

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversa.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

TRUQAP 160 mg pilloli miksija b'rita
TRUQAP 200 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

TRUQAP 160 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 160 mg ta' capivasertib.

TRUQAP 200 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 200 mg ta' capivasertib.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pilloli miksija b'rita (pillola).

TRUQAP 160 mg pilloli miksija b'rita

Pilloli miksija b'rita, tondi, bikonvessi u beige, imnaqqxin b'"CAV" fuq "160" fuq naħa waħda u b'xejn fuq in-naħa ta' wara. Dijametru approssimattiv: 10 mm.

TRUQAP 200 mg pilloli miksija b'rita

Pilloli miksija b'rita f'għamla ta' kapsula, bikonvessi, beige, imnaqqxa b'"CAV 200" fuq naħa waħda u b'xejn fuq in-naħa ta' wara. Daqs approssimattiv: 14.5 mm (tul), 7.25 mm (wisa').

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

TRUQAP huwa indikat flimkien ma' fulvestrant għat-trattament ta' pazjenti adulti b'kanċer tas-sider pożittiv għar-riċettur tal-estrogenu (ER), negattiv-għall-HER2, lokalment avanzat jew metastatiku wara rikorrenza jew progressjoni b'alterazzjoni waħda jew aktar ta' *PIK3CA/AKT1/PTEN* fuq jew wara kors ibbażat fuq l-endokrini (ara sezzjoni 5.1).

F'nisa ta' qabel jew waqt il-menopawża, TRUQAP u fulvestrant għandhom jiġu kkombinati ma' agonista tal-ormon li jirrilaxxa l-ormoni luteinizzanti (LHRH).

Għall-irġiel, għandu jiġi kkunsidrat l-għoti tal-agonista tal-LHRH skont l-istandards tal-prassi klinika attwali.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament bi TRUQAP għandu jinbeda u jiġi sorveljat minn tabib b'esperjenza fl-użu ta' prodotti mediċinali kontra l-kanċer.

Il-pazjenti b'kanċer tas-sider avanzat, pożittiv għall-ER, negattiv għall-HER2 għandhom jintgħażlu għal trattament bi TRUQAP abbażi tal-preżenza ta' alterazzjoni waħda jew aktar ta' PIK3CA/AKT1/PTEN permezz ta' test validat li għandu jiġi vvalutat minn IVD immarkat b'CE bl-iskop intenzjonat korrispondenti. Jekk l-IVD immarkat b'CE ma jkunx disponibbli, għandu jintuża test alternattiv validat.

Požoloġija

Id-doża rakkomandata ta' TRUQAP hija ta' 400 mg (żewġ pilloli ta' 200 mg) darbtejn kuljum, bejn wiehied u ieħor 12-il siegħa minn xulxin (doża totali ta' kuljum ta' 800 mg), għal 4 ijiem segwita minn 3 ijiem mingħajr trattament. Ara t-Tabella 1.

Tabella 1 Skeda tad-dożaġġ ta' TRUQAP għal kull ġimgħa

Jum	1	2	3	4	5*	6*	7*
Filgħodu	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg			
Filgħaxija	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg			

* L-ebda dożaġġ f'jum 5, 6 u 7.

TRUQAP għandu jingħata flimkien ma' fulvestrant. Id-doża rakkomandata ta' fulvestrant hija ta' 500 mg li tingħata fil-Jiem 1, 15, u 29, u darba fix-xahar wara dan. Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SPC) ta' fulvestrant għal aktar informazzjoni.

Doża maqbuża

Jekk tinqabeż doża ta' TRUQAP, din tista' tittiehed fi żmien 4 sigħat wara l-hin li tittiehed is-soltu. Wara aktar minn 4 sigħat, id-doża għandha tinqabeż. Id-doża li jmiss ta' TRUQAP għandha tittiehed fil-hin tas-soltu. Għandu jkun hemm mill-inqas 8 sigħat bejn id-doži.

Rimettar

Jekk il-pazjent jirremetti, ma għandhiex tittiehed doża addizzjonali. Id-doża li jmiss ta' TRUQAP għandha tittiehed fil-hin tas-soltu.

Durata tat-trattament

It-trattament b'capivasertib għandu jitkompla sakemm isseħħ progressjoni tal-marda jew tossiċità inaċċettabbli.

Aġġustamenti fid-doża

It-trattament bi TRUQAP jista' jiġi interrott biex jiġu mmanigġjati r-reazzjonijiet avversi u jista' jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża. It-tnaqqis fid-doża għal TRUQAP għandu jsir kif deskritt fit-Tabella 2. Id-doża ta' capivasertib tista' titnaqqas sa darbtejn. Fit-Tabelli 3 u 5 hija ppreżentata gwida għall-modifika fid-doża għal reazzjonijiet avversi speċifiċi.

Tabella 2 Linji gwida għat-tnaqqis fid-doża ta' TRUQAP għal reazzjonijiet avversi

TRUQAP	Doża u skeda	Numru u qawwa tal-pilloli
Doża tal-bidu	400 mg darbtejn kuljum għal 4 ijiem segwita minn 3 ijiem mingħajr trattament	Żewġ pilloli ta' 200 mg darbtejn kuljum
L-ewwel tnaqqis fid-doża	320 mg darbtejn kuljum għal 4 ijiem segwita minn 3 ijiem mingħajr trattament	Żewġ pilloli ta' 160 mg darbtejn kuljum

It-tieni tnaqqis fid-doża	200 mg darbtejn kuljum għal 4 ijiem segwita minn 3 ijiem mingħajr trattament	Pillola wahda ta' 200 mg darbtejn kuljum
---------------------------	--	---

Iperglicemija

Tabella 3 Modifika rakkomandata fid-doża għal TRUQAP minhabba iperglicemija^a

CTCAE Grad^b u valuri tal-glukożju fi stat sajjem (FG)^c qabel id-doża ta' TRUQAP	Rakkomandazzjonijiet^d
Grad 1 > ULN-160 mg/dL jew > ULN-8.9 mmol/L jew HbA1C > 7 %	Mhuwa mehtieg l-ebda aġġustament fid-doża ta' TRUQAP. Ikkunsidra l-bidu jew l-intensifikazzjoni ta' trattament ^d orali kontra d-dijabete ^e .
Grad 2 > 160-250 mg/dL jew > 8.9-13.9 mmol/L	Waqqaq TRUQAP u ibda jew intensifika trattament orali kontra d-dijabete. Jekk it-titjib għal ≤ 160 mg/dL (jew ≤ 8.9 mmol/L) jintlaħaq fi żmien 28 jum, erga' ibda TRUQAP fl-istess livell tad-doża u zomm trattament kontra d-dijabete mibdi jew intensifikat. Jekk it-titjib għal ≤ 160 mg/dL (jew ≤ 8.9 mmol/L) jintlaħaq wara 28 jum, erga' ibda TRUQAP f'livell aktar baxx tad-doża u zomm trattament kontra d-dijabete mibdi jew intensifikat.
Grad 3 > 250-500 mg/dL jew > 13.9-27.8 mmol/L	Waqqaq TRUQAP u kkonsulta dijabetologu. Ibda jew intensifika trattament orali kontra d-dijabete. Ikkunsidra prodotti mediċinali addizzjonali kontra d-dijabete bħall-insulina ^f , kif klinikament indikat. Ikkunsidra idratazzjoni ġol-vini u pprovidi mmaniġġjar kliniku xieraq skont il-linji gwida lokali. Jekk l-FG jonqos għal ≤ 160 mg/dL (jew ≤ 8.9 mmol/L) fi żmien 28 jum, erga' ibda TRUQAP f'livell tad-doża aktar baxx u zomm trattament kontra d-dijabete mibdi jew intensifikat. Jekk l-FG ma jonqosx għal ≤ 160 mg/dL (jew għal ≤ 8.9 mmol/L) fi żmien 28 jum wara trattament xieraq, waqqaq TRUQAP għalkollox.
Grad 4 > 500 mg/dL jew > 27.8 mmol/L	Waqqaq TRUQAP u kkonsulta dijabetologu. Ibda jew intensifika trattament xieraq kontra d-dijabete. Ikkunsidra l-insulina ^f , (dożaġġ u durata kif klinikament indikati), l-idratazzjoni ġol-vini u pprovidi mmaniġġjar kliniku xieraq skont il-linji gwida lokali. Jekk l-FG jonqos għal ≤ 500 mg/dL (jew ≤ 27.8 mmol/L) f'24 siegħa, imbagħad segwi l-gwida fit-tabella għall-grad rilevanti. Jekk l-FG jiġi kkonfermat għal > 500 mg/dL (jew ≥ 27.8 mmol/L) wara 24 siegħa, waqqaq it-trattament bi TRUQAP għalkollox.

^a Għall-ġestjoni ta' ketoacidożi dijabetika (DKA) suspettata jew ikkonfermata irreferi għal sezzjoni 4.4.

^b Klassifikazzjoni skont il-Verżjoni 4.03 tas-CTCAE tal-NCI.

^c Għandhom jingħataw ukoll kunsiderazzjonijiet għaž-żidiet fl-HbA1C.

^d Ara sezzjoni 4.4 għal aktar rakkomandazzjonijiet dwar il-monitoraġġ tal-glicemija u parametri metabolici oħra.

^e Għandha tiġi kkunsidrata konsultazzjoni ma' diabetologu meta jintgħażel il-prodott mediċinali kontra d-dijabete, għandu jitqies potenzjal għall-ipoglicemija bl-għoti ta' prodott mediċinali kontra d-dijabete f'jiem li ma jingħatax dożaġġ ta' TRUQAP. Il-pazjenti għandhom jikkunsidraw ukoll il-konsultazzjoni ma' dietista biex jagħmlu bidliet fl-istil tal-ħajja li jistgħu jnaqqsu l-iperglicemija (ara sezzjoni 4.4).

Bħalissa, metformin huwa l-antidijabetiku orali ppreferut rakkomandat għall-immaniġġjar ta' iperglicemija li sseħħ f'pazjenti li jkunu qed jipparteċipaw fi studji ta' capivasertib. Id-dożaġġ u l-gestjoni ta' pazjenti li jkunu qed jirċievu l-kombinazzjoni ta' metformin u capivasertib jeħtieġu kawtela. Minhabba l-interazzjoni potenzjali ta' metformin u capivasertib (ikkawżata mill-inibizzjoni ta' trasportaturi renali [eż. OCT2] involuti fl-eskrezzjoni ta' metformin), meta kemm capivasertib kif ukoll metformin jittieħdu fl-istess ħin, huwa rakkomandat monitoraġġ ta' kull ġimgha tal-kreatinina wara l-bidu ta' metformin, għal sa 3 ġimgha u mbagħad fil-Jum 1 ta' kull ċiklu minn hemm 'il quddiem.

Metformin għandu jingħata biss fil-ġranet meta capivasertib jingħata wkoll (il-half-life ta' capivasertib hija ta' madwar 8 sigħat) u għandu jitwaqqaf meta t-trattament b'capivasertib jiġi rtirat, sakemm ma jkunx klinikament indikat mod ieħor.

^f Hemm esperjenza limitata f'pazjenti li jkunu qed jirċievu l-insulina meta jkunu qed jiġu trattati bi TRUQAP.

Dijarea

Għandha tiġi kkunsidrata profilassi sekondarja f'pazjenti b'dijarea rikorrenti (ara sezzjoni 4.4).

Tabella 4 Modifika rakkomandata fid-doża għal TRUQAP minhabba dijarea

CTCAE Grad ^a	Rakkomandazzjonijiet
Grad 1	Mhuwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' TRUQAP. Ibda terapija xierqa kontra d-dijarea, immassimizza l-kura ta' appoġġ u mmonitorja kif klinikament indikat.
Grad 2	Ibda jew intensifika trattament xieraq kontra d-dijarea, immonitorja l-pazjent u jekk klinikament indikat waqqaf id-doża ta' TRUQAP għal mhux aktar minn 28 jum sakemm ikun hemm irkupru għal $\leq$ Grad 1 u kompli d-dożaġġ ta' TRUQAP bl-istess doża, jew livell wieħed aktar baxx tad-doża kif klinikament indikat. Jekk id-dijarea ta' Grad 2 tkun persistenti jew rikorrenti, żomm terapija medika xierqa u erġa' ibda TRUQAP fil-livell tad-doża aktar baxx li jmiss, kif klinikament indikat.
Grad 3	Waqqaf TRUQAP. Ibda jew intensifika trattament xieraq kontra d-dijarea u mmonitorja kif klinikament indikat. Jekk is-sintomi jitjiebu għal $\leq$ Grad 1 fi 28 jum, kompli TRUQAP f'livell wieħed aktar baxx tad-doża. Jekk is-sintomu ma jitjiebx għal $\leq$ Grad 1 fi 28 jum, waqqaf TRUQAP għalkollox.
Grad 4	Waqqaf TRUQAP għalkollox.

^a Grad skont il-Verżjoni 5.0 tas-CTCAE tal-NCI.

Raxx u reazzjonijiet ohra tal-gilda għall-medicina

Għandha tiġi kkunsidrata konsultazzjoni ma' dermatologu għall-grad kollha ta' reazzjonijiet tal-gilda għall-medicina irrispettivament mis-severità. F'pazjenti b'raxx persistenti u/jew b'okkorrenza preċedenti ta' raxx ta' grad 3, għandha tiġi kkunsidrata profilassi sekondarja billi jitkomplew l-antistamini orali u/jew l-isterojdi topiċi (ara sezzjoni 4.4).

Tabella 5 Modifika rakkomandata fid-doża għal TRUQAP minhabba raxx u reazzjonijiet ohra tal-ġilda għall-mediċina

CTCAE Grad ^a	Rakkomandazzjonijiet
Grad 1	Mhuwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' TRUQAP. Ibda emolljenti u kkunsidra ż-żieda ta' trattament orali b'antistamini mingħajr sedazzjoni kif klinikament indikat biex timmanigġja s-sintomi.
Grad 2	Ibda jew intensifika t-trattament bl-isterojdi topiċi u kkunsidra antistamini orali li ma jkunux sedattivi. Jekk ma jkun hemm l-ebda titjib bit-trattament, waqqaf TRUQAP. Kompli fl-istess livell tad-doża ladarba r-raxx isir klinikament tollerabbli.
Grad 3	Waqqaf TRUQAP. Ibda trattament dermatoloġiku xieraq bi steroidi topiku ta' qawwa moderata/akbar, antistamini orali li ma jkunux sedattivi u/jew steroidi sistemici. Jekk is-sintomi jitjiebu fi żmien 28 jum għal $\leq$ Grad 1, erga' ibda TRUQAP fuq livell wiehed aktar baxx tad-doża. Jekk is-sintomi ma jitjibux għal $\leq$ Grad 1 fi 28 jum, waqqaf TRUQAP. F'pazjenti b'okkorrenza mill-ġdid ta' raxx intollerabbli ta' $\geq$ Grad 3, ikkunsidra li twaqqaf TRUQAP għalkollox.
Grad 4	Waqqaf TRUQAP għalkollox.

^a Klassifikazzjoni skont il-Verżjoni 5.0 tas-CTCAE.

Tossiċitajiet ohra

Tabella 6 Modifika fid-doża rakkomandata u mmanigġjar għal tossiċitajiet ohra (minbarra l-iperġlicemija, id-dijarea, ir-raxx u reazzjonijiet ohra tal-ġilda għall-mediċina)

CTCAE Grad ^a	Rakkomandazzjonijiet
Grad 1	Mhuwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' TRUQAP, ibda terapija medika xierqa u mmonitorja kif klinikament indikat.
Grad 2	Waqqaf TRUQAP sakemm is-sintomi jitjiebu għal $\leq$ Grad 1.
Grad 3	Waqqaf TRUQAP sakemm is-sintomi jitjiebu għal $\leq$ Grad 1. Jekk is-sintomi jitjiebu, erga' ibda TRUQAP bl-istess doża jew b'livell wiehed aktar baxx tad-doża kif ikun klinikament xieraq.
Grad 4	Waqqaf TRUQAP għalkollox.

^a Klassifikazzjoni skont il-Verżjoni 5.0 tas-CTCAE.

Għoti flimkien ma' inibituri qawwija u moderati ta' CYP3A4

L-għoti flimkien ta' TRUQAP ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4 għandu jiġi evitat. Jekk l-għoti flimkien ma jistax jiġi evitat, id-doża ta' TRUQAP għandha titnaqqas għal 320 mg darbtejn kuljum (ekwivalenti għal doża totali ta' kuljum ta' 640 mg).

Id-doża ta' TRUQAP għandha titnaqqas għal 320 mg darbtejn kuljum (ekwivalenti għal doża totali ta' kuljum ta' 640 mg) meta tingħata flimkien ma' inibituri moderati ta' CYP3A4.

Wara t-twaqqif ta' inibitur qawwi jew moderat ta' CYP3A4, id-dożaġġ ta' TRUQAP (wara 3 sa 5 nofs ħajjiet tal-inibitur) li jkun ittiegħ qabel il-bidu tal-inibitur qawwi jew moderat ta' CYP3A4 għandu jitkompla.

Ara sezzjoni 4.5 għal aktar informazzjoni.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Mhuwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti anzjani (ara sezzjoni 5.2). Hemm *data* limitata f'pazjenti ta' ≥ 75 sena.

Indeboliment tal-kliewi

Mhuwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-kliewi ħafif jew moderat. TRUQAP mhuwiex rakkomandat għal pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever, peress li s-sigurtà u l-farmakokinetiċi ma ġewx studjati f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Mhuwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif. Hemm disponibbli *data* limitata għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat; TRUQAP għandu jingħata lil pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat biss jekk il-benefiċċju jkun akbar mir-riskju u dawn il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali ta' tossiċità. TRUQAP mhuwiex rakkomandat għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever, peress li s-sigurtà u l-farmakokinetika ma ġewx studjati f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' TRUQAP fi tfal ta' età ta' 0 sa 18-il sena ma ġewx determinati. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

TRUQAP huwa għal użu orali. Il-pilloli jistgħu jittiegħdu mal-ikel jew fuq stonku vojta (ara sezzjoni 5.2). Dawn għandhom jinbelgħu shaħ mal-ilma u ma għandhomx jintmagħdu, jitfarrku, jinħallu, jew jinqasmu. Ma għandha tittiegħ l-ebda pillola jekk din tkun maqsuma, imxaqqa jew inkella ma tkunx intatta minħabba li dawn il-metodi ma ġewx studjati fil-provi kliniċi.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Iperglicemija

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' TRUQAP f'pazjenti b'dijabete tat-Tip 1 jew dijabete tat-Tip 2 preeżistenti li jirrikjedu l-insulina u/jew f'pazjenti b'HbA1C $> 8.0\%$ (63.9 mmol/mol) ma ġietx studjata peress li dawn il-pazjenti ġew esklużi mill-istudju kliniku ta' fażi III. Dan l-istudju kien jinkludi 21 (5.9%) pazjent fil-fergħa ta' TRUQAP u fulvestrant b'HbA1C $\geq 6.5\%$. L-iperglicemija ġiet irrappurtata aktar ta' spiss f'pazjenti b'HbA1C ta' linja bażi $\geq 6.5\%$ (33.3% tal-pazjenti) minn dawk b'HbA1C ta' linja bażi $< 6.5\%$ (16.0%). Iperglicemija severa, assoċjata ma' ketoacidożi diabetika (DKA, diabetic ketoacidosis) u riżultati fatali, seħħet f'pazjenti trattati bi TRUQAP (ara sezzjoni 4.8). DKA tista' sseħħ fi kwalunkwe hin waqt it-trattament bi TRUQAP. F'xi każijiet irrappurtati, DKA żviluppat

f'inqas minn 10 ijiem. Il-pazjenti bi storja ta' dijabete mellitus jisgħu jirrikjedu trattament intensifikat kontra d-dijabete u għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib. Għal pazjenti bid-dijabete hija rakkomandata konsultazzjoni ma' diabetologu jew ma' professjonista tal-kura tas-saħħa b'esperjenza fit-trattament tal-iperglicemija.

Qabel ma jibdwu it-trattament bi TRUQAP, il-pazjenti għandhom jiġu infurmati dwar il-potenzjal ta' TRUQAP li jikkawża l-iperglicemija (ara sezzjoni 4.8) u huma mitlubin biex jikkuntattjaw immedjatement lill-professionist tal-kura tas-saħħa tagħhom jekk isegħu sintomi ta' iperglicemija (eż. għatx eċċessiv, jgħaddu l-awrina aktar ta' spiss mis-soltu jew ammont akbar ta' awrina mis-soltu, jew zieda b'telf fil-piż). F'kuntast ta' komorbiditajiet u trattamenti addizzjonali (eż. deidrazzjoni, nutrizzjoni hażina, kimoterapija/steroidi fl-istess hin, sepsis), ir-riskju li l-iperglicemija timxi lejn ketoacidożi diabetika jista' jkun ogħla. DKA għandha titqies bħala waħda mid-dijanjosi differenzjali fil-każ ta' sintomi mhux speċifiċi addizzjonali bħal dardir, rimettar, uġiġh addominali, diffikultà biex tiehu n-nifs, riħa ta' frott fin-nifs, konfużjoni, gheja mhux tas-soltu, jew nġhas. F'pazjenti fejn hemm suspett ta' DKA, it-trattament bi TRUQAP għandu jiġi interrott immedjatement. Jekk DKA tiġi kkonfermata, allura TRUQAP għandu jitwaqqaf b'mod permanenti.

Il-pazjenti jridu jiġu ttestjati għal-livelli tal-glukożju fid-demm waqt is-sawm (FG) u għall-HbA1c qabel il-bidu tat-trattament bi TRUQAP u skont l-intervalli ddikjarati f'Tabella 7. Abbażi tas-severità tal-iperglicemija, id-dożaġġ ta' TRUQAP jista' jiġi interrott, imnaqqas, jew jitwaqqaf b'mod permanenti (ara sezzjoni 4.2, Tabella 3).

Huwa rakkomandat monitoraġġ aktar frekwenti tal-glukożju fid-demm f'pazjenti li jiżviluppaw iperglicemija waqt it-trattament, f'dawk b'fatturi ta' riskju bażi għal DKA (inklużi iżda mhux esklussivi għad-dijabete mellitus, qabel id-dijabete, f'dawk li jirċievu steroidi orali regolari) u f'dawk li jiżviluppaw fatturi ta' riskju għal DKA waqt it-trattament (eż. infezzjoni, sepsis, HbA1c miżjud) (ara t-Tabella 7). Minbarra l-FG, huwa rakkomandat il-monitoraġġ tal-ketoni (preferibbilment fid-demm) u parametri metabolici oħra (kif indikat) meta pazjent jesperjenza iperglicemija.

Flimkien mal-ġestjoni rakkomandata tal-iperglicemija deskritta f'Sezzjoni 4.2 Tabella 3, huwa rakkomandat l-ġoti ta' pariri dwar bidliet fl-istil tal-ħajja għal pazjenti b'fatturi ta' riskju tal-linja bażi u dawk li jiżviluppaw iperglicemija waqt it-trattament bi TRUQAP.

Tabella 7 Skeda ta' monitoraġġ tal-livelli ta' glukożju u tal-HbA1c waqt is-sawm f'pazjenti trattati bi TRUQAP

	Skeda rakkomandata għall-monitoraġġ tal-livelli ta' glukożju u ta' HbA1c fid-demm waqt sawm fil-pazjenti kollha ttrattati bi TRUQAP	Skeda rakkomandata ta' monitoraġġ tal-livelli ta' glukożju u ta' HbA1c waqt sawm f'pazjenti bid-dijabete u ttrattati bi TRUQAP ¹
Fl-iskrinjar, qabel ma jinbeda t-trattament bi TRUQAP	Ittestja l-livelli ta' glukożju (FG) tal-HbA1c fid-demm waqt is-sawm, u ottimizza l-livell ta' glukożju fid-demm tal-pazjent (ara Tabella 3).	
Wara l-bidu tat-trattamenti bi TRUQAP	Immonitorja l-livell ta' glukożju waqt is-sawm fil-ġimgħat 1, 2, 4, 6 u 8 wara l-bidu tat-trattament u kull xahar minn hemm 'il quddiem. Huwa rakkomandat li tittestja FG qabel id-doża f'Jum 3 jew 4 tal-ġimgħa tad-dożaġġ. L-HbA1c għandu jiġi mmonitorjat kull 3 xhur.	

	Immonitorja/immonitorja l-livell ta' glukożju tiegħek stess waqt is-sawm regolament, aktar ta' spiss fl-ewwel 4 ġimghat u speċjalment fl-ewwel ġimghatejn ta' kura, skont l-istruzzjonijiet ta' professjonista tal-kura tas-saħħa*.	Immonitorja/immonitorja l-livell ta' glukożju tiegħek stess waqt is-sawm għall-ewwel ġimagħtejn tat-trattament. Imbagħad kompli mmonitorja l-livell ta' glukożju waqt is-sawm kemm-il darba jkun meħtieġ biex timmanigġja l-iperglicemija skont l-istruzzjonijiet ta' professjonista tal-kura tas-saħħa*. Testijiet addizzjonali tal-HbA1c huma rakkomandati f' ġimgha 4 bid-dijabete, bil-pre-dijabete, jew bl-iperglicemija fil-linja bażi.
Jekk tiżviluppa iperglicemija wara li jinbada t-trattament bi TRUQAP	Immonitorja l-livell tal-glukożju waqt is-sawm kif indikat klinikament (mill-inqas darbtejn fil-ġimgha, jiġifieri fil-ġranet meta tittiehed id-doża u fil-ġranet meta ma tittiehidx id-doża tat-trattament b'capivasertib) sakemm l-FG jonqos għal-livelli bażi². Għandha tiġi kkunsidrata konsultazzjoni ma' prattikant tal-kura tas-saħħa b' għarfien espert fit-trattament tal-iperglicemija. Skont is-severità tal-iperglicemija, id-dożaġġ ta' TRUQAP jista' jiġi interrott, imnaqqas, jew imwaqqaf b' mod permanenti (ara sezzjoni 4.2, Tabella 3). Waqt it-trattament b' medikazzjoni kontra d-dijabete, l-FG għandu jiġi mmonitorjat għal mill-inqas darba fil-ġimgha għal xahrejn, segwit minn darba kull ġimghatejn jew kif indikat klinikament².	
* Il-monitoraġġ kollu tal-glukożju għandu jsir fid-diskrezzjoni tat-tabib kif indikat klinikament. ¹ Huma meħtieġa Testijiet FG aktar frekwenti f'pazjenti bi storja medika ta' dijabete mellitus, f'pazjenti mingħajr storja ta' dijabete mellitus preċedenti u li juru FG ta' > ULN 160 mg/dL (> ULN 8.9 mmol/L) waqt it-trattament, f'pazjent b'użu konkomitanti ta' kortikosteroidi, jew f'dawk b'infezzjonijiet interkurrenti, jew b'kundizzjonijiet oħra li jistgħu jeħtieġu ġestjoni intensifikata tal-glicemija biex jipprevjenu aggravar ta' metabolizmu indebolit tal-glukożju u kumplikazzjonijiet potenzjali, jiġifieri ketoacidozi diabetika. ² Huwa rakkomandat li tittestja l-FG qabel id-doża fil-Jum 3 jew 4 tal-ġimgha tad-dożaġġ.		

Dijarea

Fil-maġġoranza tal-pazjenti ttrattati bi TRUQAP ġew irrappurtati każijiet ta' dijarea (ara sezzjoni 4.8). Konsegwenzi kliniċi tad-dijarea jistgħu jinkludu deidratazzjoni, ipokalemija u ħsara akuta fil-kliwi, li lkoll, flimkien ma' aritmiji kardijaċi (b' ipokalemija bħala fattur ta' riskju) ġew irrappurtati waqt it-trattament bi TRUQAP. Abbażi tas-severità tad-dijarea, id-dożaġġ ta' TRUQAP jista' jiġi interrott, imnaqqas, jew jitwaqqaf għalkollox (ara sezzjoni 4.2, Tabella 4). Agħti parir lill-pazjenti biex jibdew trattament kontra d-dijarea mal-ewwel sinjal ta' dijarea, iżidu l-fluwidi orali jekk isehhu sintomi ta' dijarea waqt li jkunu qed jieħdu TRUQAP. Iż-żamma tan-normovolemija u tal-bilanċ tal-elettroliti hija meħtieġa f' pazjenti bid-dijarea biex jiġu evitati kumplikazzjonijiet relatati mal-ipovolemija u livelli baxxi ta' elettroliti.

Raxx u reazzjonijiet oħra tal-ġilda għall-medicina

F' pazjenti li kienu qed jirċievu TRUQAP, ġew irrappurtati reazzjonijiet tal-ġilda għall-medicina, inkluż eritema multiforme u dermatite esfoljattiva ġeneralizzata (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' raxx jew ta' dermatite u abbażi tas-severità tar-reazzjonijiet tal-ġilda għall-medicina, id-dożaġġ jista' jiġi interrott, imnaqqas, jew jitwaqqaf għalkollox (sezzjoni 4.2, Tabella 5). Hija rakkomandata konsultazzjoni bikrija ma' dermatologu biex tiġi żgurata preċiżjoni dijanjostika akbar u mmanigġjar xieraq.

Pazjenti esklużi mill-istudju

L-effikaċja u s-sigurtà ta' dan il-prodott mediċinali ma ġewx studjati f' pazjenti b' mard vixxerali sintomatiku.

Il-pazjenti bi storja ta' mard kardijaku klinikament sinifikanti inkluż QTcF > 470 msec, kwalunkwe fattur li żied ir-riskju ta' titwil tal-QTc jew ir-riskju ta' avvenimenti aritmici jew ir-riskju ta' indeboliment tal-funzjoni kardijaka, jew pazjenti b' dijabete tat-Tip 1 u dijabete tat-Tip 2 preeżistenti li jirrikjedu l-insulina, u pazjenti b' HbA1C > 8.0% (63.9 mmol/mol) ġew esklużi minn CAPItello-291. Dan għandu jiġi kkunsidrat jekk TRUQAP jiġi preskritt f' dawn il-pazjenti.

Prodotti mediċinali ohra

L-ġhoti flimkien ta' inibituri qawwija jew moderati ta' CYP3A4 ma' TRUQAP jista' jwassal għal żieda fl-esponiment ta' capivasertib u konsegwentement għal riskju akbar ta' tossiċità. Irreferi għal sezzjoni 4.2 dwar il-modifika fid-doża ta' TRUQAP meta jingħata flimkiein ma' inibituri ta' CYP3A4.

Għall-kuntrarju, l-ġhoti flimkien ta' indutturi qawwija u moderati ta' CYP3A4 jista' jwassal għal esponiment imnaqqas għal capivasertib. L-ġhoti konkomitanti ta' indutturi qawwija u moderati ta' CYP3A4 u TRUQAP għandu jiġi evitat.

Kontenut ta' sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f' kull doża, jiġifieri essenzjalment "hieles-mis-sodium".

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Capivasertib jiġi primarjament metabolizzat mill-enzimi ta' CYP3A4 u UGT2B7. *In vivo*, capivasertib huwa inibitur ta' CYP3A4 dghajjed u li jiddependi miż-żmien.

Prodotti mediċinali li jistgħu jżidu l-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' capivasertib

Inibituri qawwija ta' CYP3A4

L-ġhoti flimkien ta' TRUQAP ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4 iżid il-konċentrazzjoni ta' capivasertib, li tista' żżid ir-riskju ta' tossiċità ta' TRUQAP. L-ġhoti flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4 (eż. boceprevir, ceritinib, clarithromycin, cobicistat, conivaptan, ensitrelvir, idelalisib, indinavir, itraconazole, josamycin, ketoconazole, lonafarnib, mibefradil, mifepristone, nefazodone, nelfinavir, posaconazole, ribociclib, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telithromycin, troleandomycin, tucatinib, voriconazole, grejpfrut jew meraq tal-grejpfrut) għandu jiġi evitat. Jekk l-ġhoti flimkien ma' jkunx jista' jiġi evitat, id-doża ta' TRUQAP għandha titnaqqas (ara sezzjoni 4.2). L-ġhoti flimkien ta' doži multipli ta' 200 mg tal-inibitur qawwi ta' CYP3A4 itraconazole żied l-esponiment totali (AUC_{inf}) u l-konċentrazzjoni massima (C_{max}) ta' capivasertib b' 95 % u 70 %, rispettivament, meta mqabbel ma' capivasertib li ngħata waħdu.

Inibituri moderati ta' CYP3A4

L-ġhoti flimkien ta' TRUQAP ma' inibituri moderati ta' CYP3A4 iżid il-konċentrazzjoni ta' capivasertib, li jista' jżid ir-riskju ta' tossiċità bi TRUQAP. Id-doża ta' TRUQAP għandha titnaqqas meta jingħata flimkien ma' inibitur moderat ta' CYP3A4 (eż. aprepitant, ciprofloxacin, cyclosporine, diltiazem, erythromycin, fluconazole, fluvoxamine, tofisopam, verapamil) (ara sezzjoni 4.2).

Prodotti medicinali li jistgħu jnaqqsu l-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' capivasertib

Indutturi qawwi ta' CYP3A4

L-ghoti flimkien ta' TRUQAP ma' indutturi qawwi ta' CYP3A4 (eż. carbamazepine, phenytoin, rifampicin, St. John's wort) għandu jiġi evitat. L-ghoti flimkien ta' capivasertib mal-induttur qawwi ta' CYP3A4 enzalutamide naqqas l-AUC ta' capivasertib b'madwar 40 % sa 50 %.

Indutturi moderati ta' CYP3A4

L-ghoti flimkien ta' capivasertib ma' induttur moderat ta' CYP3A4 għandu l-potenzjal li jnaqqas il-konċentrazzjoni ta' capivasertib. Dan jista' jnaqqas l-effikaċja ta' TRUQAP. L-ghoti flimkien ta' indutturi moderati ta' CYP3A4 għandu jiġi evitat (eż. bosentan, cenobamate, dabrafenib, elagolix, etravirine, lersivirine, lesinurad, lopinavir, lorlatinib, metamizole, mitapivat, modafinil, nafcillin, pexidartinib, phenobarbital, rifabutin, semagacestat, sotorasib, talviraline, telotristat ethyl, thioridazine).

Prodotti medicinali li l-konċentrazzjonijiet tagħhom fil-plażma jistgħu jinbidlu minn capivasertib

Substrati ta' CYP3A

Il-konċentrazzjoni ta' prodotti medicinali li jiġu eliminati primarjament permezz tal-metaboliżmu ta' CYP3A tista' tiżdied meta jingħataw flimkien ma' TRUQAP li mbagħad tista' twassal għal żieda fit-tossicità skont il-medda terapewtika tagħhom. Capivasertib żied l-AUC ta' midazolam bi 15 % għal 77 % u għalhekk huwa inibitur dgħajef ta' CYP3A (ara sezzjoni 5.2). Jista' jkun meħtieġ agġustament fid-doża għall-prodotti medicinali li jiġu eliminati primarjament permezz tal-metaboliżmu ta' CYP3A u li għandhom medda terapewtika limitata (eż. carbamazepine, cyclosporine, fentanyl, pimozone, simvastatin, tacrolimus). Għandu jiġi kkonsultat l-SmPC tal-prodotti medicinali l-oħra għar-rakkomandazzjonijiet rigward l-ghoti flimkien ma' inibituri dgħajfa ta' CYP3A4.

Substrati ta' CYP2D6 b'indici terapewtiku dejjaq

Evalwazzjonijiet *in vitro* indikaw li capivasertib għandu l-potenzjal li jinibixxi l-attivitàjiet tal-enzimi tal-CYP2D6. Capivasertib għandu jintuża b'kawtela flimkien ma' substrati sensittivi ta' enzimi tal-CYP2D6 li juru indici terapewtiku dejjaq minhabba li capivasertib jista' jżid l-espożizzjoni sistemika ta' dawn is-substrati.

Substrati ta' CYP2B6 b'indici terapewtiku dejjaq

Evalwazzjonijiet *in vitro* indikaw li capivasertib għandu l-potenzjal li jinduċi l-attivitàjiet tal-enzimi tal-CYP2B6. Capivasertib għandu jintuża b'kawtela flimkien ma' substrati sensittivi ta' enzimi tal-CYP2B6 li juru indici terapewtiku dejjaq (eż. bupropion) minhabba li capivasertib jista' jnaqqas l-espożizzjoni sistemika ta' dawn is-substrati.

Substrati UGT1A1 b'indici terapewtiku dejjaq

Evalwazzjonijiet *in vitro* indikaw li capivasertib għandu l-potenzjal li jinibixxi l-attivitàjiet tal-enzimi tal-UGT1A1. Capivasertib għandu jintuża b'kawtela flimkien ma' substrati sensittivi ta' enzimi tal-UGT1A1 li juru indici terapewtiku dejjaq (eż. irinotecan) minhabba li capivasertib jista' jżid l-espożizzjoni sistemika ta' dawn is-substrati.

Interazzjonijiet ma' trasportaturi tal-fwied (BCRP, OATP1B1, OATP1B3)

L-esponiment ta' prodotti medicinali li huma sensittivi għall-inibizzjoni ta' BCRP, OATP1B1 u/jew OATP1B3 jekk jiġu metabolizzati minn CYP3A4, jista' jiżdied bl-ghoti flimkien ma' TRUQAP. Dan jista' jwassal għal żieda fit-tossicità. Skont il-medda terapewtika tagħhom, jista' jkun meħtieġ agġustament fid-doża għall-prodotti medicinali li huma sensittivi għall-inibizzjoni ta' BCRP, OATP1B1 u/jew OATP1B3, jekk jiġu metabolizzati minn CYP3A4 (eż. simvastatin). Għandu jiġi kkonsultat l-SmPC tal-prodotti medicinali l-oħra għar-rakkomandazzjonijiet rigward l-ghoti flimkien ma' inibituri ta' CYP3A4, BCRP, OATP1B1 u OATP1B3.

Interazzjonijiet ma' trasportaturi tal-kliwi (MATE1, MATE2K, OCT2)

L-esponiment ta' prodotti mediċinali li huma sensitivi għall-inibizzjoni ta' MATE1, MATE2K u/jew OCT2 jista' jżied bl-għoti flimkien ma' TRUQAP. Dan jista' jwassal għal żieda fit-tossicità. Skont il-medda terapewtika tagħhom, jista' jkun meħtieġ agġustament fid-doża għall-prodotti mediċinali li huma sensitivi għall-inibizzjoni ta' MATE1, MATE2K u OCT2 (eż. dofetilide, procainamide). Għandu jiġi kkonsultat l-SmPC tal-prodotti mediċinali l-oħra għar-rakkomandazzjonijiet dwar l-għoti flimkien ma' inibituri ta' MATE1, MATE2K u/jew OCT2. Jistgħu jiġu osservati żidiet temporanji fil-kreatinina fis-seru matul it-trattament bi TRUQAP minhabba l-inibizzjoni ta' OCT2, MATE1 u MATE2K minn capivasertib.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

In-nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jingħataw parir biex jevitaw li joħorġu tqal waqt li jkun qed jirċievu TRUQAP. Għandu jsir test tat-tqala fuq nisa li jistgħu joħorġu tqal qabel ma jinbeda t-trattament u jiġi vverifikat li dan jagħti riżultat negattiv. Matul it-trattament kollu għandu jiġi kkunsidrat ittestjar mill-ġdid.

Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jużaw kontraċettivi effettivi waqt l-użu ta' TRUQAP u għall-perjodi ta' wara t-tlestija tat-trattament bi TRUQAP: mill-inqas 4 ġimgħat għan-nisa u 16-il ġimgħa għall-irġiel.

Tqala

M'hemmx *data* dwar l-użu ta' TRUQAP f'nisa tqal. Studji f'animali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Għalhekk, l-użu ta' TRUQAP mhux irrikmandat waqt it-tqala u fin-nisa li mhumiex jużaw kontraċettivi.

Treddigh

Mhux magħruf jekk capivasertib jew il-metaboliti tiegħu humiex eliminati fil-halib tas-sider tal-bniedem. L-esponiment għal capivasertib ġie kkonfermat fil-frieħ li kienu qed jitreddgħu li jista' jindika l-eskrezzjoni ta' capivasertib fil-halib. Ir-riskju għat-tarbija li titredda' mhux eskluż (ara sezzjoni 5.3). It-treddigh għandu jitwaqqaf waqt it-trattament bi TRUQAP.

Fertilità

M'hemm l-ebda *data* klinika dwar il-fertilità. Fi studji f'animali, ma ġie osservat l-ebda effett avvers fuq l-organi riproduttivi femminili, iżda l-effett fuq il-fertilità femminili fil-firien ma ġie studjat. Capivasertib irriżulta f'tossicità testikulari u jista' jindebolixxi l-fertilità fi rġiel b'potenzjal riproduttiv (ara sezzjoni 5.3).

Jekk jogħġbok irreferi għal sezzjoni 4.6 tal-informazzjoni dwar il-preskrizzjoni għal fulvestrant.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

TRUQAP jista' jkollu effetti minuri fuq il-hila biex issuq u thaddem magni minhabba li matul it-trattament b'capivasertib ġew irrapporati għeja, sturdament u sinkope (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Is-sommarju tal-profil tas-sigurtà ta' TRUQAP huwa bbażat fuq *data* minn 355 pazjent li rċevew TRUQAP u fulvestrant fl-istudju ta' fażi III (CAPItello-291). Id-durata medjana ta' esponiment għal capivasertib f'CAPItello-291 kienet ta' 5.42 xhur, b'27 % tal-pazjenti esposti għal ≥ 12 -il xahar.

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni kienu dijarea (72.4 %), raxx (40.3 %), nawsja (34.6 %), għeja (32.1 %), rimettar (20.6 %), stomatite (17.2 %), ipergliċemija (17.2 %), uġiġħ ta' ras (16.9%) u tnaqqis fl-aptit (16.6 %).

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni ta' grad 3 jew 4 kienu raxx (12.4 %), dijarea (9.3 %), ipergliċemija (2.3 %), ipokalimja (2.3%), anemija (2.0 %) u stomatite (2.0 %).

Gew osservati reazzjonijiet avversi serji f'7.0 % tal-pazjenti li kienu qed jirċievu TRUQAP u fulvestrant. L-aktar reazzjonijiet avversi serji komuni rrapportati f'pazjenti li kienu qed jirċievu TRUQAP u fulvestrant kienu jinkludu raxx (2.3 %), dijarea (1.7 %) u rimettar (1.1 %).

Tnaqqis fid-doża minhabba reazzjonijiet avversi ġie rrapportat fi 17.7 % tal-pazjenti. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni li wasslu għal tnaqqis fid-doża ta' TRUQAP kienu dijarea (7.9 %) u raxx (4.5 %).

It-twaqqif tat-trattament minhabba reazzjonijiet avversi seħħ f'9.9 % tal-pazjenti. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni li wasslu għat-twaqqif tat-trattament kienu raxx (4.5 %), dijarea (2 %) u rimettar (2 %).

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Tabella 8 telenka r-reazzjonijiet avversi abbażi ta' *data* miġbura minn pazjenti ttrattati bi TRUQAP u fulvestrant fl-istudji kliniċi bid-doża rakkomandata.

Ir-reazzjonijiet avversi għal medicina (ADRs) huma organizzati skont is-Sistema tal-Klassifika tal-Organi (SOC) MedDRA. F'kull SOC, it-termini preferuti huma kkategorizzati skont il-frekwenza li tonqos imbagħad bis-severità li tonqos. Il-frekwenzi tal-okkorrenza ta' reazzjonijiet avversi huma ddefiniti bħala: komuni hafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10\,000$ sa $< 1/1\,000$); rari hafna ($< 1/10\,000$) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli).

Tabella 8 Reazzjonijiet avversi għal medicina osservati f'pazjenti ttrattati bi TRUQAP

SOC MedDRA	Terminu MedDRA	Kwalunkwe grad (%)
Infazzjonijiet u infestazzjonijiet	Infazzjoni tal-apparat tal-awrina ¹	Komuni hafna
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Anemija	Komuni hafna
Disturbi fis-sistema immunitarja	Sensittività eċċessiva ²	Komuni
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Ipergliċemija ³	Komuni hafna
	Tnaqqis fl-aptit	Komuni hafna
	Ipokalimja ⁴	Komuni
	Ketoacidożi diabetika ⁵	Mhux komuni
	Uġiġħ ta' ras	Komuni hafna

SOC MedDRA	Terminu MedDRA	Kwalunkwe grad (%)
Disturbi fis-sistema nervuża	Disgewżja	Komuni
	Sturdament	Komuni
	Sinkope	Komuni
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Ħsara akuta fil-kliewi	Komuni
Disturbi gastro-intestinali	Ħalq xott	Komuni
	Uġigh addominali	Komuni
	Dijarea ²	Komuni ħafna
	Dardir	Komuni ħafna
	Rimettar	Komuni ħafna
	Stomatite ⁶	Komuni ħafna
	Dispepsja	Komuni
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Raxx ⁷	Komuni ħafna
	Prurite	Komuni ħafna
	Ġilda xotta	Komuni
	Eritema multiforme	Komuni
	Eruzzjoni minħabba l-mediċini	Mhux komuni
	Dermatite	Mhux komuni
	Dermatite esfoljattiva ġeneralizzata	Mhux komuni
	Eruzzjoni tossika tal-ġilda	Mhux komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Gheja ⁸	Komuni ħafna
	Infjammazzjoni tal-mukuża	Komuni
	Deni ⁹	Komuni
Investigazzjonijiet	Żieda fil-kreatinina fid-demm	Komuni
	Tnaqqis fil-piż	Komuni
	Żieda fl-emoglobina glikosilata	Komuni

¹ Infezzjoni tal-apparat tal-awrina tinkludi infezzjoni tal-apparat tal-awrina u ċistite.

² Tinkludi termini relatati oħra.

³ Iperglicemija tinkludi żieda fil-glukożju fid-demm, dijabete mellitus, iperglicemija, dijabete mellitus tat-tip 2.

⁴ Ipokalemija tinkludi tnaqqis fil-potassju fid-demm u ipokalemija.

⁵ Ketoacidożi dijabetika tinkludi ketoacidożi dijabetika u ketoacidożi.

⁶ Stomatite tinkludi ulċera aftuża, ulċerazzjoni fil-ħalq u stomatite.

⁷ Raxx jinkludi eritema, raxx, raxx eritematuż, raxx makulari, raxx makulopapulari, raxx papulari u raxx pruritiku.

⁸ Għeja tinkludi astenja u għeja kbira.

⁹ Deni jinkludi żieda fit-temperatura tal-ġisem u deni.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Iperglicemija

Iperglicemija ta' kwalunkwe grad seħħet f'61 (17.2 %) pazjent u ta' grad 3 jew 4 seħħet fi 8 (2.3 %) pazjenti li kienu qed jirċievu TRUQAP. Iż-żmien medjan għall-ewwel okkorrenza tal-iperglicemija kien ta' 15-il jum (medda: 1 sa 367). Fl-istudju, kien meħtieġ tnaqqis fid-doża f'żewġ (0.60 %) pazjenti u pazjent wieħed (0.30 %) ma kompliex it-trattament minhabba l-iperglicemija. Fil-61 pazjent b'iperglicemija, 29 (47.5 %) pazjent ġew ittrattati permezz ta' medikazzjoni kontra l-iperglicemija (inkluża l-insulina f'16.4 %). Ara sezzjoni 4.4.

Dijarea

Seħħew każijiet ta' dijabeta f'257 (72.4 %) pazjent li kienu qed jirċievu TRUQAP. Dijarea ta' grad 3 u/jew 4 seħħet fi 33 (9.3 %) pazjent. Iż-żmien medjan għall-ewwel okkorrenza kien ta' 8 ijiem (medda minn 1 sa 519). Kien meħtieġ tnaqqis fid-doża fi 28 (7.9 %) pazjent u 7 (2.0 %) pazjenti waqfqu TRUQAP minhabba d-dijarea. Fil-257 pazjent bid-dijarea, kienet meħtieġa medikazzjoni kontra d-dijarea f'59 % (151/257) tal-pazjenti biex jiġu ġestiti s-sintomi tad-dijarea.

Raxx

Ġie rrapportat raxx (li jinkludi eritema, raxx, raxx eritematuż, raxx makulari, raxx makulopapulari, raxx papulari, u raxx pruritiku) f'143 (40.3 %) pazjent. Iż-żmien medjan għall-ewwel okkorrenza ta' raxx kien ta' 12-il jum (medda 1-226). Grad 3 u/jew 4 seħħ f'44 (12.4 %) tal-pazjenti li rċeew capivasertib. Eritema multiforme seħħet f'6 (1.7 %) pazjenti u l-oġġla grad kien ta' grad 3 fi 3 (0.8 %) mill-pazjenti. Dermatite ġeneralizzata seħħet f'2 (0.6 %) pazjenti, dawn l-avvenimenti kienu ta' severità ta' grad 3. Kien meħtieġ tnaqqis fid-doża f'16-il (4.5 %) pazjent u 16-il (4.5 %) pazjent waqfqu TRUQAP minhabba r-raxx.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professionisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Bħalissa m'hemm l-ebda trattament speċifiku fil-każ ta' doża eċċessiva bi TRUQAP. Dożaġġ ta' capivasertib oġġla minn dak indikat jista' jżid ir-riskju ta' reazzjonijiet avversi ta' capivasertib, inkluża d-dijarea. It-tobba għandhom isegwu miżuri ġenerali ta' appoġġ u l-pazjenti għandhom jiġu ttrattati b'mod sintomatiku.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti antineoplastiċi, aġenti antineoplastiċi oħra, Kodiċi ATC: L01EX27.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Capivasertib huwa inibitur qawwi u selettiv tal-attività tal-kinażi tat-tliet iżoformi kollha ta' AKT ta' kinażi ta' serina/treonina AKT (AKT1, AKT2 u AKT3). L-AKT huwa nodu ewlieni fil-kaskata ta' sinjalar ta' fosfatidilinositol 3-kinażi (PI3K) li tirregola bosta proċessi taċ-ċelluli inkluż is-sopravivenza taċ-ċelluli, il-proliferazzjoni, iċ-ċiklu taċ-ċelluli, il-metabolizmu, it-traskrizzjoni tal-ġeni u l-migrazzjoni taċ-ċelluli. L-attivazzjoni tal-AKT fit-tumuri hija riżultat ta' attivazzjoni upstream minn passaġġi oħra ta' sinjalar, mutazzjonijiet ta' *AKT1*, telf tal-funzjoni tal-Omologu tal-Fosfatażi u t-Tensina (*Phosphate and Tensin Homolog* - PTEN) u mutazzjonijiet fis-subunità katalitika ta' PI3K (*PIK3CA*).

Capivasertib inaqqas it-tkabbir tal-linji taċ-ċelluli derivati minn tumuri solidi u mard ematoloġiku, fosthom il-linji taċ-ċelluli tal-kanċer tas-sider b'mutazzjonijiet ta' *PIK3CA* jew *AKT1* jew mingħajrhom, jew alterazzjonijiet tal-*PTEN*.

It-trattament b'capivasertib u b'fulvestrant wera rispons kontra t-tumuri f'firxa ta' mudelli PDX tal-kanċer tas-sider tal-bniedem ER+ li jirrappreżentaw subsettijiet differenti tal-kanċer tas-sider. Dan kien jinkludi mudelli b'mutazzjonijiet jew b'alterazzjonijiet li jistgħu jiġu identifikati u mingħajrhom f'*PIK3CA*, *PTEN* jew *AKT1*.

Elettrofizioloġija kardijaka

Abbażi ta' analiżi tar-rispons tal-esponiment tad-*data* minn 180 pazjent b'tumuri malinni solidi avvanzati li rċevew dożi ta' capivasertib minn 80 sa 800 mg, it-titwil tal-QTcF imbassar kien ta' 3.87 ms fis- C_{max} medja fi stat fiss wara 400 mg darbtejn kuljum.

Effikaċja klinika

CAPitello-291 kien studju randomizzat, double-blind, ikkontrollat bil-placebo li rreġistra 708 pazjenti, imfassal biex jistudja l-effikaċja u s-sigurtà ta' TRUQAP flimkien ma' fulvestrant f'nisa adulti, ta' qabel jew wara l-menopawża, u fi rġiel adulti b'kanċer tas-sider lokalment avvanzat (inoperabbli) jew metastatiku pożittiv għall-ER u negattiv għall-HER2 (definit b'hala IHC 0 jew 1+, jew IHC 2+/ISH-) li minnhom 289 pazjent kellhom tumuri b'alterazzjoni waħda jew aktar eligibbli ta' *PIK3CA/AKT1/PTEN* wara rikorrenza jew progressjoni fuq jew wara trattament ibbażat fuq inibitur tal-aromatażi (speċifikament l-AI).

Il-pazjenti ġew esklużi jekk kellhom aktar minn żewġ linji ta' terapija endokrinali għal marda lokalment avvanzata (inoperabbli) jew metastatika, aktar minn linja waħda ta' kimoterapija għal marda lokalment avvanzata (inoperabbli) jew metastatika, trattament preċedenti b'inibituri ta' AKT, PI3K, mTOR, fulvestrant u/jew SERDs oħra, anormalitajiet klinikament sinifikanti tal-metabolizmu tal-glukożju (definiti b'hala pazjenti b'diabet mellitus Tip 1 jew Tip 2 li jehtieġu trattament bl-insulina, u/jew $HbA1c > 8.0\%$ (63.9 mmol/mol)), storja ta' mard kardijaku klinikament sinifikanti, u mard vixxerali sintomatiku, jew kwalunkwe piż tal-marda li jagħmel il-pazjent inelegibbli għal terapija endokrinali.

Il-pazjenti ġew randomizzati 1:1 biex jirċievu jew 400 mg ta' TRUQAP (N=355) jew placebo (N=353) mogħtija darbtejn kuljum għal 4 ijiem segwiti minn 3 ijiem mingħajr trattament kull ġimgħa ta' ċiklu ta' trattament ta' 28 jum. Fulvestrant 500 mg ingħata fiċ-ċiklu 1 jum 1 u 15 imbagħad f'jum 1 ta' ċiklu ta' 28 jum. In-nisa ta' qabel jew waqt il-menopawża ġew ittrattati b'agonista tal-LHRH. Ir-randomizzazzjoni ġiet stratifikata bil-preżenza ta' metastazijiet tal-fwied, trattament preċedenti b'inibituri ta' CDK4/6 u r-reġjun ġeografiku. It-trattament ingħata sakemm kien hemm progressjoni tal-marda, mewt, irtirar tal-kunsens, jew tossiċità inaċċettabbli. Qabel ir-randomizzazzjoni, ingħabar kampjun tat-tumur biex jiġi ddeterminat l-istatus ta' bidla ta' *PIK3CA/AKT1/PTEN* retrospettivament permezz ta' ttestjar ċentrali.

Il-karatteristiċi demografiċi u tal-linja bażi kienu bbilanċjati sew bejn il-fergħat. Mis-708 pazjenti, l-età medjana kienet ta' 58 sena (medda ta' 26 sa 90 u 30.7 % kellhom aktar minn 65 sena); nisa (99 %);

Bojod (57.5 %), Azjatiċi (26.7 %), Suwed (1.1 %); status ta' prestazzjoni tal-Grupp Onkologiku tal-Kooperattiva tal-Lvant (ECOG) 0 (65.7 %), 1 (34.2 %), 21.8 % kienu ta' qabel jew waqt il-menopawża. Il-pazjenti kollha rċewew terapija preċedenti bbażata fuq l-endokrini (trattament 100 % ibbażat fuq AI u 44.1 % irċiewew tamoxifen). Trattament preċedenti b'inibitur ta' CDK4/6 gie rrapportat f' 70.1 % tal-pazjenti. Il-kimoterapija għal marda lokalment avvanzata (inoperabbli) jew metastatika giet irrappurtata fi 18.2 % tal-pazjenti. Id-demografija tal-pazjenti għal dawk fis-sottogrupp mibdul ta' *PIK3CA/AKT1/PTEN* kienet ġeneralment rappreżentattiva tal-popolazzjoni tal-istudju ġenerali.

Il-punti tat-tmiem primarji doppji kienu s-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS) ivvalutata mill-investigatur fil-popolazzjoni ġenerali u l-PFS fis-sottogrupp mibdul tal-*PIK3CA/AKT1/PTEN* skont il-Kriterji ta' Evalwazzjoni tar-Rispons f' Tumuri Solidi (RECIST) v1.1.

Fid-data tal-qtugħ tad-data (DCO, data cutoff date) tal-15 ta' Awwissu 2022, l-istudju wera titjib statistikament sinifikanti fil-PFS għal pazjenti li kienu qed jirċievu TRUQAP u fulvestrant meta mqabbla ma' pazjenti li kienu qed jirċievu l-placebo u fulvestrant, kemm fil-popolazzjoni ġenerali kif ukoll fis-sottogrupp mibdul tal-*PIK3CA/AKT1/PTEN* (ara tabella 9). Analizi esploratorja tal-PFS fit-313 (44%) il-pazjent li t-tumuri tagħhom ma kellhomx alterazzjoni ta' *PIK3CA/AKT1/PTEN* uriet HR ta' 0.79 (95% CI: 0.61, 1.02), li tindika li d-differenza fil-popolazzjoni ġenerali kienet primarjament attribwita għar-riżultati osservati fil-popolazzjoni tal-pazjenti li t-tumuri tagħhom kellhom alterazzjoni ta' *PIK3CA/AKT1/PTEN*. Ir-riżultati tal-PFS mill-valutazzjoni tal-investigatur kienu appoġġati minn riżultati konsistenti minn valutazzjoni ta' rieżami ċentrali indipendenti blinded (BICR). L-ORR ivvalutata mill-investigatur f' pazjenti li kienu qed jirċievu TRUQAP u fulvestrant u placebo u fulvestrant kienet ta' 22.9 % u 12.2 %, rispettivament, fil-popolazzjoni ġenerali u 28.8 % u 9.7 %, rispettivament, fis-sottogrupp mibdul.

Analizi *interim* speċifikata minn qabel tal-OS (DCO 15 ta' April 2024, mietu 59% tal-pazjent) uriet HR ta' 0.88 (95% CI: 0.65, 1.19) fis-sottogrupp mibdul tal-*PIK3CA/AKT1/PTEN*.

Ir-riżultati tal-effikaċja huma ppreżentati fit-Tabella 9 u fil-Figura 1.

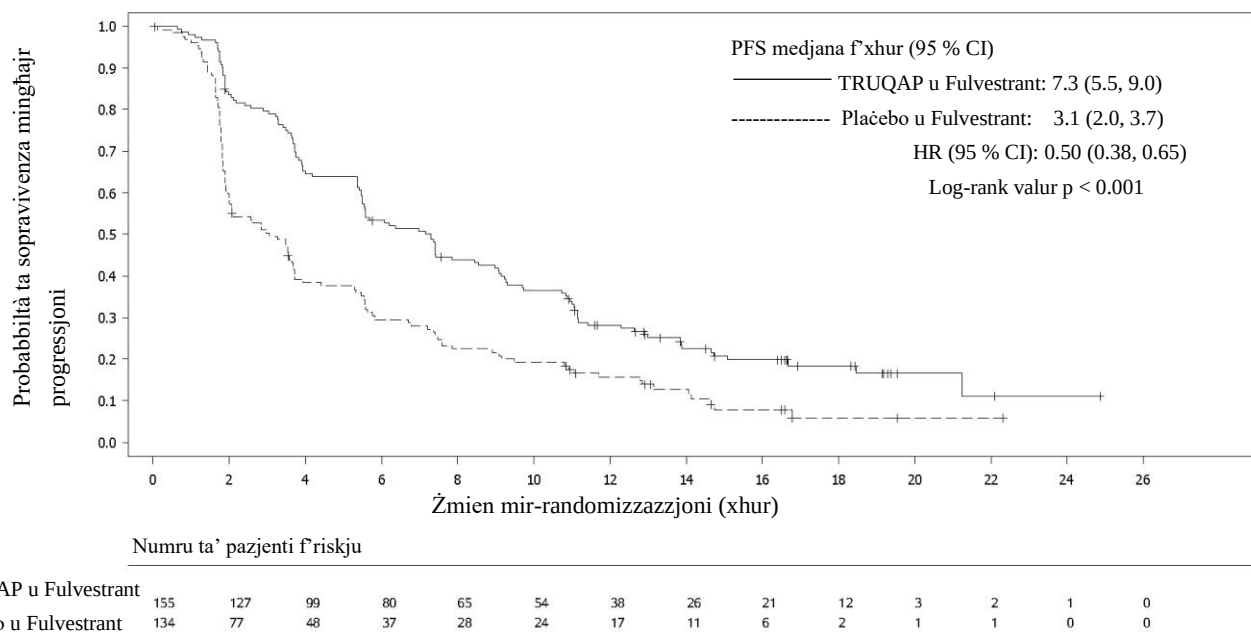
Tabella 9 Sopravivenza mingħajr progressjoni, skont valutazzjoni tal-investigatur fil-popolazzjoni ġenerali u s-sottogrupp mibdul tal-*PIK3CA/AKT1/PTEN*

	Subgrupp mibdul tal-<i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> N = 289	
	TRUQAP u fulvestrant N = 155	Placebo u fulvestrant N = 134
Numru ta' avvenimenti ta' PFS – n (%)	121 (78.1)	115 (85.8)
Xhur medjani ta' PFS (95 % CI)	7.3 (5.5, 9.0)	3.1 (2.0, 3.7)
Proporzjon ta' periklu (95 % CI) ^a	0.50 (0.38, 0.65)	
Valur p ^b	< 0.001	

^a Mudell stratifikat tal-perikli proporzjonali ta' Cox. Proporzjon ta' periklu ta' < 1 jiffavorixxi capivasertib + fulvestrant. Għall-Popolazzjoni ġenerali, test log-rank u mudell ta' Cox stratifikat bil-preżenza ta' metastażijiet tal-fwied (iva kontra le), użu preċedenti ta' inibituri ta' CDK4/6 (iva kontra le) u r-reġjun ġeografiku (Reġjun 1: l-Istati Uniti, il-Kanada, l-Ewropa tal-Punent, l-Awstralja u l-Iżrael, Reġjun 2: l-Amerka Latina, l-Ewropa tal-Lvant u r-Russja kontra r-Reġjun 3: l-Asja). Għall-popolazzjoni mibdula, test log-rank u mudell ta' Cox stratifikat bil-preżenza ta' metastażijiet tal-fwied (iva kontra le) u użu preċedenti ta' inibituri ta' CDK4/6 (iva kontra le).

^b Test log-rank stratifikat.

Figura 1 – Plott Kaplan-Meier ta' sopravivenza minghajr progressjoni – CAPItello-291 (valutazzjoni tal-investigatur, sottogrupp mibdul tal-PIK3CA/AKT1/PTEN)



Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini rrinunzjat għall-obbligu li jigu pprezentati r-riżultati tal-istudji b' TRUQAP f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kanċer tas-sider (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Proprietajiet farmakokinetiċi

Il-farmakokinetika ta' capivasertib giet ikkaratterizzata f'individwi b'saħħithom u f'pazjenti b'tumuri solidi. L-esponiment sistemiku (AUC u C_{max}) żdied proporzjonalment fuq il-medda tad-doża ta' bejn 80 u 800 mg wara l-ghoti ta' doża wahda fil-pazjenti. Wara l-ghoti ta' doži multipli ta' 80 sa 600 mg darbtejn kuljum, l- AUC żdiedet ftit aktar minn proporzjonalment għad-doża. Wara dożaġġ intermittenti ta' capivasertib 400 mg darbtejn kuljum, 4 ijiem bid-dożaġġ u 3 ijiem minghajr dożaġġ, il-konċentrazzjonijiet fl-istat fiss ta' capivasertib b' AUC ta' 8 069 hng/mL (37%) u C_{max} ta' 1 371 ng/mL (30%) huma mbassra li jinkisbu fit-tielet u fir-raba' jum tad-dożaġġ ta' kull ġimgħa, sa minn ġimgħa 2. Matul il-jiem minghajr dożaġġ, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma huma baxxi (madwar 0.5 % sa 15 % tas- C_{max} fi stat fiss).

Assorbiment

Capivasertib jiġi assorbit malajr b'konċentrazzjoni massima (C_{max}) osservata f'madwar siegħa sa sagħtejn fil-pazjenti. Il-bijodisponibbiltà assoluta medja hija ta' 29 %.

Effett tal-ikel

Meta capivasertib ingħata wara ikla b'kontenut għoli ta' xaham u b'ammont għoli ta' kaloriji (madwar 1000 kcal), il-proporzjon ta' stat wara l-ikel għal sajjem kien ta' 1.32 u 1.23, għall- AUC u $s-C_{max}$, rispettivament, meta mqabbel ma' meta jingħata wara stat sajjem għal lejl. Meta capivasertib ingħata wara ikla b'kontenut baxx ta' xaham u b'ammont baxx ta' kaloriji (madwar 400 kcal), l-esponiment kien simili għal dak wara l-ghoti waqt stat sajjem bi proporzjonijiet ta' stat wara l-ikel għal sajjem ta' 1.14 u 1.21, għall- AUC u $s-C_{max}$, rispettivament. L-ghoti flimkien mal-ikel ma rriżultax f'bidliet klinikament rilevanti għall-esponiment.

Distribuzzjoni

Il-volum medju tad-distribuzzjoni kien ta' 2.6 L/kg wara l-għoti ġol-vini lil individwi b'saħħithom. Capivasertib mhuwiex marbut b'mod estensiv mal-proteina tal-plażma (perċentwal mhux marbut ta' 22 %) u l-proporzjon tal-plażma mad-demem huwa ta' 0.71.

Bijotrasformazzjoni

Capivasertib jiġi primarjament metabolizzat mill-enzimi ta' CYP3A4 u UGT2B7. Il-metabolit ewlieni fil-plażma tal-bniedem kien etere tal-glukuronid li ammonta għal 83 % tal-materjal totali relatat mal-medicina. Metabolit ossidattiv minuri ġie kkwantifikat f'livell ta' 2 % u capivasertib kien jammonta għal 15 % tal-materjal totali relatat mal-medicina f'ċirkolazzjoni. Ma ġewx identifikati metaboliti attivi.

Eliminazzjoni

In-nofs haġja effettiva wara dożaġġ multiplu fil-pazjenti kienet ta' 8.3 h. It-tneħħija totali medja mill-plażma kienet ta' 38 L/h wara għoti ta' darba ġol-vini lil individwi b'saħħithom. It-tneħħija totali medja mill-plażma orali kienet ta' 60 L/h wara għoti orali ta' darba u naqset bi 8 % wara dożaġġ ripetut ta' 400 mg darbtejn kuljum.

Wara doża orali waħda ta' 400 mg, l-irkupru totali medju tad-doża radjuattiva kienet ta' 45 % mill-awrina u ta' 50 % mill-ippurġar. It-tneħħija mill-kliwi kienet ta' 21 % tat-tneħħija totali. Capivasertib jiġi eliminat primarjament permezz tal-metabolizmu.

Popolazzjonijiet speċjali

Effett tar-razza, l-età, is-sess u l-piż

Abbażi tal-analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni, l-AUC u s-C_{max} urew li r-razza (inklużi l-pazjenti Bojod u Ġappuniżi), is-sess jew l-età ma kellhomx impatt sinifikanti fuq l-esponiment ta' capivasertib. Kien hemm korrelazzjoni statistikament sinifikanti tat-tneħħija orali apparenti ta' capivasertib mal-piż tal-ġisem. Meta mqabbel ma' pazjent b'piż tal-ġisem ta' 66 kg, pazjent ta' 47 kg huwa mbassar li jkollu AUC 12 % oghla. M'hemm l-ebda bażi għal modifika fid-doża abbażi tal-piż tal-ġisem peress li l-effett imbassar fuq l-esponiment ta' capivasertib kien żgħir.

Indeboliment tal-kliwi

Abbażi ta' analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni, l-AUC u s-C_{max} kienu 1 % oghla f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi ħafif (tneħħija tal-kreatinina minn 60 sa 89 mL/min), meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni normali tal-kliwi. L-AUC u s-C_{max} kienu 16 % oghla f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi moderat (tneħħija tal-kreatinina minn 30 sa 59 mL/min), meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni normali tal-kliwi.

M'hemm l-ebda *data* f'indeboliment tal-kliwi sever jew f'mard tal-kliwi fl-aħħar stadju (tneħħija tal-kreatinina ta' < 30 mL/min).

Indeboliment tal-fwied

Abbażi ta' analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni, l-AUC u s-C_{max} kienu 5 % oghla f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif (bilirubina ≤ ULN u AST > ULN, jew bilirubina > 1 ULN sa ≤ 1.5 ULN), meta mqabbel ma' pazjenti b'funzjoni tal-fwied normali (bilirubina ≤ ULN u AST ≤ ULN). L-AUC kienet ta' 17 % u s-C_{max} kienet 13 % oghla f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat (bilirubina > 1.5 ULN sa ≤ 3 ULN), meta mqabbel ma' pazjenti b'funzjoni tal-fwied normali. Hemm *data* limitata f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat u l-ebda *data* f'indeboliment tal-fwied sever.

Interazzjonijiet bejn medicina u oħra

L-għoti flimkien ta' doża waħda ta' capivasertib 400 mg wara dożaġġ ripetut tal-aġent li jnaqqas l-aċidu rabeprazole 20 mg BID għal 3 ijiem f'individwi b'saħħithom ma rriżultax f'bidliet klinikament

rilevanti tal-esponiment ta' capivasertib.

Studji *in vitro* wrew li capivasertib huwa primarjament metabolizzat mill-enzimi ta' CYP3A4 u UGT2B7. Ir-riżultati ta' studji tal-interazzjoni mediċinali (DDI) kliniċi li jinvestigaw id-DDI potenzjali abbażi ta' interazzjonijiet ta' CYP3A4 (itraconazole u enzalutamide) huma inklużi f'sezzjoni 4.5 hawn fuq. Ma sarux studji kliniċi tad-DDI li jinvestigaw id-DDIs potenzjali abbażi ta' interazzjonijiet ta' UGT2B7.

Capivasertib inibixxa CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 u UGT1A1 u induċa l-enzimi metabolizzanti ta' CYP1A2, CYP2B6 u CYP3A4 fi studji *in vitro*. Inibixxa wkoll trasportaturi tal-mediċina ta' BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT3, OCT2, MATE1 u MATE2K *in vitro*. Ir-riżultati tal-istudju kliniku tad-DDI li jinvestiga d-DDIs potenzjali abbażi ta' interazzjonijiet ta' CYP3A4 (midazolam) huma inklużi f'sezzjoni 4.5 hawn fuq. Ma sarux studji kliniċi tad-DDI li jinvestigaw DDIs potenzjali abbażi ta' interazzjonijiet ta' CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6, UGT1A1, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT3, OCT2, MATE1 u MATE2K.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Effett tossiku mhux kliniku/Minn doži ripetuti

L-organi jew is-sistemi ewlenin fil-mira għat-tossicità kienu s-sinjalar bl-insulina (livelli miżjud ta' glukożju u ta' insulina fil-firien u fil-klieb), l-organi riproduttivi maskili (diġenerazzjoni tubolari fil-firien u fil-klieb), u s-sistema tal-kliewi fil-firien (polijurja, daqs imnaqqas taċ-ċelluli epiteljali tubulari, daqs u piż imnaqqas tal-kliewi). Is-sejbiet li kien wara xahar ta' dożaġġ kienu fil-biċċa l-kbira reversibbli fi żmien xahar minn meta twaqqaf id-dożaġġ. Is-sejbiet seħħew f'koncentrazzjonijiet fil-plażma aktar baxxi jew simili għal dawk fil-bnedmin (madwar 0.14 darbjet sa darbtejn) bid-doża rakkomandata ta' 400 mg darbtejn kuljum (abbażi tal-AUC totali).

Id-deġenerazzjoni tal-lenti giet osservata f'firien irġiel fl-istudju ta' sentejn dwar il-karċinogeniċità fil-firien f'esponimenti inqas minn dawk fil-bnedmin (0.1 darba) bid-doża rakkomandata ta' 400 mg darbtejn kuljum (abbażi tal-AUC totali) u tista' tkun relatata ma' livelli għoljin tal-glukożju.

Gew osservati effetti kardjovaskulari (titwil tal-intervall tal-QTc, zieda fil-kontratilità kardijaka, u tnaqqis fil-pressjoni tad-demmi) fil-klieb f'koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' madwar 1.4 sa 2.7 darbjet l-esponiment kliniku mistenni fil-bnedmin bid-doża rakkomandata ta' 400 mg darbtejn kuljum (abbażi tas- C_{max} mhux marbuta).

Mutaġeniċità u karċinogeniċità

Capivasertib ma wera l-ebda potenzjal mutaġenu jew ġenotossiku *in vitro*. Meta ngħataw doži orali lill-firien, capivasertib induċa mikronuklei fil-mudullun permezz ta' mod ta' azzjoni aneuploidika.

Fi studju ta' sentejn dwar il-karċinogeniċità fil-firien, kien hemm zieda fl-inċidenza u/jew fis-severità ta' islet ta' ipertrofija/iperplażja Langerhans (irġiel u nisa) u sejbiet neoplastiċi fit-testikoli fl-irġiel. Is-sejbiet gew osservati f'esponimenti taħt dawk fil-bnedmin (0.2 sa 0.5 darbjet) bid-doża rakkomandata ta' 400 mg darbtejn kuljum (abbażi tal-AUC totali).

Tossicità riproduttiva

Tossicità Embrijofetali/tal-Iżvilupp

Fi studju embrijofetali fil-firien, capivasertib ikkawża zieda f'telf wara l-impjantazzjoni, zieda fil-mewt embrijonika bikrija, flimkien ma' tnaqqis fil-piżijiet gravid tal-utru u l-fetu, u varjazzjonijiet żgħar vixxerali tal-fetu. Dawn l-effetti gew osservati b'livell tad-doża ta' 150 mg/kg/jum li ikkawża tossicità materna, u meta l-koncentrazzjonijiet fil-plażma kienu madwar 0.8 darbjet l-esponiment fil-bniedem bid-doża rakkomandata ta' 400 mg darbtejn kuljum (abbażi tal-AUC totali). Meta capivasertib ingħata lil firien tqal b'doża ta' 150 mg/kg/jum matul it-tqala u matul it-treddiġh bikri, kien hemm tnaqqis fil-piż tal-frieħ.

L-esponiment għal capivasertib għie kkonfermat fil-frieħ li kienu qed jitreddgħu li jista' jindika l-potenzjal ta' tneħhija ta' capivasertib fil-ħalib tal-bniedem.

Fertilità

Capivasertib irriżulta f'tossicità testikulari u jista' jindeboli l-fertilità f' rġiel b'potenzjal riproduttiv. L-effetti fuq il-fertilità tan-nisa ma għewx studjati fl-annimali. Fin-nisa, studji dwar effetti tossiku minn dozi ripetuti rrappurtaw xi bidliet fil-piż tal-utru fil-firien li kienu attribwiti għal bidliet fiċ-ċiklu estruż. L-eżami istopatoloġiku mwettaq f' studji fuq il-firien u l-klieb ma wera l-ebda effett relatat mat-trattament fuq l-organi riproduttivi femminili, li jista' jkun indikattiv ta' effetti avversi fuq il-fertilità femminili.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Microcrystalline cellulose (E460i)
Calcium hydrogen phosphate
Croscarmellose sodium (E468)
Magnesium stearate (E470b)

Kisi b'rita

Hypromellose
Titanium dioxide (E171)
Macrogol 3350
Polydextrose
Copovidone
Trigliceridi, katina medja
Black iron oxide (E172)
Red iron oxide (E172)
Yellow iron oxide (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

4 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Folja tal-Aluminju/Aluminju (b' simboli tax-xemx/qamar) li fiha 16-il pillola miksija b'rita. Pakkett ta' 64 pillola (4 folji).

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Iżvezja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 17 ta' Ġunju 2024

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
L-Iżvezja

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA TAL-KARTUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

TRUQAP 160 mg pilloli miksija b'rita
capivasertib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 160 mg ta' capivasertib

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

64 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu orali

Niżżel il-ġurnata tal-bidu hawnhekk:

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Iżvezja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

truqap 160 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA TAL-KARTUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

TRUQAP 200 mg pilloli miksija b'rita
capivasertib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 200 mg ta' capivasertib

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

64 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu orali

Niżżel id-data tal-bidu hawnhekk:

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Iżvezja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

truqap 200 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI**FOLJA****1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI**

TRUQAP 160 mg pilloli
capivasertib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AstraZeneca

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

Jum 1
Jum 2
Jum 3
Jum 4

Simboli tax-xemx/tal-qamar

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

TRUQAP 200 mg pilloli
capivasertib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AstraZeneca

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

Jum 1
Jum 2
Jum 3
Jum 4

Simboli tax-xemx/tal-qamar

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

TRUQAP 160 mg pilloli miksija b'rita
TRUQAP 200 mg pilloli miksija b'rita
capivasertib

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, jew lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, jew lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu TRUQAP u għal xiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu TRUQAP
3. Kif għandek tiehu TRUQAP
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif tahzen TRUQAP
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu TRUQAP u għal xiex jintuża

X'inhu TRUQAP

TRUQAP huwa mediċina li tintuża għall-trattament tal-kanċer. Fih is-sustanza attiva capivasertib. Capivasertib tappartjeni għal grupp ta' mediċini msejha inibituri ta' AKT.

Għal xiex jintuża TRUQAP

TRUQAP jintuża flimkien ma' fulvestrant (mediċina oħra tal-kanċer) biex jittratta pazjenti adulti li għandhom kanċer tas-sider pożittiv għar-riċettur tal-estrogenu (ER), negattiv għall-HER2 li huwa avanzat jew li jkun infirex għal partijiet oħra tal-ġisem b'ġene anormali waħda jew aktar ta' "PIK3CA", "AKT1", jew "PTEN" u li l-kanċer tagħhom ma jkunx qed jirrispondi għal mediċini oħra li jimblokkaw l-azzjoni tal-ormoni (terapija bl-ormoni). In-nisa li ma jkunux laħqu l-menopawża se jiġu ttrattati wkoll b'mediċina msejha agonista tal-ormon li jirrilaxxa l-ormoni luteinizzanti (LHRH). Għall-irġiel, it-tabib tiegħek jiddeċiedi jekk għandekx tiġi ttrattat bl-agonista LHRH.

Il-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek se jittestja l-kanċer tiegħek biex jara jekk għandux tal-anqas ġene anormali waħda ta' "PIK3CA", "AKT1", jew "PTEN" biex jiżgura li TRUQAP huwa xieraq għalik.

Kif jahdem TRUQAP

TRUQAP jahdem billi jimblokka l-effetti tal-proteini msejha kinażijiet AKT. Dawn il-proteini jgħinu liċ-ċelluli tal-kanċer jikbru u jimmultiplikaw. Billi jimblokka l-azzjoni tagħhom, TRUQAP jista' jnaqqas it-tkabbir taċ-ċelluli tal-kanċer.

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif jaħdem TRUQAP jew għaliex din il-medicina ngħatat lilek, staqsi lit-tabib tiegħek.

TRUQAP ma' liema medicina ohra jinghata

Meta tiehu din il-medicina, inti se tinghata wkoll medicina ohra li tissejjah fulvestrant.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu TRUQAP

Tihux TRUQAP jekk:

Inti allergiku għal capivasertib jew għal xi sustanza ohra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Qabel ma tiehu TRUQAP, għid lill-fornitur tal-kura tas-saħħa tiegħek jekk:

- Għandek jew qatt kellek dijabete jew zokkor għoli fid-demm (iperglicemija) jew sinjali ta' zokkor għoli fid-demm inkluż tkun hafna bil-ghatx, ikollok halq xott, il-htiega li tghaddi l-awrina aktar ta' spiss mis-soltu, tghaddi aktar awrina mis-soltu, zieda fl-aptit b'telf fil-piż.
- Fil-prezent għandek xi infezzjonijiet.
- Għandek dijarea jew ippurgar mahlul.
- Għandek raxx jew disturbi ohra tal-gilda.
- Għandek problemi fil-kliewi jew livelli għoljin ta' kreatinina jew acidu uriku fid-demm tiegħek (jidhru fit-testijiet tad-demm).
- Għandek problemi fil-fwied.

Itlob lit-tabib tiegħek jagħtik il-fuljett ta' tagħrif għal fulvestrant peress li dan fih informazzjoni importanti dwar il-medicina.

Matul it-trattament tiegħek bi TRUQAP, kellem lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok l-effetti sekondarji li ġejjin. It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jittratta dawn is-sintomi, iwaqqaf it-trattament tiegħek temporanjament, inaqqas id-doża tiegħek, jew iwaqqaf it-trattament tiegħek bi TRUQAP għalkollox:

Livelli għoljin ta' zokkor fid-demm (iperglicemija)

- It-tabib tiegħek se jimmonitorja l-livelli taz-zokkor fid-demm tiegħek qabel ma tibda t-trattament bi TRUQAP iżda wkoll regolarment waqt it-trattament bi TRUQAP u aktar ta' spiss fl-ewwel tmien ġimgħat tat-trattament. Il-livelli taz-zokkor fid-demm tiegħek għandhom jiġu mmonitorjati fil-ġranet 3 jew 4 tal-ġimgħa tad-dożaġġ, qabel ma tiehu TRUQAP. Abbażi tar-riżultati, it-tabib tiegħek se jiehu kwalunkwe azzjoni meħtieġa, bħal li jagħtik riċetta għal medicina biex tnaqqas il-livelli taz-zokkor fid-demm u tfittex parir minghand diabetologista. Jenhtieg li l-livelli taz-zokkor fid-demm tiegħek u l-medikazzjoni tiegħek jiġu mmonitorjati aktar ta' spiss jekk għandek id-dijabete.
- It-tabib tiegħek se jgħidlek eżattament meta u fejn għandek tagħmel it-testijiet tad-demm. It-trattament bi TRUQAP jista' jinbeda biss jekk it-testijiet juru li għandek il-livelli xierqa ta' zokkor fid-demm tiegħek. Dan għaliex TRUQAP jista' jżid iz-zokkor fid-demm tiegħek (iperglicemija) li tista' tkun serja u tikkawża kumplikazzjonijiet b'riżultat fatali.
- Sinjali ta' zokkor għoli fid-demm jinkludu li tkun hafna bil-ghatx, ikollok halq xott, il-htiega li tghaddi l-awrina aktar ta' spiss mis-soltu, tghaddi aktar awrina mis-soltu, ikollok zieda fl-aptit b'telf fil-piż. Sintomi addizzjonali bħal dardir, rimettar, uġiġh addominali, diffikultà biex tiehu n-nifs, riħa ta' frott fin-nifs, konfużjoni, għeja mhux tas-soltu, jew nġas jistgħu jkunu sinjali ta' kumplikazzjoni akuta ta' zieda taz-zokkor fid-demm.

Kwalunkwe sinjal ta' dijarea

- It-tabib jew l-ispiżjar tiegħek se jagħtik parir biex tixrob aktar fluwidi jew tiehu medicini biex tittratta d-dijarea.

- Sinjali ta' dijarea huma ppurgar mahlul jew immerraq.

Raxx u reazzjonijiet ohra tal-gilda għall-medicina

- Sinjali ta' raxx u reazzjonijiet ohra tal-gilda għall-medicina jinkludu raxx, ħmura tal-gilda, infafet tax-xufftejn, tal-ghajnejn jew tal-halq, tqaxxir tal-gilda, gilda xotta, infjammazzjoni tal-gilda b'raxx, tixrid u/jew tqaxxir tal-wieċ tal-gilda.

Tfal u adolexxenti

TRUQAP mhux rakkomandat għal tfal jew adolexxenti taħt l-età ta' 18-il sena. Is-sigurtà ta' TRUQAP u kemm dan huwa effettiv ma ġiex studjat f'dan il-grupp ta' età.

Medicini ohra u TRUQAP

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicini ohra, inkluz medicini miksuba mingħajr riċetta. Xi medicini użati għat-trattament tal-infezzjoni jistgħu jżidu r-riskju ta' effetti sekondarji ta' TRUQAP u t-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn inaqas id-doża ta' TRUQAP. Ara l-eżempji ta' hawn taħt:

- Ċerti antibijotiċi (eż. clarithromycin, telithromycin).
- Ċerti antifungali (eż. ketoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole).
- Ċerti antivirali (eż. boceprevir, nelfinavir, ritonavir, telaprevir).

Xi medicini jistgħu jnaqqsu l-effettività ta' TRUQAP, pereżempju carbamazepine, phenytoin, St. John's Wort (medicina erbali), u rifampicin.

TRUQAP jista' wkoll iżid ir-riskju ta' effetti sekondarji jew jibdel l-effikaċja b'ċerti medicini ohra bħal bupropion, carbamazepine, cyclosporine, fentanyl, irinotecan, simvastatin. It-tabib jista' jkollu bżonn jaġġusta d-doża ta' dawn il-medicini.

Il-medicini elenkati hawnhekk għandhom imnejn ma jkunux l-uniċi li jistgħu jinteragixxu ma' TRUQAP. Staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju jekk il-medicina tiegħek hijiex waħda mill-medicini elenkati hawn fuq.

Tqala u fertilità

Tihux TRUQAP jekk inti tqila jew qed tippjana li tohrog tqila. TRUQAP jista' jagħmel ħsara lit-tarbija fil-guf tiegħek.

Jekk inti mara li tista' tohrog tqila, it-tabib tiegħek se jitolbok tipprovdi test tat-tqala b'riżultat negattiv qabel ma tibda t-trattament u jagħtik parir biex tagħmel test tat-tqala matul it-trattament tiegħek.

Kontraċezzjoni għall-irġiel u għan-nisa

Jekk inti mara, għandek tevita li tohrog tqila waqt li tkun qed tiehu TRUQAP. Iddiskuti l-kontraċezzjoni mat-tabib tiegħek jekk ikun hemm xi possibbiltà li tista' tohrog tqila. Jekk tista' tohrog tqila, għandek tuża kontroll effettiv tat-twelid matul it-trattament bi TRUQAP u għal 4 ġimgħat wara l-aħħar doża. Jekk tohrog tqila waqt it-trattament, għid lit-tabib tiegħek minnufih. It-tabib tiegħek jista' jagħtik pariri dwar metodi xierqa ta' kontraċezzjoni.

Jekk inti raġel, għandek tuża kondom meta jkollok relazzjoni sesswali ma' siehba li hija tqila jew tista' tohrog tqila waqt li tkun qed tiehu TRUQAP u għal 16-il ġimgħa wara l-aħħar doża. Is-siehba tiegħek ukoll għandha tuża metodu xieraq ta' kontraċezzjoni. Għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk is-siehba tiegħek tohrog tqila.

Treddigh

Qabel ma tiehu TRUQAP, għid lit-tabib tiegħek jekk qed tredda'. Għas-sigurtà tat-tarbija tiegħek, m'għandekx tredda' matul it-trattament bi TRUQAP.

Sewqan u thaddim ta' magni

TRUQAP jista' jaffettwa l-hila tiegħek li ssuq jew tuża l-magni. Jekk thossok għajjen waqt li tkun qed tiehu TRUQAP, oqgħod attent hafna meta tkun qed issuq jew tuża għodod jew magni.

TRUQAP fih sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment "ħielsa mis-sodium".

3. Kif ghandek tiehu TRUQAP

Dejjem ghandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

- Id-doża tal-bidu tas-soltu hija 400 mg (żewġ pilloli ta' 200 mg) li tittiehed darbtejn kuljum (total ta' 4 pilloli kuljum) għal erbat ijiem segwiti minn tlett ijiem ta' ebda doża. Ara t-Tabella 1.
- Ibla' l-pilloli shaħ bl-ilma u hūdhom 12-il siegħa bejn xulxin bejniethom (2 filgħodu u 2 filgħaxija) fl-istess hin tal-ġurnata fil-jiem tad-dożaġġ.
- M'għandekx tomgħod, tfarrak jew taqsamhom qabel ma tiblagħhom. Tiblax xi pillola li tkun maqsuma, imxaqqa jew li jkollha xi ħsara oħra minħabba li għandek imnejn ma tkunx qed tiehu d-doża shiħa.
- Tista' tiehu l-pilloli mal-ikel jew fuq stonku vojta.

Tabella 1 Skeda tad-dożaġġ ta' TRUQAP

Jum	1	2	3	4	5*	6*	7*
Filgħodu	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg			
Filgħaxija	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg			

* L-ebda dożaġġ f'jum 5, 6 u 7.

Niżżel il-jum meta tiehu l-ewwel doża tiegħek fuq il-kartuna.

Waqt li tkun qed tiehu TRUQAP, inti se tirċievi wkoll medicina oħra msejħa fulvestrant. It-tabib tiegħek se jiddetermina d-doża u l-iskeda għal fulvestrant.

Jekk tirremetti, tihux doża addizzjonali. Hu d-doża li jmiss ta' TRUQAP fil-hin tas-soltu tiegħek. Tihux grejpfrut u meraq tal-grejpfrut waqt li tkun qed tiehu TRUQAP peress li dan jista' jżid l-effetti sekondarji ta' TRUQAP.

Skont kif il-ġisem tiegħek jirrispondi għat-trattament bi TRUQAP, it-tabib tiegħek jista' jaġġusta d-doża ta' TRUQAP tiegħek. Huwa importanti hafna li ssegwi l-istruzzjonijiet tat-tabib tiegħek. Jekk ikollok ċerti effetti sekondarji, it-tabib tiegħek jista' jbaxxi d-doża tiegħek, iwaqqaf it-trattament tiegħek għal xi żmien, jew iwaqqaf it-trattament tiegħek għalkollox.

In-numru ta' pilloli li għandek tiehu jiddependi mid-doża preskritta kif ġej:

- doża ta' 400 mg: żewġ pilloli ta' 200 mg darbtejn kuljum
- doża ta' 320 mg: żewġ pilloli ta' 160 mg darbtejn kuljum
- doża ta' 200 mg: pillola waħda ta' 200 mg darbtejn kuljum

Kemm ghandek iddum tiehu TRUQAP

Hu TRUQAP sakemm it-tabib tiegħek jgħidlek tagħmel dan.

Dan huwa trattament fit-tul, possibbilment li jdum għal xhur jew snin. It-tabib tiegħek se jimmonitorja regolarment il-kundizzjoni tiegħek biex jivverifika li t-trattament qed jaħdem kif mistenni. Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kemm għandek iddum tiehu TRUQAP, kellem lit-tabib tiegħek jew lill-ispizjar tiegħek.

Jekk tiehu TRUQAP aktar milli suppost

Jekk tiehu wisq pilloli, jew jekk xi hadd ieħor jiehū l-medicina tiegħek, ikkuntattja tabib jew sptar għal parir immedjatament. Uri l-pakkett ta' TRUQAP u dan il-fuljett. Jista' jkun hemm bżonn ta' trattament mediku.

Jekk tinsa tiehu TRUQAP

Jekk taqbez doża, xorta tista' toħodha fi żmien 4 sigħat mill-hin li s-soltu toħodha.

Jekk għaddew aktar minn 4 sigħat wara li s-soltu tiegħu d-doża tiegħek, aqbez dik id-doża. Hu d-doża li jmiss fil-hin tas-soltu tiegħek. Irreferi għat-tabella 1 għall-iskeda tad-dożaġġ. M'għandekx tiegħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiegħu.

Jekk tiegħaf tiegħu TRUQAP

Tiqafx tiegħu TRUQAP sakemm it-tabib tiegħek ma jgħidlekx tagħmel dan. Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Kellem immedjatement lit-tabib tiegħek jekk tesperjenza l-effetti sekondarji li ġejjin waqt it-trattament bi TRUQAP. It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jitratta dawn is-sintomi, iwaqqaf it-trattament tiegħek temporanjament, inaqas id-doża tiegħek, jew iwaqqaf t-trattament tiegħek bi TRUQAP għalkollox.

Livelli għoljin ta' zokkor fid-demm (iperglicemija)

- Għatx eċċessiv u ħalq xott
- Il-ħtieġa li tgħaddi l-awrina aktar ta' spiss mis-soltu
- Tipproduci ammonti akbar ta' awrina mis-soltu
- Żieda fl-aptit b'telf fil-piż

It-tabib jew l-ispizjar tiegħek se jimmonitorja l-livelli taz-zokkor fid-demm tiegħek qabel ma tibda u waqt it-trattament bi TRUQAP. Huma se jimmonitorjaw il-livelli taz-zokkor fid-demm tiegħek aktar ta' spiss jekk għandek id-dijabete.

Dijarea

- Ippurgar mahlul jew immerraq

It-tabib jew l-ispizjar tiegħek se jagħtik parir biex tixrob aktar fluwidi jew tiegħu medicina biex tittratta d-dijarea.

Raxx u reazzjonijiet oħra tal-ġilda għall-medicina

- Raxx
- Ħmura tal-ġilda
- Infafet tax-xoffa, tal-għajnejn jew tal-ħalq
- Tqaxxir tal-ġilda
- Ġilda xotta
- Infjammazzjoni tal-ġilda b'raxx
- Tixrid u/jew tqaxxir tal-wieċ tal-ġilda

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek jekk tinnota xi wieħed mill-effetti sekondarji li ġejjin:

Komuni hafna (jistghu jaffettwaw aktar minn persuna wahda minn kull 10)

- Infezzjoni tal-partijiet tal-ġisem li jiġbru u jgħaddu l-awrina (infezzjoni tal-apparat tal-awrina)
- Livell baxx ta' emoglobina fid-demm
- Telf ta' aptit
- Thossok ma tiflaħx (dardir)
- Rimettar
- Feriti fil-ħalq jew ulċeri b'infjammazzjoni tal-ħanek (stomatite)
- Ħakk (pruritu)
- Għeja
- Uġiġħ ta' ras

Komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 10)

- Togħma stramba fil-halq (disgewsja)
- Taqlib fl-istonku, indigestjoni (dispepsja)
- Eruzzjonijiet tal-ġilda
- Uġiġħ, ħmura u nefha tal-mukuża f'partijiet differenti tal-ġisem, eż. tal-mukuża ġenitali (infjammazzjoni tal-mukuża)
- Livell għoli ta' kreatinina fid-demm li jidher fit-testijiet tad-demm, li jista' jkun sinjal ta' problemi tal-kliwi.
- Livell għoli ta' emoglobina glikosilata fid-demm (markatur tal-livell ta' zokkor fid-demm matul l-aħħar 8 sa 12-il ġimgħa)
- Tnaqqis fil-livell ta' potassju fid-demm
- Sturdament
- Sinkope (ħass ħażin)
- Uġiġħ fl-istonku
- Deni
- Problemi tal-kliwi li jinkludu telf rapidu tal-funzjoni tal-kliwi (ħsara akuta fil-kliwi)
- Telf ta' piż

Mhux komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

- Sensittività eċċessiva
- Eruzzjonijiet tossiċi tal-ġilda (raxx allergiku)
- Ketoacidożi diabetika (kumplikazzjoni serja ta' livell għoli ta' zokkor fid-demm)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen TRUQAP

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kaxxa u l-folja wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

Tużax din il-medicina jekk tinnota xi ħsara fl-imballaġġ jew jekk il-pillola maqsuma, imxaqqa, jew inkella ma tkunx intatta.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih TRUQAP

Is-sustanza attiva ta' TRUQAP hi capivasertib.

- Kull 160 mg TRUQAP pillola miksija b'rita fiha 160 mg capivasertib.
- Kull 200 mg TRUQAP pillola miksija b'rita fiha 200 mg capivasertib.

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:

- Qalba tal-pillola: microcrystalline cellulose (E460i), calcium hydrogen phosphate, croscarmellose sodium (E468) u magnesium stearate (E470b) (ara sezzjoni 2 “TRUQAP fih sodium”).
- Kisja b’rita: hypromellose, titanium dioxide (E171), macrogol 3350, polydextrose, copovidone, medium chain triglycerides, black iron oxide (E172), red iron oxide (E172), yellow iron oxide (E172).

Kif jidher TRUQAP u l-kontenut tal-pakkett

TRUQAP 160 mg pilloli miksija b’rita

Pilloli miksija b’rita tondi, bikonvessi, beige, imnaqqxa b’“CAV” fuq “160” fuq naħa waħda u b’xejn fuq in-naħa ta’ wara. Dijametru approssimattiv: 10 mm.

TRUQAP 200 mg pilloli miksija b’rita

Pilloli miksija b’rita f’għamla ta’ kapsula, bikonvessi, beige, imnaqqxa b’“CAV 200” fuq naħa waħda u b’xejn fuq in-naħa ta’ wara. Daqs approssimattiv: 14.5 mm (tul), 7.25 mm (wisa’).

TRUQAP jiġi f’folji tal-aluminju (b’simboli ta’ xemx għal filgħodu/qamar għal filghaxija) li fihom 16-il pillola miksija b’rita. Kull pakkett fih 64 pillola (4 folji).

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Iżvezja

Manifattur

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
L-Iżvezja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland)
DAC
Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahħar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>