIK3CA/AKT1/PTEN izmaiņu apakšgrupā kopumā bija reprezentatīvi attiecībā uz kopējo pētījuma populāciju.

Divkārsie primārie mērķa kritēriji bija pētnieka novērtētā dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression free survival*; PFS) kopējā populācijā un PFS PIK3CA/AKT1/PTEN izmaiņu apakšgrupā atbilstoši Norobežotu audzēju atbildes reakcijas vērtēšanas kritēriju (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*; RECIST) v1.1.

Datu apkopošanas datumā (*data cutoff date*; DCO) 2022. gada 15. augustā, pacientiem, kuri saņem TRUQAP un fulvestranta kombināciju, pētījumā pierādīja statistiski nozīmīgu PFS uzlabošanu, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņem placebo un fulvestranta kombināciju gan kopējā populācijā, gan PIK3CA/AKT1/PTEN izmaiņu apakšgrupā (skatīt 9. tabulu). PFS pētnieciskajā analīzē 313 (44%) pacientiem, kuru audzējā nebija PIK3CA/AKT1/PTEN izmaiņu, AR bija 0,79 (95% TI: 0,61; 1,02),

norādot, ka atšķirība kopējā populācijā galvenokārt ir attiecināma uz rezultātiem, kas novēroti pacientu populācijā, kuriem audzējos ir *PIK3CA/AKT1/PTEN* izmaiņas. Pētnieka novērtētos PFS rezultātus atbalstīja maskētā neatkarīgā centralizētā pārskata (*blinded independent central review*; BIRC) novērtējumā iegūtie konsekventie rezultāti. Pētnieka novērtētais ORR pacientiem, kuri saņem TRUQAP un fulvestranta kombināciju, un pacientiem, kuri saņem placebo un fulvestranta kombināciju, bija attiecīgi 22,9 % un 12,2 % kopējā populācijā un attiecīgi 28,8 % un 9,7 % izmaiņu apakšgrupā.

Iepriekš noteikta OS starpposma analīze (DCO 2024. gada 15. aprīlī, 59% pacientu bija miruši) uzrādīja RA 0,88 (95% TI: 0,65, 1,19) apakšgrupā ar *PIK3CA/AKT1/PTEN* izmaiņām.

Efektivitātes rezultāti ir norādīti 9. tabulā un 1. attēlā.

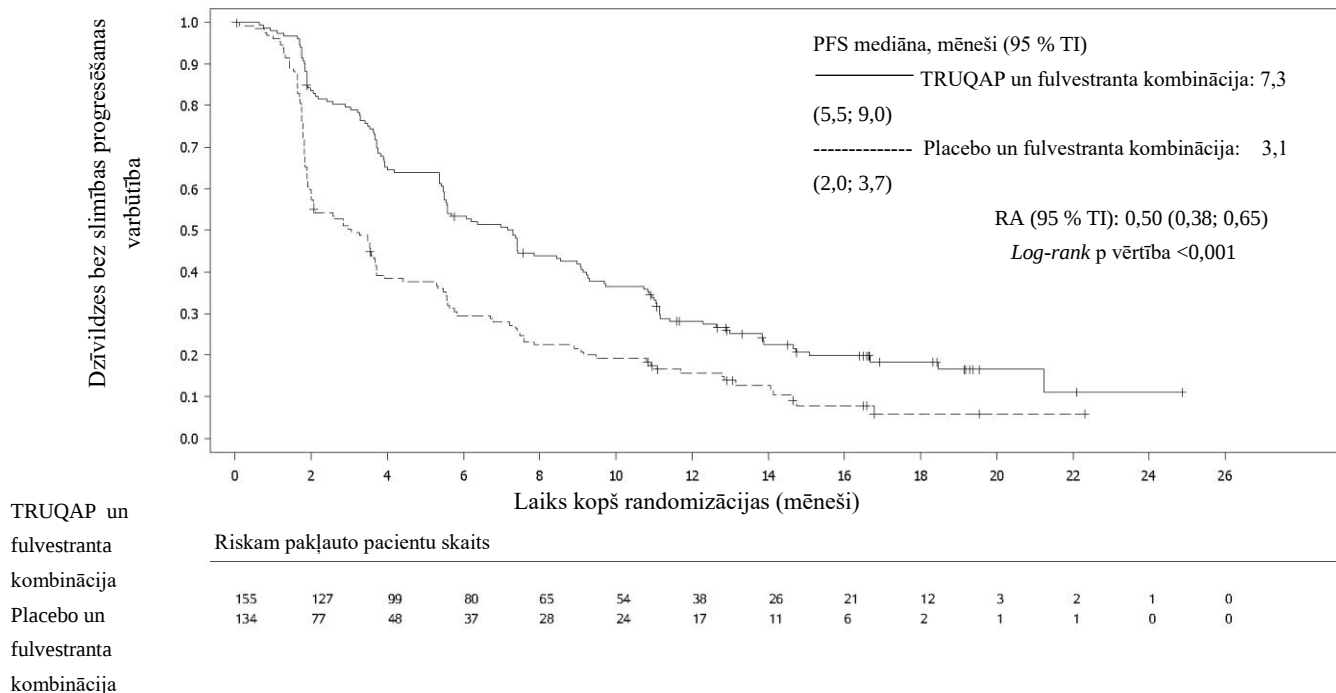
9. tabula. Pētnieka novērtētā dzīvildze bez slimības progresēšanas kopējā populācijā un *PIK3CA/AKT1/PTEN* izmaiņu apakšgrupā

	<i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> izmaiņu apakšgrupa N = 289	
	TRUQAP un fulvestranta kombinācija N = 155	Placebo un fulvestranta kombinācija N = 134
PFS notikumu skaits – n (%)	121 (78,1)	115 (85,8)
PFS mediāna, mēneši (95 % TI)	7,3 (5,5, 9,0)	3,1 (2,0, 3,7)
Riska attiecība (95 % TI) ^a	0,50 (0,38, 0,65)	
p vērtība ^b	<0,001	

^a Stratificēts Cox proporcionālā riska modelis. Riska attiecība < 1 liecina par labu kapivasertību un fulvestranta kombinācijai. Kopējai populācijai *log-rank* tests un Cox modelis stratificēts pēc metastāžu klātbūtnes aknās (jā, salīdzinot ar nē), iepriekšējās ārstēšanas ar CDK4/6 inhibitoriem (jā, salīdzinot ar nē) un ģeogrāfiskā reģiona (1. reģions: ASV, Kanāda, Rietumeiropa, Austrālija un Izraēla, 2. reģions: Latīņamerika, Austrumeiropa un Krievija, salīdzinot ar 3. reģionu: Āzija). Izmaiņu populācijai *log-rank* tests un Cox modelis stratificēts pēc metastāžu klātbūtnes aknās (jā, salīdzinot ar nē) un iepriekšējās ārstēšanas ar CDK4/6 inhibitoriem (jā, salīdzinot ar nē).

^b Stratificēts *log-rank* tests.

1. attēls. Dzīvildzes bez slimības progresēšanas Kaplan-Meier likne– CAPitello-291 (pētnieka novērtējums, PIK3CA/AKT1/PTEN izmaiņu apakšgrupa)



Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus TRUQAP visās pediatriskās populācijas apakšgrupās krūts vēža ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Kapivasertiba farmakokinētika ir raksturota veselīgiem cilvēkiem un pacientiem ar norobežotiem audzējiem. Sistēmiskā iedarbība (AUC un C_{max}) proporcionāli palielinājās devu diapazonā no 80 līdz 800 mg pēc vienas devas lietošanas pacientiem. Pēc vairāku 80 – 600 mg devu lietošanas divas reizes dienā AUC palielinājās nelielā mērā, nekā proporcionāli devai. Pēc periodiskas 400 mg kapivasertiba lietošanas divas reizes dienā, 4 dienas un 3 dienas pārtraukuma, kapivasertiba līdzsvara koncentrācijas ar AUC 8069 hng/ml (37%) un C_{max} 1371 ng/ml (30%) sasniegšana tiek prognozēta katras nedēļas 3. un 4. dozēšanas dienā, sākot no 2. nedēļas. Dienās, kad netiek lietota deva, koncentrācija plazmā ir zema (apmēram 0,5% – 15% no līdzsvara stāvokļa C_{max}).

Uzsūkšanās

Kapivasertiba uzsūkšanās notiek strauji, un maksimālā koncentrācija (C_{max}) pacientiem tika novērota pēc aptuveni 1- 2 stundām. Vidējā absolūtā biopieejamība ir 29 %.

Uztura ietekme

Lietojot kapivasertibu pēc treknas, kalorijām bagātas maltītes (aptuveni 1000 kcal), sāta stāvokļa un tukšas dūšas stāvokļa attiecība AUC un C_{max} bija attiecīgi 1,32 un 1,23, salīdzinot ar lietošanu pēc 12 stundu ilgas gavēšanas. Lietojot kapivasertibu pēc liesas, maz kaloriju saturošas maltītes (aptuveni 400 kcal), iedarbība bija līdzīga kā pēc lietošanas tukšā dūšā, kad sāta stāvokļa un tukšas dūšas stāvokļa attiecība AUC un C_{max} ir attiecīgi 1,14 un 1,21. Lietošana vienlaicīgi ar uzturu neizraisa klīniski nozīmīgas iedarbības izmaiņas.

Izkliede

Vidējais izklijes tilpums (V_{ss}) pēc intravenozas ievadīšanas veselām pētāmām personām bija 2,6 l/kg. Kapivasertibs plaši nesaistās ar plazmas olbaltumvielām (nesaistītā daļa ir 22 %), un attiecība starp koncentrāciju plazmā un asinīs ir 0,71.

Biotransformācija

Kapivasertibu metabolizē galvenokārt CYP3A4 un UGT2B7 enzīmi. Nozīmīgākais metabolīts cilvēka plazmā bija ētera glikuronīds, kas veidoja 83 % no kopējā ar zālēm saistītā materiāla. Mazāk nozīmīgais oksidatīvais metabolīts veidoja 2 % un kapivasertibs veidoja 15 % no kopējā cirkulējošā ar zālēm saistītā materiāla. Aktīvi metabolīti nav identificēti.

Eliminācija

Efektīvais eliminācijas pusperiods pēc vairāku devu lietošanas pacientiem bija 8,3 h. Vidējais kopējais plazmas klīrenss bija 38 l/h pēc vienreizējas i.v. ievadīšanas veselām pētāmām personām. Vidējais kopējais perorālais plazmas klīrenss bija 60 l/h pēc vienreizējas perorālas lietošanas, un tas samazinājās par 8 % pēc atkārtotas 400 mg divas reizes dienā lietošanas.

Pēc vienreizējas perorālas 400 mg devas lietošanas vidējā kopējā atgūtā radioaktīvā deva bija 45 % no urīna un 50 % no fēcēm. Nieru klīrenss bija 21 % no kopējā klīrensa. Kapivasertibs tiek izvadīts galvenokārt metabolisma ceļā.

Īpašas pacientu grupas

Rases, vecuma, dzimuma un ķermeņa masas ietekme

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, AUC un C_{max} liecināja, ka rase (tai skaitā baltās rases un japāņu izcelsmes pacientiem), dzimums un vecums būtiski neietekmēja kapivasertiba iedarbību. Pastāvēja statistiski nozīmīga korelācija starp kapivasertiba šķietamo perorālo klīrensu un ķermeņa masu. Salīdzinot ar pacientu, kura ķermeņa masa ir 66 kg, sagaidāms, ka pacientam ar ķermeņa masu 47 kg AUC būs par 12 % lielāks. Nav pamata pielāgot devu atbilstoši ķermeņa masai, jo prognozētā ietekme uz kapivasertiba iedarbību bija maza.

Nieru darbības traucējumi

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzēm, AUC un C_{max} pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 60-89 ml/min) bija par 1 % augstāka nekā pacientiem ar normālu nieru darbību. AUC un C_{max} pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 30-59 ml/min) bija par 16 % augstāka nekā pacientiem ar normālu nieru darbību.

Datu par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību terminālā stadijā (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) nav.

Aknu darbības traucējumi

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzēm, pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (bilirubīns $\leq$ NAR un ASAT > NAR, vai bilirubīns > 1 NAR līdz $\leq$ 1,5 NAR) AUC un C_{max} bija par 5 % augstāka nekā pacientiem ar normālu aknu darbību (bilirubīns $\leq$ NAR un ASAT $\leq$ NAR). Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem AUC bija par 17 % lielāks un C_{max} bija par 13 % augstāka nekā pacientiem ar normālu aknu darbību. Dati par pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ir ierobežoti un nav datu par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem.

Zāļu mijiedarbība

Vienas kapivasertiba 400 mg devas vienlaicīga lietošana pēc atkārtotām skābes līmeni pazeminoša līdzekļa rabeprazola 20 mg devām divas reizes dienā 3 dienas veselām pētāmām personām neizraisīja klīniski nozīmīgas kapivasertiba iedarbības izmaiņas.

In vitro pētījumi pierādīja, ka kapivasertibu galvenokārt metabolizē CYP3A4 un UGT2B7 enzīmi. Zāļu klīnisko mijiedarbības (DDI) pētījumu rezultāti, kuros pētīta iespējamā DDI, pamatojoties uz mijiedarbību ar CYP3A4 (itrakonazolu un enzalutamīdu), ir iekļauti iepriekš 4.5. apakšpunktā. Klīniskie DDI pētījumi, kas pētīja iespējamās DDI, pamatojoties uz UGT2B7 mijiedarbību, nav veikti.

In vitro pētījumos kapivasertibs inhibēja CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 un UGT1A1 un inducēja CYP1A2, CYP2B6 un CYP3A4 metabolizējošos enzīmus. Tas arī inhibēja BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT3, OCT2, MATE1 un MATE2K zāļu transportvielas *in vitro*. Klīniskā DDI pētījuma rezultāti, kuros pētītas iespējamās DDI, pamatojoties uz mijiedarbību ar CYP3A4 (midazolāmu), ir iekļauti iepriekš 4.5. apakšpunktā. Klīniskie DDI pētījumi, kuros pētītas iespējamās DDI, pamatojoties uz CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6, UGT1A1, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT3, OCT2, MATE1 un MATE2K mijiedarbību, nav veikti.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniska/atkārtotu devu toksicitāte

Toksicitātes nozīmīgākie mērķorgāni vai sistēmas bija insulīna signālu pārvade (paaugstināts glikozes līmenis žurkām un suņiem), tēviņu reproduktīvie orgāni (kanāliņu deģenerācija žurkām un suņiem) un nieru sistēma žurkām (poliūrija, samazināts kanāliņu epitēlija šūnu izmērs, samazināts nieru izmērs un masa). Izmaiņas, kas novērota pēc 1 mēnesi ilgas zāļu lietošanas, lielākoties izzuda 1 mēneša laikā pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas. Izmaiņas radās tad, ja koncentrācija plazmā bija zemāka vai līdzīga kā cilvēkiem (atšķirība aptuveni 0,14-2 reizes), kuri lietoja ieteicamo devu 400 mg divas reizes dienā (pamatojoties uz kopējo AUC).

Žurku tēviņiem 2 gadus ilgā kancerogenitātes pētījumā ar žurkām novēroja lēcas deģenerāciju pie ekspozīcijas, kas bija mazāka nekā cilvēkiem (0,1 reizes), lietojot ieteicamo devu 400 mg divas reizes dienā (pamatojoties uz kopējo AUC), un tā var būt saistīta ar paaugstinātu glikozes līmeni.

Suņiem novēroja kardiovaskulāru iedarbību (QTc intervāla pagarināšanās, pastiprināta sirds kontraktilitāte un pazemināts asinsspiediens), ja koncentrācija plazmā bija aptuveni 1,4-2,7 reizes augstāka nekā sagaidāmā klīniskā iedarbība cilvēkam, lietojot ieteicamo devu 400 mg divas reizes dienā (pamatojoties uz nesaistītās vielas C_{max}).

Mutaģenēze un kancerogēnēze

Kapivasertibam *in vitro* nebija mutagēna vai genotoksiska potenciāla. Lietojot iekšķīgi žurkām, kapivasertibs ar aneigēnisku darbības mehānismu inducēja mikrokodolu veidošanos kaulu smadzenēs.

Divus gadus ilgā kancerogenitātes pētījumā ar žurkām tika novērots paaugstināts Langerhansa saliņu hipertrofijas/hiperplāzijas (tēviņiem un mātītēm) un neoplastisku atradņu sēkliniekos biežums un/vai smaguma pakāpe vīriešiem. Atradnes tika novērotas pie ekspozīcijas, kas bija mazāka nekā cilvēkiem (0,2 līdz 0,5 reizes), lietojot ieteicamo devu 400 mg divas reizes dienā (pamatojoties uz kopējo AUC).

Reproduktīvā toksicitāte

Toksiska ietekme uz embriju un/vai augli/attīstību

Žurku embriofetālajā pētījumā kapivasertibs izraisīja pēcimplantācijas zaudēšanas gadījumu skaita palielināšanos, embriju agrīnas nāves gadījumu skaita palielināšanos, kā arī gravīdas dzemdes un augļa masas samazināšanos un nelielas iekšējo orgānu izmaiņas auglim. Šo ietekmi novēroja, ja devas līmenis bija 150 mg/kg dienā, kas izraisīja toksisku ietekmi uz mātīti un, ja koncentrācija plazmā bija aptuveni 0,8 reizes augstāka nekā kopējā iedarbība cilvēkiem, lietojot ieteicamo devu 400 mg divas reizes dienā (pamatojoties uz kopējo AUC). Lietojot kapivasertību 150 mg/kg dienā grūsnām žurkām visu grūsnības laiku un agrīnā laktācijas periodā, samazinājās metiens un mazuļu ķermeņa masa.

Kapivasertība iedarbība tika apstiprināta mazuļiem zīdīšanas periodā, kas var liecināt par kapivasertība iespējamu izdalīšanos cilvēka pienā.

Fertilitāte

Kapivasertibs izraisīja testikulāru toksicitāti un var negatīvi ietekmēt reproduktīvā vecuma vīriešu fertilitāti. Ietekme uz mātīšu fertilitāti dzīvniekiem nav pētīta. Mātītēm atkārtotu devu toksicitātes

pētījumos tika ziņots par dzemdes masas izmaiņām žurkām, kas attiecināmas uz estrālā cikla izmaiņām. Histopatoloģiskie izmeklējumi ar žurkām un suņiem veiktajos pētījumos neliecināja par jebkādu terapijas izraisītu ietekmi uz mātīšu reproduktīvajiem orgāniem, kas varētu liecināt par nevēlamu ietekmi uz sieviešu fertilitāti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze (E460i)
Kalcija hidroģēnfosfāts
Kroskarmelozes nātrija sāls (E468)
Magnija stearāts (E470b)

Apvalks

Hipromeloze
Titāna dioksīds (E171)
Makrogols 3350
Polidekstroze
Kopovidons
Vidējas virknes triglicerīdi
Melnais dzelzs oksīds (E172)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojams.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Alumīnija/alumīnija blisteris ar 16 apvalkotām tabletēm. Iepakojumā ir 64 tabletes (4 blisteri).

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2024. gada 17. jūnijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KARTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Zviedrija

B. IZSNIEGŠANAS KARTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

TRUQAP 160 mg apvalkotās tabletes
capivasertibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 160 mg kapivasertiba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete

64 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

Norādiet lietošanas sākuma datumu šeit:

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

truqap 160 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

TRUQAP 200 mg apvalkotās tabletes
capivasertibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 200 mg kapivasertiba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

64 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

Norādiet lietošanas sākuma datumu šeit:

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

truqap 200 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ 160 mg tablešu BLISTERIEM

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

TRUQAP 160 mg tabletes
capivasertibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

AstraZeneca

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

- 1. diena
- 2. diena
- 3. diena
- 4. diena

Saules/mēness simboli

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ 200 mg tablešu BLISTERIEM

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

TRUQAP 200 mg tabletes
capivasertibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

AstraZeneca

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

- 1. diena
- 2. diena
- 3. diena
- 4. diena

Saules/mēness simboli

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

TRUQAP 160 mg apvalkotās tabletes

TRUQAP 200 mg apvalkotās tabletes

capivasertibum

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir TRUQAP un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms TRUQAP lietošanas
3. Kā lietot TRUQAP
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt TRUQAP
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir TRUQAP un kādam nolūkam to lieto

Kas ir TRUQAP

TRUQAP ir zāles vēža ārstēšanai. Tās satur aktīvo vielu kapivasertibu. Kapivasertibs pieder pie zāļu grupas, ko sauc par AKT inhibitoriem.

Kādam nolūkam TRUQAP lieto

TRUQAP lieto kombinācijā ar fulvestrantu (citas pretvēža zāles), lai ārstētu pieaugušos pacientus ar estrogēnu receptoru (ER) pozitīvu, HER2 negatīvu krūts vēzi, kas ir progresējis vai izplatījies uz citām organisma daļām, ar vienu vai vairākiem patoloģiskiem “PIK3CA”, “AKT1” vai “PTEN” gēniem un kuru vēzim nav atbildes reakcijas uz citām zālēm, kas bloķē hormonu darbību (hormonu terapija). Sievietes, kuras nav sasniegušas menopauzi, tiks ārstētas arī ar zālēm, ko sauc par luteinizējošā hormona atbrīvojošā hormona (LHRH) agonistu. Vīriešiem ārsts izlems, vai Jūs ir jāārstē ar LHRH agonistu.

Veselības aprūpes speciālists pārbaudīs Jūsu vēzi, lai noskaidrotu, vai tajā nav vismaz viens patoloģisks “PIK3CA”, “AKT1” vai “PTEN” gēns, lai pārliecinātos, ka TRUQAP ir piemērots tieši Jums.

Kā TRUQAP darbojas

TRUQAP darbojas, bloķējot olbaltumvielu, ko sauc par AKT kināzēm, iedarbību. Šīs olbaltumvielas palīdz vēža šūnām augt un vairoties. Bloķējot to darbību, TRUQAP var samazināt vēža šūnu augšanu. Ja jums ir kādi jautājumi par TRUQAP darbību vai kāpēc šīs zāles jums ir parakstītas, jautājiet savam ārstam.

Ar kādām citām zālēm kopā tiek lietots TRUQAP

Šo zāļu lietošanas laikā Jums tiks dotas arī citas zāles, ko sauc par fulvestrantu.

2. Kas Jums jāzina pirms TRUQAP lietošanas

Nelietojiet TRUQAP šādos gadījumos:

ja Jums ir alerģija pret kapivasertību vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms TRUQAP lietošanas pastāstiet veselības aprūpes speciālistam, ja:

- Jums ir vai jebkad ir bijis cukura diabēts vai paaugstināts cukura līmenis asinīs (hiperglikēmija), vai paaugstināta cukura līmeņa asinīs pazīmes, tai skaitā ļoti stipras slāpes, sausa mute, nepieciešamība urinēt biežāk nekā parasti, lielāks izvadītā urīnā daudzums nekā parasti, pastiprināta ēstgriba un ķermeņa masas zudums;
- Jums pašlaik ir jebkāda infekcija;
- Jums ir caureja vai šķidra vēdera izeja;
- Jums ir izsitumi vai citi ādas bojājumi;
- Jums ir nieru darbības traucējumi vai augsts kreatinīna vai urīnskābes līmenis asinīs (novēro asins analīzēs);
- Jums ir aknu darbības traucējumi.

Lūdziet savam ārstam nodrošināt fulvestranta lietošanas instrukciju, jo tā satur svarīgu informāciju par šīm zālēm.

Ja Jums TRUQAP lietošanas laikā rodas turpmāk minētās blakusparādības, nekavējoties konsultējieties ar ārstu. Ārstam var būt jāārstē šie simptomi, uz laiku jāpārtrauc zāļu lietošana, jāsamazina Jūsu lietotā deva vai pilnīgi jāpārtrauc ārstēšana ar TRUQAP.

- Augsts cukura līmenis asinīs (hiperglikēmija)
 - Ārsts kontrolēs Jūsu cukura līmeni asinīs pirms TRUQAP terapijas uzsākšanas un regulāri ārstēšanas laikā ar TRUQAP, un biežāk pirmajās astoņās ārstēšanas nedēļās. Jūsu cukura līmenis asinīs būtu jākontrolē 3. vai 4. dozēšanas nedēļas dienā pirms TRUQAP lietošanas. Pamatojoties uz rezultātiem, ārsts veiks visas nepieciešamās darbības, piemēram, izrakstīs zāles cukura līmeņa pazemināšanai asinīs un konsultēsies ar diabetologu. Ja Jums ir cukura diabēts, Jūsu cukura līmenis asinīs un lietotās zāles būs biežāk jākontrolē.
 - Ārsts Jums precīzi pateiks, kad un kur veikt asins analīzes. Ārstēšanu ar TRUQAP var sākt tikai tad, ja analīzes liecina, ka Jums ir atbilstošs cukura līmenis asinīs. Tas ir tāpēc, ka TRUQAP var paaugstināt cukura līmeni asinīs (hiperglikēmija), kas var būt nopietni un izraisīt komplikācijas ar letālu iznākumu.
 - Augsta cukura līmeņa asinīs pazīmes ir ļoti izteiktas slāpes, sausa mute, nepieciešamība urinēt biežāk nekā parasti, lielāks urīna daudzums nekā parasti, pastiprināta ēstgriba un ķermeņa masas zudums. Papildu simptomi, piemēram, slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā, apgrūtināta elpošana, augļu smarža elpā, apjukums, neparasts nogurums vai miegainība var būt akūtas paaugstināta cukura līmeņa asinīs komplikācijas pazīmes.
- Jebkādas caurejas pazīmes –
 - Ārsts vai farmaceits ieteiks Jums dzert vairāk šķidruma vai lietot zāles caurejas ārstēšanai.
 - Caurejas pazīmes ir šķidra vai ūdeņaina vēdera izeja.
- Izsitumi un citas zāļu izraisītas ādas reakcijas –
 - Izsitumu un citu ādas reakciju pazīmes ir izsitumi, ādas apsārtums, pūslīšu veidošanās uz lūpām, acīs vai mutē, ādas lobīšanās, sausa āda, ādas iekaisums ar izsitumiem, ādas virsmas lobīšanās un/vai zvīņošanās.

Bērni un pusaudži

TRUQAP nav ieteicams lietošanai bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam. TRUQAP drošums un tā efektivitāte šajā vecuma grupā nav pētīta.

Citas zāles un TRUQAP

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, tai skaitā par bezrecepšu zālēm. Dažas zāles, ko lieto infekcijas ārstēšanai, var paaugstināt TRUQAP blakusparādību risku, un ārstam var būt jāsamazina TRUQAP deva. Piemēram,

- noteiktas antibiotikas (piemēram, klaritromicīns, telitromicīns);
- noteikti pretsenīšu līdzekļi (piemēram, ketokonazols, itraconazols, vorikonazols, posakonazols);
- noteikti pretvīrusu līdzekļi (piemēram, boceprevīrs, nelfinavīrs, ritonavīrs, telaprevīrs).

Dažas zāles var samazināt TRUQAP efektivitāti, piemēram, karbamazepīns, fenitoīns, divšķautņu asinszāle (augu izcelsmes līdzeklis) un rifampicīns.

TRUQAP var arī paaugstināt blakusparādību risku vai mainīt dažu citu zāļu efektivitāti, piemēram, bupropiona, karbamazepīna, ciklosporīna, fentanila, irinotekāna, simvastatīna. Ārstam var būt jāpielāgo šo zāļu deva.

Šeit uzskaitītās zāles var nebūt vienīgās, kas var mijiedarboties ar TRUQAP. Jautājiēt ārstam vai farmaceitam, ja neesat pārliecināts, vai jūsu zāles ir kādas no iepriekš minētajām zālēm.

Grūtniecība un fertilitāte

Nelietojiet TRUQAP, ja esat grūtniece vai plānojat grūtniecību. TRUQAP var kaitēt Jūsu nedzimušajam bērnam.

Ja Jūs esat sieviete, kurai var iestāties grūtniecība, ārsts Jums lūgs uzrādīt negatīvu grūtniecības testa rezultātu pirms ārstēšanas uzsākšanas un ieteiks Jums veikt grūtniecības testu šo zāļu lietošanas laikā.

Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Ja esat sieviete, Jums jāizvairās no grūtniecības iestāšanās TRUQAP lietošanas laikā. Ja Jums ir iespējama grūtniecība, pārrunājiēt ar ārstu kontracepciju. Ja Jums var iestāties grūtniecība, Jums ārstēšanas ar TRUQAP laikā un 4 nedēļas pēc pēdējās devas jālieto efektīva kontracepcija. Ja Jums ārstēšanas laikā iestājas grūtniecība, nekavējoties informējiēt ārstu.

Ja esat vīrietis, Jums, stājioties dzimumattiecībās ar partneri, kurai ir iestājusies vai var iestāties grūtniecība, TRUQAP lietošanas laikā un 16 nedēļas pēc pēdējās devas lietošanas ir jāizmanto prezervatīvs. Arī Jūsu partneri ir jāizmanto piemērota kontracepcijas metode. Jums jāinformē ārsts, ja Jūsu partneri iestājas grūtniecība.

Barošana ar krūti

Pirms TRUQAP lietošanas informējiēt ārstu, ja barojat bērnu ar krūti. Bērna drošuma apsvērumu dēļ Jūs nedrīkst barot bērnu ar krūti TRUQAP lietošanas laikā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

TRUQAP var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Ja TRUQAP lietošanas laikā jūtaties noguris, esiet īpaši piesardzīgs, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus.

TRUQAP satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

3. Kā lietot TRUQAP

Vienmēr lietojiēt šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā konsultējiētiēt ar ārstu vai farmaceitu.

- Parasti sākumdeva ir 400 mg (divas 200 mg tabletes) divas reizes dienā (kopā 4 tabletes katru dienu) četras dienas, pēc tam trīs dienas zāles nelieto. Skatīt 1. tabulu.
- Noriētiēt tabletes veselas, uzdziērot ūdeni, un lietojiēt tās ar 12 stundu starplaiku aptuveni vienā un tai pašā laikā no rētiā un vakarā zāļu lietošanas dienās.
- Nekošlētiēt, nesasmalciniētiēt un nesadaliētiēt tabletes pirms norētiēšanas. Nelietojiēt salauztiās, saplaisājušās vai citādi bojātiās tabletiētiēt, jo tā Jūs varat nesāētiēt visu devu.
- Jūs varat lietot tabletiētiēt ēšanas laikā vai neatkarētiēt no ēdienreiziētiēt.

1. tabula. TRUQAP doziēšanas shēma

Diena	1	2	3	4	5*	6*	7*
Rīts	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg			
Vakars	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg			

* Zāles nelieto 5., 6. un 7. dienā.

Zāļu lietošanas sākuma datumu uzrakstiet uz kastītes.

TRUQAP lietošanas laikā Jūs saņemsiet arī citas zāles, ko sauc par fulvestrantu. Ārsts noteiks fulvestranta devu un lietošanas shēmu.

Ja Jums ir vemšana, nelietojiet papildu devu. Lietojiet nākamo TRUQAP devu ierastajā laikā.

Izvairieties no greipfrūtu un greipfrūtu sulas lietošanas TRUQAP terapijas laikā, jo tā var pastiprināt TRUQAP blakusparādības.

Atkarībā no tā, kā Jūsu organisms reaģē uz ārstēšanu ar TRUQAP, ārsts var pielāgot TRUQAP devu. Ir ļoti svarīgi ievērot ārsta sniegtos norādījumus. Ja Jums ir noteiktas blakusparādības, ārsts var samazināt Jūsu lietoto devu, uz laiku vai pilnīgi pārtraukt zāļu lietošanu.

Lietojamais tablešu skaits ir atkarīgs no nozīmētās devas, kā norādīts turpmāk:

- 400 mg deva: divas 200 mg tabletes divas reizes dienā;
- 320 mg deva: divas 160 mg tabletes divas reizes dienā;
- 200 mg deva: viena 200 mg tablete divas reizes dienā.

Cik ilgi lietot TRUQAP

Lietojiet TRUQAP tik ilgi, cik ārsts to liek darīt.

Šī ir ilgstoša ārstēšana, kura var turpināties vairākus mēnešus vai gadus. Ārsts regulāri kontrolēs Jūsu stāvokli, lai pārbaudītu, vai ārstēšanai ir vēlamais efekts. Ja Jums ir jautājumi par to, cik ilgi jālieto TRUQAP, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja esat lietojis TRUQAP vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojusi pārāk daudz tablešu vai kāds cits ir lietojis Jūsu zāles, nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai slimnīcas darbiniekiem. Parādiet TRUQAP iepakojumu un šo instrukciju. Var būt nepieciešama medikamentoza ārstēšana.

Ja esat aizmirsis lietot TRUQAP

Ja esat izlaidis devu, Jūs joprojām varat to lietot 4 stundu laikā pēc ierastā lietošanas laikā.

Ja pēc ierastā devas lietošanas laika ir pagājušas vairāk nekā 4 stundas, izlaidiet šo devu. Lietojiet nākamo devu ierastajā laikā. Dozēšanas shēmu skatīt 1. tabulā. Nelietojiet divas devas, lai aizvietotu izlaisto devu.

Ja pārtraucat lietot TRUQAP

Nepārtrauciet TRUQAP lietošanu, izņemot gadījumus, kad tā lietošanu pārtraukt ir ieteicis ārsts. Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel savam ārstam vai farmaceitam

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja Jums TRUQAP lietošanas laikā rodas turpmāk minētās blakusparādības, nekavējoties konsultējieties ar ārstu. Ārstam var būt jāārstē šie simptomi, uz laiku jāpārtrauc zāļu lietošana, jāsamazina Jūsu lietotā deva vai pilnīgi jāpārtrauc ārstēšana ar TRUQAP.

Augsts cukura līmenis asinīs (hiperglikēmija):

- pārmērīgas slāpes un sausa mute;
- nepieciešamība urinēt biežāk nekā parasti;
- lielāks izvadītā urīna daudzums nekā parasti;

- pastiprināta ēstgriba un ķermeņa masas zudums.

Ārsts vai farmaceits kontrolēs Jūsu cukura līmeni asinīs pirms TRUQAP lietošanas uzsākšanas un tā lietošanas laikā. Ja Jums ir cukura diabēts, viņi biežāk kontrolēs Jūsu cukura līmeni asinīs.

Caureja:

- šķidra vai ūdeņaina vēdera izeja.

Ārsts vai farmaceits ieteiks Jums dzert vairāk šķidruma vai lietot zāles caurejas ārstēšanai.

Izsitumi un citas zāļu izraisītas ādas reakcijas:

- izsitumi;
- ādas apsārtums;
- pūšļu veidošanās uz lūpām, acīs vai mutē;
- ādas lobīšanās;
- sausa āda;
- ādas iekaisums ar izsitumiem;
- ādas plēkšņošanās un/vai virsmas zvīņošanās.

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja pamanāt kādu no turpmāk minētajām blakusparādībām.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- urīnceļu infekcija;
- zems hemoglobīna līmenis asinīs;
- ēstgribas zudums;
- slikta dūša;
- vemšana;
- čūliņas vai čūlas mutē ar smaganu iekaisumu (stomatīts);
- nieze;
- nogurums;
- galvassāpes.

Bieži (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- neparasta garša mutē (disgeizija);
- gremošanas traucējumi (dispepsija);
- zāļu izraisīti ādas izsitumi;
- gļotādas sāpīgums, apsārtums un tūska dažādās organisma daļās, piemēram, dzimumorgānu gļotādā (gļotādas iekaisums);
- augsts kreatinīna līmenis asinīs;
- augsts glikozētā hemoglobīna (marķieris, kas raksturo cukura līmeni asinīs pēdējo 8-12 nedēļu laikā) līmenis asinīs;
- pazemināts kālija līmenis asinīs;
- reibonis;
- sinkope (ģībonis);
- sāpes vēderā;
- drudzis;
- nieru darbības traucējumi, tai skaitā straujš nieru darbības zudums (akūts nieru bojājums);
- svara zudums

Retāk (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem):

- paaugstināta jutība;
- toksiski izsitumi uz ādas;
- diabētiskā ketoacidoze (augsta cukura līmeņa asinīs nopietna komplikācija).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktainformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt TRUQAP

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka iepakojums ir bojāts un ja tablete ir salauzta, ieplaisājusi vai citādi bojāta.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko TRUQAP satur

TRUQAP aktīvā viela ir kapivasertibs.

- Katra TRUQAP 160 mg apvalkotā tablete satur 160 mg kapivasertiba.
- Katra TRUQAP 200 mg apvalkotā tablete satur 200 mg kapivasertiba.

Citas palīgvielas ir:

- Tabletes kodols: mikrokristāliska celuloze (E460i), kalcija hidroģēnfosfāts, kroksarmelozes nātrija sāls (E468) un magnija stearāts (E470b) (skatīt 2. punktu "TRUQAP satur nātriju").
- Apvalks: hipromeloze, titāna dioksīds (E171), makrogols 3350, polidekstroze, kopovidons, vidējas virknes triglicerīdi, melnais dzelzs oksīds (E172), sarkanais dzelzs oksīds (E172), dzeltenais dzelzs oksīds (E172).

TRUQAP ārējais izskats un iepakojums

TRUQAP 160 mg apvalkotās tabletes

Apaļas, abpusēji izliektas, bēšas apvalkotas tabletes ar iespiedumu "CAV" virs "160" vienā pusē un gludas no otras puses. Aptuvenais diametrs: 10 mm.

TRUQAP 200 mg apvalkotās tabletes

Kapsulas formas, abpusēji izliektas, bēšas apvalkotas tabletes ar iespiedumu "CAV 200" vienā pusē un gludas no otras puses. Aptuvenais izmērs: 14,5 mm (garums), 7,25 mm (platums).

TRUQAP tiek piegādātas alumīnija blisteros (ar saules simbolu apzīmēts rīts/ar mēness simbolu apzīmēts vakars) pa 16 apvalkotām tabletēm. Katrā iepakojumā ir 64 tabletes (4 blisteri).

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zviedrija

Ražotājs

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Zviedrija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.

Tel: +351 21 434 61 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.

Tel: +385 1 4628 000

România

AstraZeneca Pharma SRL

Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland)

DAC

Tel: +353 1609 7100

Slovenija

AstraZeneca UK Limited

Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor

Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.

Tel: +421 2 5737 7777

Italia

AstraZeneca S.p.A.

Tel: +39 02 00704500

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy

Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel.: +371 67377100

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta |

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

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