

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

TRUQAP 160 mg tabletter, filmdrasjerte
TRUQAP 200 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

TRUQAP 160 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 160 mg kapivasertib (capivasertib).

TRUQAP 200 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg kapivasertib (capivasertib).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

TRUQAP 160 mg tabletter, filmdrasjerte

Runde, bikonvekse, beige filmdrasjerte tabletter som er merket med «CAV» over «160» på den ene siden og blanke på den andre siden. Omtrentlig diameter: 10 mm.

TRUQAP 200 mg tabletter, filmdrasjerte

Kapselformede, bikonvekse, beige filmdrasjerte tabletter som er merket med «CAV 200» på den ene siden og blanke på den andre siden. Omtrentlig størrelse: 14,5 mm (lengde), 7,25 mm (bredde).

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

TRUQAP er indisert i kombinasjon med fulvestrant til behandling av voksne med østrogenreseptor (ER)-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft med én eller flere *PIK3CA/AKT1/PTEN*-forandringer etter tilbakefall eller progresjon under eller etter et endokrin-basert regime (se pkt. 5.1).

Hos pre- eller perimenopausale kvinner skal TRUQAP pluss fulvestrant kombineres med en luteiniserende hormon-frigjørende hormon (LHRH)-agonist.

Hos menn skal administrasjon av en LHRH-agonist i henhold til gjeldende standarder for klinisk praksis vurderes.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med TRUQAP skal igangsettes og overvåkes av lege med erfaring i bruk av legemidler til kreftbehandling.

Pasienter med ER-positiv, HER2-negativ avansert brystkreft skal velges ut for behandling med TRUQAP basert på forekomst av én eller flere *PIK3CA/AKT1/PTEN*-forandringer, som bør undersøkes med CE-merket *in vitro*-diagnostisk (IVD) utstyr beregnet for tilsvarende formål. Hvis CE-merket IVD-utstyr ikke er tilgjengelig, skal en annen validert test brukes.

Dosering

Den anbefalte doseringen av TRUQAP er 400 mg (to 200 mg tabletter) to ganger daglig, med omtrent 12 timers mellomrom (total daglig dose på 800 mg), i 4 dager etterfulgt av 3 dager uten behandling. Se tabell 1.

Tabell 1 Ukentlig doseringsplan for TRUQAP

Dag	1	2	3	4	5*	6*	7*
Morgen	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg			
Kveld	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg			

* Ingen dosering på dag 5, 6 og 7.

TRUQAP skal gis sammen med fulvestrant. Den anbefalte dosen av fulvestrant er 500 mg administrert på dag 1, 15 og 29 og deretter én gang i måneden. Se preparatomtalen for fulvestrant for mer informasjon.

Glemt dose

Hvis en dose med TRUQAP er glemt, kan dosen tas innen 4 timer etter vanlig tidspunkt. Hvis det har gått mer enn 4 timer, skal dosen hoppes over. Den neste dosen med TRUQAP skal tas til vanlig tid. Det bør gå minst 8 timer mellom hver dose.

Oppkast

Hvis pasienten kaster opp, skal det ikke tas en ekstra dose. Den neste dosen med TRUQAP skal tas til vanlig tid.

Behandlingsvarighet

Behandling med kapivasertib skal fortsette inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet oppstår.

Dosejusteringer

Behandlingen med TRUQAP kan avbrytes for å håndtere bivirkninger og dosereduksjon kan vurderes. Dosereduksjoner for TRUQAP skal gjennomføres som beskrevet i tabell 2. Dosen med kapivasertib kan reduseres opptil to ganger. Retningslinjene for doseendring ved spesifikke bivirkninger er oppført i tabell 3–5.

Tabell 2 Retningslinjer for dosereduksjon for TRUQAP ved bivirkninger

TRUQAP	Dose og tidsplan	Antall tabletter og tablettenes styrke
Startdose	400 mg to ganger daglig i 4 dager etterfulgt av 3 dager uten behandling	To 200 mg tabletter to ganger daglig
Første dosereduksjon	320 mg to ganger daglig i 4 dager etterfulgt av 3 dager uten behandling	To 160 mg tabletter to ganger daglig
Andre dosereduksjon	200 mg to ganger daglig i 4 dager etterfulgt av 3 dager uten behandling	Én 200 mg tablett to ganger daglig

Tabell 3 Anbefalt doseendring for TRUQAP ved hyperglykemi^a

CTCAE-grad ^b og fastende glukose (FG) ^c -verdier før TRUQAP-dosering	Anbefalinger ^d
Grad 1 > ULN–8,9 mmol/l eller > ULN–160 mg/dl	Ingen dosejustering er nødvendig for TRUQAP. Vurder å igangsette eller intensivere oral antidiabetisk behandling ^e .
Grad 2 > 8,9–13,9 mmol/l eller > 160–250 mg/dl	Hold tilbake TRUQAP og igangsett eller intensiver oral antidiabetisk behandling. Ved forbedring til $\leq 8,9$ mmol/l (eller ≤ 160 mg/dl) innen 28 dager skal TRUQAP gjenopptas ved samme dosenivå og igangsatt eller intensivert antidiabetisk behandling skal opprettholdes. Ved forbedring til $\leq 8,9$ mmol/l (eller ≤ 160 mg/dl) etter 28 dager skal TRUQAP gjenopptas ved ett lavere dosenivå og igangsatt eller intensivert antidiabetisk behandling skal opprettholdes.
Grad 3 > 13,9–27,8 mmol/l eller > 250–500 mg/dl	Hold tilbake TRUQAP og konsulter med en diabetesspesialist. Igangsett eller intensiver oral antidiabetisk behandling. Vurder ytterligere antidiabetiske legemidler som insulin ^f , i tråd med det som er klinisk indisert. Vurder intravenøs hydrering og gi egnet klinisk behandling i henhold til lokale retningslinjer. Hvis FG reduseres til $\leq 8,9$ mmol/l (eller ≤ 160 mg/dl) innen 28 dager, skal TRUQAP gjenopptas ved ett lavere dosenivå og igangsatt eller intensivert antidiabetisk behandling skal opprettholdes. Hvis FG ikke reduseres til $\leq 8,9$ mmol/l (eller ≤ 160 mg/dl) innen 28 dager etter egnet behandling, skal TRUQAP seponeres permanent.
Grad 4 > 27,8 mmol/l eller > 500 mg/dl	Hold tilbake TRUQAP og konsulter med en diabetesspesialist. Igangsett eller intensiver egnet antidiabetisk behandling. Vurder insulin ^f (dosering og varighet som klinisk indisert) og intravenøs hydrering. Gi egnet klinisk behandling i henhold til lokale retningslinjer. Hvis FG reduseres til $\leq 27,8$ mmol/l (eller ≤ 500 mg/dl) innen 24 timer, skal retningslinjene i tabellen for den aktuelle graden følges. Hvis FG bekreftes å være > 27,8 mmol/l (eller > 500 mg/dl) etter 24 timer, skal behandlingen med TRUQAP seponeres permanent.

^a Se pkt. 4.4 for behandling av mistenkt eller bekreftet diabetisk ketoacidose.^b Gradering i henhold til NCI CTCAE («Common Terminology Criteria for Adverse Events») versjon 4.03.^c Det bør også tas hensyn til økninger i HbA1c.^d Se pkt. 4.4, Advarsler og forsiktighetsregler, for flere anbefalinger om monitorering av glykemi og andre metabolske parametere.^e Konsultasjon med en diabetesspesialist skal vurderes ved valg av anti-diabetisk legemiddel. Det bør tas hensyn til risikoen for hypoglykemi ved administrasjon av det anti-diabetiske legemidlet på dager uten dosering med TRUQAP. Pasientene bør også vurdere å rådføre seg med en ernæringsfysiolog for livsstilsendringer som kan redusere hyperglykemi (se pkt. 4.4).

Metformin er for tiden det foretrukne orale antidiabetiske legemidlet som anbefales for behandling av hyperglykemi hos pasienter som deltar i studier av kapivasertib. Dosering og behandling hos pasienter som får kombinasjonen metformin og kapivasertib, må utføres med forsiktighet. På grunn av mulig interaksjon mellom metformin og kapivasertib (forårsaket av hemmingen av nytretransportører [f.eks. OCT2] som er involvert når metformin skilles ut), når både kapivasertib og metformin tas samtidig, anbefales ukentlig måling av kreatinin etter igangsetting av metformin, i opptil 3 uker og deretter på dag 1 i hver syklus.

Metformin skal gis kun på de dagene der kapivasertib også administreres (halveringstiden for kapivasertib er ca. 8 timer) og skal holdes tilbake når behandling med kapivasertib holdes tilbake, med mindre noe annet er klinisk indisert.

^f Det er begrenset erfaring hos pasienter som får insulin mens de behandles med TRUQAP.

Diaré

Sekundærprofylakse skal vurderes hos pasienter med tilbakevendende diaré (se pkt. 4.4).

Tabell 4 Anbefalt doseendring for TRUQAP ved diaré

CTCAE-grad ^a	Anbefalinger
Grad 1	Ingen dosejustering er nødvendig for TRUQAP. Igangsett egnet behandling mot diaré, gi best mulig støttende behandling og overvåk som klinisk indisert.
Grad 2	Igangsett eller intensiver egnet behandling mot diaré, overvåk pasienten og avbryt doseringen av TRUQAP i opptil 28 dager inntil bedring til ≤ grad 1 hvis det er klinisk indisert. Gjenoppta behandling med TRUQAP ved samme dose, eller ett lavere dosenivå i tråd med det som er klinisk indisert. Hvis diaré av grad 2 vedvarer eller er tilbakevendende, skal egnet medisinsk behandling opprettholdes og TRUQAP skal gjenopptas ved neste lavere dosenivå, som klinisk indisert.
Grad 3	Avbryt behandling med TRUQAP. Igangsett eller intensiver egnet behandling mot diaré og overvåk som klinisk indisert. Hvis symptomene forbedres til ≤ grad 1 innen 28 dager, skal TRUQAP gjenopptas ved ett lavere dosenivå. Hvis symptomene ikke forbedres til ≤ grad 1 innen 28 dager, skal TRUQAP seponeres permanent.
Grad 4	Seponer TRUQAP permanent.

^a Gradering i henhold til NCI CTCAE («Common Terminology Criteria for Adverse Events») versjon 5.0.

Utslett og andre legemiddelutløste hudreaksjoner

Konsultasjon med dermatolog skal vurderes ved legemiddelutløste hudreaksjoner av alle grader, uansett hvor alvorlige de er. Hos pasienter med vedvarende utslett og/eller tidligere forekomst av utslett av grad 3, skal sekundærprofylakse vurderes ved å fortsette behandling med perorale antihistaminer og/eller topikale steroider (se pkt. 4.4).

Tabell 5 Anbefalt doseendring for TRUQAP ved utslett og andre legemiddelutløste hudreaksjoner

CTCAE-grad ^a	Anbefalinger
Grad 1	Ingen dosejustering er nødvendig for TRUQAP. Igangsett behandling med fuktighetsgivende midler og vurder å legge til oral ikke-sederende antihistaminbehandling for symptomhåndtering, som klinisk indisert.

CTCAE-grad ^a	Anbefalinger
Grad 2	Igangsett eller intensiver topikal steroidbehandling og vurder ikke-sederende orale antihistaminer. Avbryt behandling med TRUQAP hvis behandling ikke fører til bedring. Gjenoppta doseringen ved samme dosenivå når utslettet blir klinisk tolerert.
Grad 3	Avbryt behandling med TRUQAP. Igangsett egnet dermatologisk behandling med et topikalt steroid med moderat/høyere styrke, ikke-sederende orale antihistaminer og/eller systemiske steroider. Hvis symptomene forbedres til $\leq$ grad 1 innen 28 dager, skal TRUQAP gjenopptas ved ett lavere dosenivå. Hvis symptomene ikke forbedres til $\leq$ grad 1 innen 28 dager, skal TRUQAP seponeres. Hos pasienter med tilbakevendende utslett $\geq$ grad 3 på grunn av intoleranse, skal permanent seponering av TRUQAP vurderes.
Grad 4	Seponer TRUQAP permanent.

^a Gradering i henhold til CTCAE («Common Terminology Criteria for Adverse Events») versjon 5.0.

Andre toksisiteter

Tabell 6 Anbefalt doseendring og håndtering av andre toksisiteter (unntatt hyperglykemi, diaré, utslett og andre legemiddelutløste hudreaksjoner)

CTCAE-grad ^a	Anbefalinger
Grad 1	Ingen dosejustering er nødvendig for TRUQAP. Igangsett egnet medisinsk behandling og overvåk som klinisk indisert.
Grad 2	Avbryt behandling med TRUQAP til symptomene forbedres til $\leq$ grad 1.
Grad 3	Avbryt behandling med TRUQAP til symptomene forbedres til $\leq$ grad 1. Hvis symptomene forbedres, skal TRUQAP gjenopptas ved samme dosenivå eller ett lavere dosenivå, i tråd med det som er klinisk hensiktsmessig.
Grad 4	Seponer TRUQAP permanent.

^a Gradering i henhold til CTCAE («Common Terminology Criteria for Adverse Events») versjon 5.0.

Samtidig administrering med sterke og moderate CYP3A4-hemmere

Samtidig administrering av TRUQAP med sterke CYP3A4-hemmere skal unngås. Hvis samtidig administrering ikke kan unngås, skal dosen med TRUQAP reduseres til 320 mg to ganger daglig (tilsvarende en total daglig dose på 640 mg).

TRUQAP dosen skal reduseres til 320 mg to ganger daglig (tilsvarende en total daglig dose på 640 mg) ved samtidig administrering med moderate CYP3A4-hemmere.

Etter seponering av en sterk eller moderat CYP3A4-hemmer, skal TRUQAP gjenopptas med samme dosering (etter 3 til 5 halveringstider for hemmeren) som ble brukt før den sterke eller moderate CYP3A4-hemmeren ble igangsatt.

For mer informasjon, se pkt. 4.5.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter (se pkt. 5.2). Det er begrenset mengde data hos pasienter i alderen ≥ 75 år.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. TRUQAP anbefales ikke til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, da sikkerhet og farmakokinetikk ikke har blitt undersøkt hos disse pasientene (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon. Det er begrenset mengde data hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon. TRUQAP skal administreres til pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon kun hvis nytten oppveier risikoen og disse pasientene skal overvåkes nøye for tegn på toksisitet. TRUQAP anbefales ikke til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, da sikkerhet og farmakokinetikk ikke har blitt undersøkt hos disse pasientene (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av TRUQAP hos barn i alderen 0 til 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

TRUQAP er til oral bruk. Tablettene kan tas med eller uten mat (se pkt. 5.2). Tablettene skal svelges hele med vann og ikke tygges, knuses, løses opp eller deles. Ikke ta en tablett hvis den er ødelagt, sprukket eller på annen måte ikke er intakt. Disse metodene ikke har blitt undersøkt i kliniske studier.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hyperglykemi

Sikkerheten og effekten til TRUQAP hos pasienter med preeksisterende type 1-diabetes eller type 2-diabetes som trenger insulin og/eller hos pasienter med HbA1c $> 8,0$ % (63,9 mmol/mol) har ikke blitt undersøkt, ettersom disse pasientene ble ekskludert fra den kliniske fase III-studien. Denne studien inkluderte 21 (5,9 %) pasienter i armen som fikk TRUQAP pluss fulvestrant, med HbA1c $\geq 6,5$ %. Hyperglykemi ble rapportert hyppigere hos pasienter med HbA1c på $\geq 6,5$ % ved baseline (38,1 % av pasientene) enn hos pasienter med HbA1c på $< 6,5$ % ved baseline (17,8 %). Alvorlig hyperglykemi, forbundet med diabetisk ketoacidose og fatale utfall, forekom hos pasienter behandlet med TRUQAP (se pkt. 4.8). Diabetisk ketoacidose kan oppstå når som helst under behandlingen med TRUQAP. I noen rapporterte tilfeller utviklet diabetisk ketoacidose seg i løpet av mindre enn 10 dager. Pasienter med diabetes mellitus i anamnesen kan trenge intensivt diabetesbehandling og skal overvåkes nøye. Konsultasjon med en diabetesspesialist eller helsepersonell med erfaring innen behandling av hyperglykemi anbefales for pasienter med diabetes.

Før behandlingsstart med TRUQAP skal pasientene informeres om at TRUQAP kan forårsake hyperglykemi (se pkt. 4.8), og de må få beskjed om å kontakte helsepersonell umiddelbart hvis det oppstår symptomer på hyperglykemi (f.eks. overdreven tørste, hyppigere vannlating eller større mengde urin enn vanlig eller økt appetitt med vekttap). Ved ytterligere komorbiditeter og behandlinger (f.eks. dehydrering, underernæring, samtidig kjemoterapi/steroidbehandling eller sepsis) kan det være økt risiko for at hyperglykemien forverres til diabetisk ketoacidose. Diabetisk ketoacidose skal vurderes som en av differensialdiagnosene hvis det oppstår ytterligere ikke-spesifikke symptomer som

kvalme, oppkast, magesmerter, pustevansker, fruktig lukt av pusten, forvirring, uvanlig fatigue eller søvnighet. Hos pasienter med mistenkt diabetisk ketoacidose skal behandlingen med TRUQAP avbrytes umiddelbart. Hvis diabetisk ketoacidose bekreftes, skal TRUQAP seponeres permanent.

Fastende glukose (FG) og HbA1c må måles hos pasientene både før behandlingsstart med TRUQAP og videre i samsvar med intervallene som er oppgitt i tabell 7. Basert på hvor alvorlig hyperglykemien er, kan doseringen av TRUQAP avbrytes, reduseres eller seponeres permanent (se pkt. 4.2, tabell 3).

Hyppigere blodsuktermålinger anbefales hos pasienter som utvikler hyperglykemi under behandlingen, pasienter som har risikofaktorer for diabetisk ketoacidose ved baseline (inkludert, men ikke begrenset til diabetes mellitus, prediabetes og pasienter som får regelmessige orale steroider) og pasienter som utvikler risikofaktorer for diabetisk ketoacidose under behandlingen (som f.eks. infeksjon, sepsis eller forhøyet HbA1c) (se tabell 7). I tillegg til FG anbefales måling av ketoner (helst i blod) og andre metabolske parametere (som indisert) når det oppstår hyperglykemi hos en pasient.

I tillegg til den anbefalte behandlingen av hyperglykemi som beskrives i pkt. 4.2, tabell 3, anbefales veiledning om livsstilsendringer for pasienter med risikofaktorer ved baseline og pasienter som utvikler hyperglykemi under behandlingen med TRUQAP.

Tabell 7 Plan for måling av fastende glukose- (FG) og HbA1c-nivåer hos pasienter som behandles med TRUQAP

	Anbefalt plan for måling av fastende glukose- og HbA1c-nivåer for alle pasienter som behandles med TRUQAP	Anbefalt plan for måling av fastende glukose- og HbA1c-nivåer for alle pasienter med diabetes som behandles med TRUQAP ¹
Ved screening, før igangsetting av behandlingen med TRUQAP	Test fastende glukose (FG) og HbA1c, og optimaliser pasientens blodsukkernivå (se tabell 3).	
Etter igangsetting av behandlingen med TRUQAP	Mål fastende glukose i uke 1, 2, 4, 6 og 8 etter behandlingsstart og månedlig deretter.	
	Det anbefales at FG testes før dosering på dag 3 eller 4 i doseringsuken.	
	HbA1c skal måles hver 3. måned.	
	Utfør måling/egenmåling av fastende glukose regelmessig. Målingene utføres oftere i de 4 første ukene, og særlig de i de 2 første ukene av behandlingen, i samsvar med instruksjoner fra helsepersonell*.	Utfør måling/egenmåling av fastende glukose daglig i de 2 første ukene av behandlingen. Fortsett deretter å måle fastende glukose så ofte som nødvendig for å behandle hyperglykemi, i samsvar med instruksjoner fra helsepersonell*.
		Ytterligere HbA1c-testing anbefales i uke 4 hvis diabetes, prediabetes eller hyperglykemi påvises ved baseline.
Hvis det oppstår hyperglykemi etter igangsetting av behandlingen med TRUQAP	Mål fastende glukose som klinisk indisert (minst to ganger i uken, dvs. på dager med og uten kapivasertib-behandling) til FG reduseres til baseline-nivåer ² .	
	Konsultasjon med helsepersonell som har ekspertise innen behandling av hyperglykemi, skal vurderes.	
	Basert på hvor alvorlig hyperglykemien er, kan doseringen av TRUQAP avbrytes, reduseres eller seponeres permanent (se pkt. 4.2, tabell 3).	
	Under behandling med antidiabetiske legemidler skal FG måles minst én gang i uken i 2 måneder og deretter én gang annenhver uke eller som klinisk indisert ² .	

* All måling av glukose skal utføres etter legens skjønn og i tråd med det som er klinisk indisert.

¹ Hyppigere målinger av FG er nødvendig hos pasienter med diabetes mellitus i anamnesen, hos pasienter uten tidligere diabetes mellitus, men med en FG på > ULN 8,9 mmol/l (> ULN 160 mg/dl) under behandlingen, hos pasienter som samtidig bruker kortikosteroider, eller hos pasienter med interkurrente infeksjoner eller andre tilstander som kan kreve intensivt glykemisk behandling, for å hindre forverring av nedsatt glukosemetabolisme og mulige komplikasjoner som diabetisk ketoacidose.

² Det anbefales at FG testes før dosering på dag 3 eller 4 i doseringsuken.

Diaré

Diaré har blitt rapportert hos flertallet av pasientene som har blitt behandlet med TRUQAP (se pkt. 4.8). De kliniske konsekvensene av diaré kan være dehydrering, hypokalemi og akutt nyreskade, og alle disse, i tillegg til hjertearytmier (med hypokalemi som risikofaktor), har blitt rapportert under behandling med TRUQAP. Basert på hvor alvorlig diaréen er, kan doseringen av TRUQAP avbrytes, reduseres eller seponeres permanent (se pkt. 4.2, tabell 4). Pasientene skal rådes til å starte behandling

mot diaré ved første tegn på diaré og å øke det orale væskeinntaket hvis det oppstår diarésymptomer mens de bruker TRUQAP. For å unngå komplikasjoner relatert til hypovolemi og lavt elektrolyttnivå, skal normal væske- og elektrolyttbalanse opprettholdes hos pasienter med diaré.

Utslett og andre legemiddelutløste hudreaksjoner

Legemiddelutløste hudreaksjoner, inkludert erythema multiforme og generalisert eksfoliativ dermatitt, ble rapportert hos pasienter som fikk TRUQAP (se pkt. 4.8). Pasientene skal overvåkes for tegn og symptomer på utslett eller dermatitt. Basert på alvorligheten til hudreaksjonene, kan doseringen avbrytes, reduseres eller seponeres permanent (pkt. 4.2, tabell 5). Tidlig konsultasjon med en dermatolog anbefales, for å sikre en mer nøyaktig diagnose og hensiktsmessig behandling.

Pasienter som ble ekskludert fra studien

Sikkerhet og effekt av dette legemidlet har ikke blitt undersøkt hos pasienter med symptomatisk visceral sykdom. Pasienter med tidligere klinisk signifikant hjertesykdom, inkludert QTcF > 470 ms eller faktorer som gav økt risiko for QTc-forlengelse, arytmihendelser eller nedsatt hjertefunksjon, eller pasienter med preeksisterende type 1-diabetes og type 2-diabetes som trenger insulin, og pasienter med HbA1c > 8,0 % (63,9 mmol/mol) ble ekskludert fra CAPItello-291. Dette bør tas med i vurderingen når TRUQAP forskrives til disse pasientene.

Andre legemidler

Samtidig administrering av sterke eller moderate CYP3A4-hemmere med TRUQAP kan føre til økt eksponering for kapivasertib og dermed økt risiko for toksisitet. For doseendring av TRUQAP ved samtidig administrering med CYP3A4-hemmere, se pkt. 4.2.

Samtidig administrering av sterke og moderate CYP3A4-induktorer kan derimot føre til redusert eksponering for kapivasertib. Samtidig administrering av sterke og moderate CYP3A4-induktorer og TRUQAP skal unngås.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Kapivasertib metaboliseres hovedsakelig via enzymene CYP3A4 og UGT2B7. *In vivo* er kapivasertib en svak, tidsavhengig CYP3A-hemmer.

Legemidler som kan gi økt plasmakonsentrasjon av kapivasertib

Sterke CYP3A4-hemmere

Samtidig administrering av TRUQAP med sterke CYP3A4-hemmere gir økt konsentrasjon av kapivasertib, som kan føre til økt risiko for toksisitet av TRUQAP. Unngå samtidig administrering med sterke CYP3A4-hemmere (f.eks. boceprevir, ceritinib, klaritromycin, kobicistat, konivaptan, ensitrelvir, idelalisib, indinavir, itraconazol, josamycin, ketokonazol, lonafarnib, mibefradil, mifepriston, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, ribosiklib, ritonavir, sakinavir, telaprevir, telitromycin, troleandomycin, tukatinib, vorikonazol, grapefrukt eller grapefruktjuice). Hvis samtidig administrering ikke kan unngås, skal TRUQAP dosen reduseres (se pkt. 4.2). Samtidig administrering av flere 200 mg doser av den sterke CYP3A4-hemmeren itraconazol ga en økning i total eksponering (AUC_{inf}) og maksimal konsentrasjon (C_{max}) for kapivasertib på henholdsvis 95 % og 70 %, sammenlignet med kapivasertib gitt alene.

Moderate CYP3A4-hemmere

Samtidig administrering av TRUQAP med moderate CYP3A4-hemmere øker konsentrasjonen av kapivasertib, som kan gi økt risiko for toksisitet av TRUQAP. Reduser TRUQAP dosen ved samtidig administrering med en moderat CYP3A4-hemmer (f.eks. aprepitant, ciprofloksacin, ciclosporin, diltiazem, erytromycin, flukonazol, fluvoksamin, tofisopam, verapamil) (se pkt. 4.2).

Legemidler som kan gi redusert plasmakonsentrasjon av kapivasertib

Sterke CYP3A4-induktorer

Samtidig administrering av TRUQAP med sterke CYP3A4-induktorer (f.eks. karbamazepin, fenytoin, rifampicin, johannesurt) skal unngås. Samtidig administrering av kapivasertib med den sterke CYP3A4-induktoren enzalutamid reduserte AUC for kapivasertib med ca. 40 % til 50 %.

Moderate CYP3A4-induktorer

Samtidig administrering av kapivasertib med moderate CYP3A4-induktorer kan redusere konsentrasjonen av kapivasertib. Dette kan føre til redusert effekt av TRUQAP. Samtidig administrering av moderate CYP3A4-induktorer skal unngås (f.eks. bosentan, senobamat, dabrafenib, elagoliks, etravirin, lersivirin, lesinurad, lopinavir, lorlatinib, metamizol, mitapivat, modafinil, nafcillin, peksidartinib, fenobarbital, rifabutin, semagacestat, sotorasib, talviralin, telotristatetyl, tioridazin).

Legemidler som kan få endret plasmakonsentrasjon på grunn av kapivasertib

CYP3A-substrater

Konsentrasjonen av legemidler som hovedsakelig elimineres via CYP3A-metabolismen kan økes når disse legemidlene administreres samtidig med TRUQAP, som igjen kan føre til økt toksisitet avhengig av legemidlenes terapeutiske indeks. Kapivasertib ga en økning i AUC for midazolam på 15 % til 77 % og er derfor en svak CYP3A-hemmer (se pkt. 5.2). Dosejustering kan være nødvendig for legemidler som hovedsakelig elimineres via CYP3A-metabolismen og har et smalt terapeutisk indeks (f.eks. karbamazepin, ciklosporin, fentanyl, pimoqid, simvastatin, takrolimus). For anbefalinger om samtidig administrering med svake CYP3A4-hemmere, se preparatomtalen for de andre legemidlene.

CYP2D6-substrater med smal terapeutisk indeks

In vitro-evalueringer viste at kapivasertib har potensiale for å hemme aktiviteten til CYP2D6-enzym. Kapivasertib skal brukes med forsiktighet i kombinasjon med sensitive substrater av CYP2D6-enzym med smal terapeutisk indeks fordi kapivasertib kan øke den systemiske eksponeringen for disse substratene.

CYP2B6-substrater med smal terapeutisk indeks

In vitro-evalueringer viste at kapivasertib har potensiale for å indukere aktiviteten til CYP2B6-enzym. Kapivasertib skal brukes med forsiktighet i kombinasjon med sensitive substrater av CYP2B6-enzym med smal terapeutisk indeks (f.eks. bupropion) fordi kapivasertib kan redusere den systemiske eksponeringen for disse substratene.

UGT1A1-substrater med smal terapeutisk indeks

In vitro-evalueringer viste at kapivasertib har potensiale for å hemme aktiviteten til UGT1A1-enzym. Kapivasertib skal brukes med forsiktighet i kombinasjon med sensitive substrater av UGT1A1-enzym med smal terapeutisk indeks (f.eks. irinotecan) fordi kapivasertib kan øke den systemiske eksponeringen for disse substratene.

Interaksjon med levertransportører (BCRP, OATP1B1, OATP1B3)

Eksponeringen for legemidler som er følsomme for hemming av BCRP, OATP1B1 og/eller OATP1B3, hvis de metaboliseres via CYP3A4, kan øke ved samtidig administrering med TRUQAP. Dette kan føre til økt toksisitet. Avhengig av terapeutisk indeks kan det være nødvendig med dosejustering for legemidler som er følsomme for hemming av BCRP, OATP1B1 og/eller OATP1B3 hvis de metaboliseres via CYP3A4 (f.eks. simvastatin). For anbefalinger om samtidig administrering

med CYP3A4-, BCRP-, OATP1B1- og OATP1B3-hemmere, se preparatomtalen for de andre legemidlene.

Interaksjon med nyretransportører (MATE1, MATE2K, OCT2)

Eksponeringen for legemidler som er følsomme for hemming av MATE1, MATE2K og/eller OCT2, kan øke ved samtidig administrering med TRUQAP. Dette kan føre til økt toksisitet. Avhengig av terapeutisk indeks kan det være nødvendig med dosejustering for legemidler som er følsomme for hemming av MATE1, MATE2K og OCT2 (f.eks. dofetilid, prokainamid). For anbefalinger om samtidig administrering med MATE1-, MATE2K- og/eller OCT2-hemmere, se preparatomtalen for de andre legemidlene. Forbigående økninger i serumkreatinin kan observeres under behandlingen med TRUQAP fordi kapivasertib hemmer OCT2, MATE1 og MATE2K.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder/ prevensjon hos menn og kvinner

Kvinner som kan bli gravide skal rådes til å unngå å bli gravide mens de får TRUQAP. Det skal utføres graviditetstest hos fertile kvinner før behandlingsstart og negativt resultat skal bekreftes. Gjentatt testing skal vurderes gjennom hele behandlingen.

Pasientene skal rådes til å bruke sikker prevensjon under bruk av TRUQAP og i følgende tidsrom etter avsluttet behandling med TRUQAP: minst 4 uker for kvinner og 16 uker for menn.

Graviditet

Det er ingen data på bruk av TRUQAP hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksitet (se punkt 5.3). Derfor er TRUQAP ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Amming

Det er ukjent om kapivasertib/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Eksponering for kapivasertib ble bekreftet hos diende rotteunger, noe som kan tyde på at kapivasertib skilles ut i morsmelk. En risiko for spedbarn som ammes kan ikke utelukkes (se pkt. 5.3). Amming skal opphøre ved behandling med TRUQAP.

Fertilitet

Det er ingen kliniske data på fertilitet. I dyrestudier er det ikke observert uønskede effekter på reproduksjonsorganer hos hunndyr, men effekten på fertilitet hos hannrotter ble ikke undersøkt. Kapivasertib har ført til testikulær toksitet og kan gi svekket fertilitet hos hanndyr med reproduksjonspotensiale (se pkt. 5.3).

Se pkt. 4.6 i preparatomtalen for fulvestrant.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

TRUQAP kan ha liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner fordi fatigue, svimmelhet og synkope har blitt rapportert under behandling med kapivasertib (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sammendraget av sikkerhetsprofilen for TRUQAP er basert på data fra 355 pasienter som fikk TRUQAP pluss fulvestrant i fase III-studien (CAPItello-291). Median varighet av eksponeringen for kapivasertib i CAPItello-291 var 5,4 måneder, og 28,2 % av pasientene ble eksponert i ≥ 12 måneder.

De vanligste bivirkningene var diaré (72,4 %), utslett (40,6 %), kvalme (34,6 %), fatigue (32,1 %), oppkast (21,4 %), hyperglykemi (19,2 %), stomatitt (18,6 %), hodepine (17,2 %), redusert appetitt (16,9 %) og urinveisinfeksjon (16,6 %).

De vanligste bivirkningene av grad 3 eller 4 var utslett (12,4 %), diaré (10,4 %), anemi (3,4 %), hypokalemi (2,8 %), hyperglykemi (2,5 %) og stomatitt (2,3 %).

Alvorlige bivirkninger ble observert hos 9 % av pasientene som fikk TRUQAP pluss fulvestrant. De vanligste alvorlige bivirkningene som ble rapportert hos pasienter som fikk TRUQAP pluss fulvestrant omfattet utslett (2,3 %), diaré (2,5 %) og oppkast (1,1 %).

Det ble rapportert om dosereduksjon på grunn av bivirkninger hos 18,9 % av pasientene. De vanligste bivirkningene som førte til dosereduksjon for TRUQAP, var diaré (8,7 %) og utslett (4,5 %).

Seponering av behandling på grunn av bivirkninger forekom hos 10,4 % av pasientene. De vanligste bivirkningene som førte til seponering av behandling, var utslett (4,5 %), diaré (2,3 %) og oppkast (2 %).

Liste over bivirkninger i tabellform

Tabell 8 inneholder en liste over bivirkninger basert på sammenslåtte data fra pasienter behandlet med TRUQAP pluss fulvestrant ved den anbefalte dosen i kliniske studier.

Bivirkningene er oppført etter MedDRAs organklassesystem. Innenfor hver organklasse angis de foretrukne termene etter synkende frekvens og deretter etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvensene er definert som: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 8 Bivirkninger observert hos pasienter behandlet med TRUQAP

MedDRA-organklassesystem	MedDRA term	Alle grader (%)
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Urinveisinfeksjon ¹	Svært vanlige
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Anemi	Svært vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhet ²	Vanlige
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hyperglykemi ³	Svært vanlige
	Redusert appetitt	Svært vanlige
	Hypokalemi ⁴	Vanlige
	Diabetisk ketoacidose ⁵	Mindre vanlige
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svært vanlige
	Dysgeusi	Vanlige
	Svimmelhet	Vanlige
	Synkope	Vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Diaré ²	Svært vanlige

MedDRA-organklassesystem	MedDRA term	Alle grader (%)
	Kvalme	Svært vanlige
	Oppkast	Svært vanlige
	Stomatitt ⁶	Svært vanlige
	Dyspepsi	Vanlige
	Munntørhet	Vanlige
	Magesmerter	Vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Utslett ⁷	Svært vanlige
	Pruritus	Svært vanlige
	Tørr hud	Vanlige
	Erythema multiforme	Vanlige
	Legemiddelutløst hudreaksjon	Mindre vanlige
	Dermatitt	Mindre vanlige
	Generalisert eksfoliativ dermatitt	Mindre vanlige
	Toksisk hudreaksjon	Mindre vanlige
Sykdommer i nyre og urinveier	Akutt nyreskade	Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Fatigue ⁸	Svært vanlige
	Slimhinneinflammasjon	Vanlige
	Pyreksi ⁹	Vanlige
Undersøkelser	Økt blodkreatinin	Vanlige
	Redusert vekt	Vanlige
	Økt glykosylert hemoglobin	Vanlige

¹ Urinveisinfeksjon inkluderer urinveisinfeksjon og cystitt.

² Inkluderer andre relaterte termer.

³ Hyperglykemi inkluderer høyt blodsukker, diabetes mellitus, hyperglykemi, diabetes mellitus type 2.

⁴ Hypokalemi inkluderer redusert kaliumnivå i blodet og hypokalemi.

⁵ Diabetisk ketoacidose inkluderer diabetisk ketoacidose og ketoacidose.

⁶ Stomatitt inkluderer aftøst sår, munnsår og stomatitt.

⁷ Utslett inkluderer erytem, utslett, erytematøst utslett, makuløst utslett, makulopapuløst utslett, papuløst utslett og pruritisk utslett.

⁸ Fatigue inkluderer asteni og fatigue.

⁹ Pyreksi inkluderer økt kroppstemperatur og pyreksi.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hyperglykemi

Hyperglykemi av alle grader forekom hos 68 (19,2 %) pasienter og grad 3 eller 4 forekom hos 9 (2,5 %) pasienter som fikk TRUQAP. Median tid til første forekomst av hyperglykemi var 16 dager (intervall: 1 til 1 221). I studien var det nødvendig med dosereduksjon hos 4 (1,1 %) pasienter, og 2 (0,6 %) pasienter avbrøt behandlingen på grunn av hyperglykemi. Blant de 68 pasientene med hyperglykemi ble 35 (51,5 %) pasienter behandlet med antihyperglykemiske legemidler (inkludert insulin hos 17,6 %). Se pkt. 4.4.

Diaré

Diaré forekom hos 257 (72,4 %) pasienter som fikk TRUQAP. Diaré av grad 3 og/eller 4 forekom hos 37 (10,4 %) pasienter. Median tid til første forekomst var 8 dager (intervall: 1 til 519). Dosereduksjon var nødvendig hos 31 (8,7 %) pasienter, og 8 (2,3 %) pasienter seponerte behandling med TRUQAP på grunn av diaré. Blant de 257 pasientene med diaré var det nødvendig med legemidler mot diaré hos 59,5 % (153/257) av pasientene for å behandle symptomene.

Utslett

Utslett (inkludert erytem, utslett, erytematøst utslett, makuløst utslett, makulopapuløst utslett, papuløst utslett og pruritisks utslett) ble rapportert hos 144 (40,6 %) pasienter. Median tid til første forekomst av utslett var 12 dager (intervall: 1 til 1 529). Grad 3 og/eller 4 forekom hos 44 (12,4 %) av pasientene som fikk kapivasertib. Erythema multiforme forekom hos 6 (1,7 %) pasienter, og den høyeste graden var grad 3 hos 3 (0,8 %) av pasientene. Generalisert eksfoliativ dermatitt forekom hos 2 (0,6 %) pasienter. Disse hendelsene var av grad 3 når det gjelder alvorlighet. Dosereduksjon var nødvendig hos 16 (4,5 %) pasienter og 16 (4,5 %) pasienter seponerte behandling med TRUQAP på grunn av utslett.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det finnes for tiden ingen spesifikk behandling ved overdosering av TRUQAP. Høyere doser av kapivasertib enn det som er indisert, kan gi økt risiko for bivirkninger av kapivasertib inkludert diaré. Leger skal iverksette generelle støttende tiltak, og pasientene skal behandles symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, andre antineoplastiske midler, ATC-kode: L01EX27.

Virkningsmekanisme

Kapivasertib er en potent, selektiv hemmer av kinaseaktiviteten til alle de 3 isoformene av serin-treoninkinasen AKT (AKT1, AKT2 og AKT3). AKT er et sentralt knutepunkt i fosfatidylinositol 3-kinase (PI3K)-signalveien som regulerer flere celleprosesser inkludert celleoverlevelse, proliferasjon, cellyklus, metabolisme, gentranskripsjon og cellemigrasjon. AKT-aktivering i tumorer er et resultat av oppstrøms aktivering fra andre signalveier, mutasjoner av *AKT1*, tap av fosfatase- og tensinhomolog (PTEN)-funksjon og mutasjoner i den katalytiske underenheten til PI3K (*PIK3CA*).

Kapivasertib reduserer vekst av cellelinjer derivert fra solide tumorer og hematologisk sykdom, inkludert brystkreftcellelinjer med og uten *PIK3CA*- eller *AKT1*-mutasjoner eller *PTEN*-forandringer.

Behandling med kapivasertib og fulvestrant viste antitumorrespons i en rekke pasientderivert xenograft-modeller av human ER+ brystkreft som var representative for ulike undergrupper av brystkreft. Dette omfattet modeller med og uten påvisbare mutasjoner eller forandringer i *PIK3CA*, *PTEN* eller *AKT1*.

Kardiell elektrofysiologi

Basert på en eksponering-respons-analyse av data fra 180 pasienter som hadde avanserte solide maligne tumorer, og fikk kapivasertibdoser fra 80 til 800 mg, var den forventede QTcF-forlengelsen 3,87 ms ved gjennomsnittlig C_{max} ved steady state etter 400 mg to ganger daglig.

Klinisk effekt

CAPitello-291 var en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie som inkluderte 708 pasienter og var utformet for å undersøke effekt og sikkerhet av TRUQAP i kombinasjon med fulvestrant hos voksne pre- eller postmenopausale kvinner og hos voksne menn med lokalavansert (inoperabel) eller metastatisk ER-positiv og HER2-negativ (definert som IHC 0 eller 1+ eller IHC 2+/ISH-) brystkreft. 289 pasienter hadde tumorer med én eller flere egnede *PIK3CA/AKT1/PTEN*-forandringer etter tilbakefall eller progresjon under eller etter aromatasehemmer (AI)-basert behandling.

Pasientene ble ekskludert hvis de hadde fått mer enn 2 linjer med endokrin behandling for lokalavansert (inoperabel) eller metastatisk sykdom, mer enn 1 linje med kjemoterapi for lokalavansert (inoperabel) eller metastatisk sykdom, tidligere behandling med AKT-, PI3K-, mTOR-hemmere, fulvestrant og/eller andre selektive østrogen-reseptor-degraderere (SERD), eller hvis de hadde klinisk signifikante abnormiteter i glukosemetabolismen (definert som pasienter med diabetes mellitus type 1 eller type 2 som trenger behandling med insulin, og/eller HbA1c > 8,0 % (63,9 mmol/mol)), tidligere klinisk signifikant hjertesykdom, og symptomatisk visceral sykdom eller en sykdomsbyrde som gjorde dem uegnet for endokrin behandling.

Pasientene ble randomisert 1:1 til å motta enten 400 mg TRUQAP (N = 355) eller placebo (N = 353) gitt to ganger daglig i 4 dager etterfulgt av 3 dager uten behandling hver uke i en 28-dagers behandlingssyklus. Fulvestrant 500 mg ble administrert på dag 1 og 15 i syklus 1 og deretter på dag 1 i en 28-dagers syklus. Pre- eller perimenopausale kvinner ble behandlet med en LHRH-agonist. Randomiseringen ble stratifisert etter tilstedeværelse av levermetastaser, tidligere behandling med CDK4/6-hemmere og geografisk område. Behandlingen ble administrert inntil sykdomsprogresjon, dødsfall, tilbaketrekking av samtykket eller uakseptabel toksisitet. En tumorprøve ble tatt før randomisering for retrospektivt å fastslå status for *PIK3CA/AKT1/PTEN*-forandringer ved sentral testing.

Demografiske egenskaper og baseline-egenskaper var godt balansert mellom armene. Blant de 708 pasientene var medianalderen 58 år (intervall: 26 til 90 og 30,7 % var over 65 år), kvinner (99 %), hvite (57,5 %), asiatiske (26,7 %), svarte (1,1 %), «Eastern Cooperative Oncology Group» (ECOG)-funksjonsstatus 0 (65,7 %), 1 (34,2 %), 21,8 % var pre- eller perimenopausale. Alle pasientene hadde tidligere fått endokrin-basert behandling (100 % hadde fått aromatasehemmer-basert behandling og 44,1 % hadde fått tamoksifen). Tidligere behandling med CDK4/6-hemmere ble rapportert hos 70,1 % av pasientene. Kjemoterapi for lokalavansert (inoperabel) eller metastatisk sykdom ble rapportert hos 18,2 % av pasientene. De demografiske egenskapene til pasientene i undergruppen med *PIK3CA/AKT1/PTEN*-forandringer var generelt representative for den totale studiepopulasjonen.

De to («dual») primære endepunktene var utprøvervurdert progresjonsfri overlevelse (PFS) i den totale populasjonen og PFS i undergruppen med *PIK3CA/AKT1/PTEN*-forandringer i henhold til Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) v1.1.

Ved «data cutoff date» (DCO) den 15. august 2022 viste studien statistisk signifikant forbedring i PFS for pasientene som fikk TRUQAP pluss fulvestrant sammenlignet med pasientene som fikk placebo pluss fulvestrant i både den totale populasjonen og undergruppen med *PIK3CA/AKT1/PTEN*-forandringer (se tabell 9). En utforskende analyse av PFS hos de 313 (44 %) pasientene som hadde tumorer uten *PIK3CA/AKT1/PTEN*-forandringer, viste en HR på 0,79 (95 % KI: 0,61, 1,02), som tyder på at forskjellen i den totale populasjonen hovedsakelig skyldtes resultatene observert i populasjonen av pasienter som hadde tumorer med *PIK3CA/AKT1/PTEN*-forandringer. PFS-resultatene etter utprøvers vurdering ble underbygd av konsistente resultater fra en vurdering basert på blindet uavhengig sentral gjennomgang (BICR). Utprøvervurdert objektiv responsrate (ORR) for pasientene som fikk TRUQAP pluss fulvestrant og placebo pluss fulvestrant, var henholdsvis 22,9 % og 12,2 % i den totale populasjonen og henholdsvis 28,8 % og 9,7 % i undergruppen med forandringer.

Den forhåndsspesifiserte endelige analysen av total overlevelse (OS) (DCO 16. juni 2025) viste en HR på 0,83 (95 % KI 0,63, 1,10) i undergruppen med *PIK3CA/AKT1/PTEN*-forandringer, som ikke var statistisk signifikant.

Effektresultatene er presentert i tabell 9 og figur 1.

Tabell 9 Progresjonsfri overlevelse, etter utprøvers vurdering, og total overlevelse i undergruppen med *PIK3CA/AKT1/PTEN*-forandringer

	Undergruppe med <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> -forandringer N = 289	
	TRUQAP pluss fulvestrant N = 155	Placebo pluss fulvestrant N = 134
PFS (DCO 15. august 2022)		
Antall PFS-hendelser – n (%)	121 (78,1)	115 (85,8)
Median PFS – måneder (95 % KI)	7,3 (5,5, 9,0)	3,1 (2,0, 3,7)
Hazard ratio (95 % KI) ^a	0,50 (0,38, 0,65)	
p-verdi ^b	< 0,001	
OS (DCO 16. juni 2025)		
Antall OS-hendelser – n (%)	109 (70,3)	98 (73,1)
Median OS – måneder (95 % KI) ^c	28,5 (24,2, 34,6)	30,4 (20,4, 34,0)
Hazard ratio (95 % KI) ^d	0,83 (0,63, 1,10)	
p-verdi ^e	0,201	

^a Stratifisert Cox-proporsjonal hasardmodell. Hazard ratio på < 1 viser fordel for kapivasertib + fulvestrant. For den totale populasjonen: log-rank-test og Cox-modell stratifisert etter tilstedeværelse av levermetastaser (ja vs. nei), tidligere bruk av CDK4/6-hemmere (ja vs. nei) og geografisk område (område 1: USA, Canada, Vest-Europa, Australia og Israel; område 2: Latin-Amerika, Øst-Europa og Russland vs. område 3: Asia). For populasjonen med forandringer: log-rank-test og Cox-modell stratifisert etter tilstedeværelse av levermetastaser (ja vs. nei) og tidligere bruk av CDK4/6-hemmere (ja vs. nei).

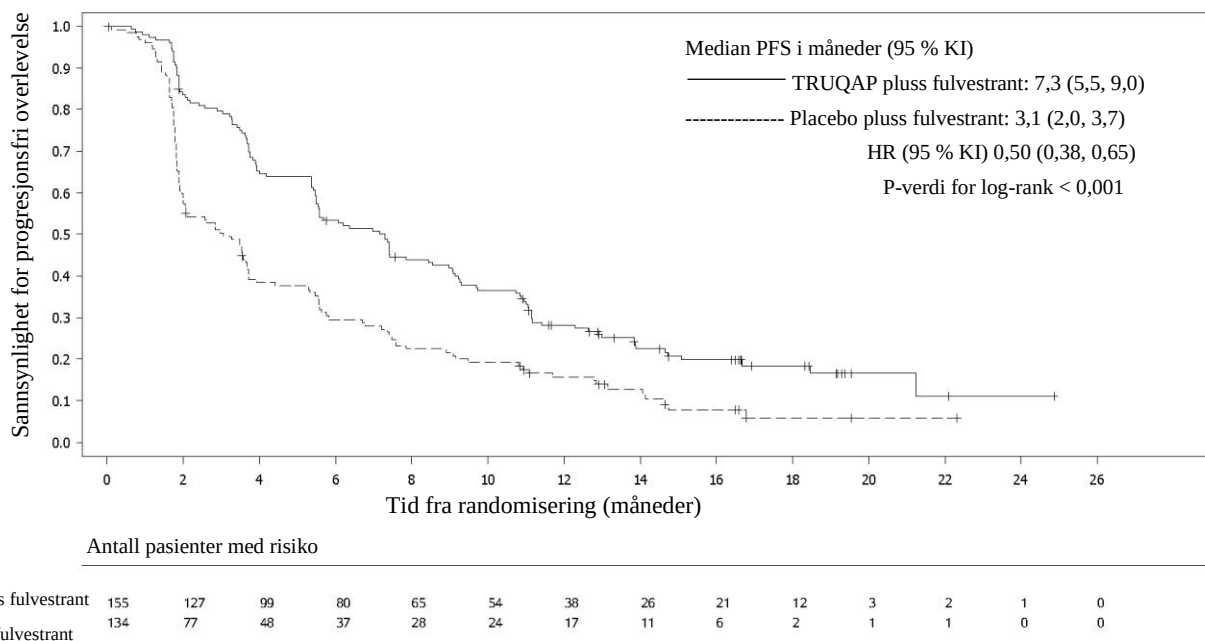
^b Stratifisert log-rank-test.

^c Kaplan-Meier-estimat. KI for median total overlevelse er beregnet basert på Brookmeyer-Crowley-metoden.

^d Stratifisert Cox proporsjonal hasardmodell. Hazard ratio på < 1 viser fordel for kapivasertib + fulvestrant. For populasjonen med forandringer: log-rank-test og Cox-modell stratifisert etter tilstedeværelse av levermetastaser (ja vs. nei) og tidligere bruk av CDK4/6-hemmere (ja vs. nei).

^e Stratifisert log-rank-test.

Figur 1 – Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse – CAPitello-291 (utprøvers vurdering, undergruppe med *PIK3CA/ACT1/PTEN*-forandringer)



Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med TRUQAP i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved brystkreft (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til kapivasertib har blitt karakterisert hos friske forsøkspersoner og pasienter med solide tumorer. Systemisk eksponering (AUC og C_{max}) økte proporsjonalt i doseområdet 80 til 800 mg etter administrering av en enkeltdose hos pasienter. Etter administrering av flere doser på 80 til 600 mg to ganger daglig var økningen i AUC litt mer enn doseproporsjonal. Etter intermitterende dosering av kapivasertib 400 mg to ganger daglig, 4 dager med og 3 dager uten dosering, forventes det at konsentrasjonene av steady state for kapivasertib med AUC på 8 069 ng/ml/time (37 %) og C_{max} på 1 371 ng/ml (30 %) nås på den 3. og 4. doseringsdagen hver uke, fra og med uke 2. På dagene uten dosering er plasmakonsentrasjonene lave (ca. 0,5 % til 15 % av C_{max} ved steady state).

Absorpsjon

Kapivasertib absorberes raskt – maksimal konsentrasjon (C_{max}) er observert etter ca. 1–2 timer hos pasienter. Gjennomsnittlig absolutt biotilgjengelighet er 29 %.

Effekt av mat

Når kapivasertib ble administrert etter et fettriikt og kaloririkt måltid (ca. 1 000 kcal), var forholdet mellom ikke fastende og fastende tilstand 1,32 og 1,23 for henholdsvis AUC og C_{max} , sammenlignet med administrasjon etter faste over natten. Når kapivasertib ble administrert etter et fettfattig og kalorifattig måltid (ca. 400 kcal), var eksponeringen sammenlignbar med eksponeringen etter administrering i fastende tilstand, med et forhold mellom ikke-fastende og fastende tilstand på 1,14 og 1,21 for henholdsvis AUC og C_{max} . Administrering sammen med mat førte ikke til klinisk relevante endringer i eksponeringen.

Distribusjon

Gjennomsnittlig distribusjonsvolum var 2,6 l/kg etter intravenøs administrering til friske forsøkspersoner. Kapivasertib bindes ikke til plasmaprotein i særlig grad (prosentandelen ubundet legemiddel er 22 %), og plasma-til-blod-forholdet er 0,71.

Biotransformasjon

Kapivasertib metaboliseres hovedsakelig via enzymene CYP3A4 og UGT2B7. Hovedmetabolitten i plasma hos mennesker var et eterglukuronid, som utgjorde 83 % av det totale legemiddelrelaterte materialet. En mindre oksidativ metabolitt ble kvantifisert til 2 %, og kapivasertib utgjorde 15 % av det totale sirkulerende legemiddelrelaterte materialet. Ingen aktive metabolitter er identifisert.

Eliminasjon

Effektiv halveringstid etter administrering av flere doser hos pasienter var 8,3 timer. Gjennomsnittlig total plasmaclearance var 38 l/t etter én enkelt i.v. administrering til friske forsøkspersoner. Gjennomsnittlig total oral plasmaclearance var 60 l/t etter administrering av en oral enkeltdose og ble redusert med 8 % etter gjentatt dosering av 400 mg to ganger daglig.

Etter administrering av en oral enkeltdose på 400 mg ble gjennomsnittlig 45 % av den totale radioaktive dosen gjenfunnet i urin, og gjennomsnittlig 50 % ble gjenfunnet i feces. Renal clearance utgjorde 21 % av total clearance. Kapivasertib elimineres hovedsakelig ved metabolisme.

Spesielle populasjoner

Effekt av rase, alder, kjønn og vekt

Basert på farmakokinetisk populasjonsanalyse viste AUC og $C_{\max}$ at rase (inkludert hvite og japanske pasienter), kjønn eller alder ikke hadde noen signifikant effekt på eksponeringen for kapivasertib. Det var en statistisk signifikant korrelasjon mellom tilsynelatende oral clearance for kapivasertib og kroppsvekt. Sammenlignet med en pasient som har en kroppsvekt på 66 kg, forventes en pasient på 47 kg å ha 12 % høyere AUC. Det er ikke grunnlag for å endre dosen basert på kroppsvekt, siden den forventede effekten av eksponeringen for kapivasertib var liten.

Nedsatt nyrefunksjon

Basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser var AUC og $C_{\max}$ 1 % høyere hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (CLcr (kreatininclearance) på 60-89 ml/min), sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon. AUC og $C_{\max}$ var 16 % høyere hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (CLcr på 30-59 ml/min), sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon. Det er ingen data på alvorlig nyresykdom eller terminal nyresykdom (CLcr på < 30 ml/min).

Nedsatt leverfunksjon

Basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser var AUC og $C_{\max}$ 5 % høyere hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (bilirubin $\leq$ ULN og ASAT > ULN eller bilirubin > 1 x ULN til $\leq$ 1,5 x ULN), sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon (bilirubin $\leq$ ULN og ASAT $\leq$ ULN). AUC var 17 %, og $C_{\max}$ var 13 % høyere hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (bilirubin > 1,5 x ULN til $\leq$ 3 x ULN), sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon. Det er begrenset data hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon og ingen data på alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Legemiddelinteraksjoner

Samtidig administrering av en enkeltdose kapivasertib 400 mg etter gjentatt dosering av det syrereduserende legemidlet rabeprazol 20 mg to ganger daglig i 3 dager hos friske forsøkspersoner, førte ikke til klinisk relevante endringer i eksponeringen for kapivasertib.

In vitro-studier har vist at kapivasertib hovedsakelig metaboliseres via enzymene CYP3A4 og UGT2B7. Resultater av kliniske interaksjonsstudier der mulige legemiddelinteraksjoner ble undersøkt basert på CYP3A4-interaksjoner (itrakonazol og enzalutamid) er tatt med i pkt. 4.5. Det har ikke blitt

utført kliniske interaksjonsstudier for å undersøke mulige legemiddelinteraksjoner basert på UGT2B7-interaksjoner.

Kapivasertib hemmet de metaboliserende enzymene CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 og UGT1A1, og induerte CYP1A2, CYP2B6 og CYP3A4 i *in vitro*-studier. Det hemmet også legemiddeltransportørene BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT3, OCT2, MATE1 og MATE2K *in vitro*. Resultater av en klinisk interaksjonsstudie der mulige legemiddelinteraksjoner ble undersøkt basert på CYP3A4-interaksjoner (midazolam) er tatt med i pkt. 4.5. Det har ikke blitt utført kliniske interaksjonsstudier for å undersøke mulige legemiddelinteraksjoner basert på CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C9-, CYP2D6-, UGT1A1-, BCRP-, OATP1B1-, OATP1B3-, OAT3-, OCT2-, MATE1- og MATE2K-interaksjoner.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitet i ikke-kliniske studier/ toksisitet ved gjentatt dosering

De viktigste målorganene eller -systemene for toksisitet var insulinsignaleren (økt glukose- og insulinnivå hos rotter og hunder), de mannlige reproduksjonsorganene (degenerasjon av testistubuli hos rotter og hunder) og nyresystemet (polyuri, redusert størrelse på epitelcellene i tubuli og redusert nyrestørrelse og -vekt hos rotter). Funnene som var til stede etter 1 måned med dosering var stort sett reversible innen 1 måned etter seponering. Funnene forekom ved plasmakonsentrasjoner under eller lik det som er vanlig hos mennesker (ca. 0,14 til 2 ganger) ved den anbefalte dosen på 400 mg to ganger daglig (basert på total AUC).

Linsedegenerasjon ble sett hos hannrotter i den toårige karsinogenitetsstudien ved eksponeringer som var lavere enn hos mennesker (0,1 ganger) ved den anbefalte dosen på 400 mg to ganger daglig (basert på total AUC) og kan være relatert til forhøyede glukosenivåer.

Kardiovaskulære effekter (forlenget QTc-intervall, økt hjertekontraktilitet og redusert blodtrykk) ble sett hos hunder ved plasmakonsentrasjoner på ca. 1,4 til 2,7 ganger den forventede kliniske eksponeringen hos mennesker ved den anbefalte dosen på 400 mg to ganger daglig (basert på C_{max} for ubundet legemiddel).

Mutagenitet og karsinogenitet

Kapivasertib viste ikke mutagent eller gentoksisk potensiale *in vitro*. Ved oral dosering hos rotter induerte kapivasertib mikronuklei i beinmargen via en aneugen virkemåte.

En toårig karsinogenitetsstudie med rotter viste økt insidens og/eller alvorlighetsgrad av hypertrofi/hyperplasi av de langerhanske øyer (hannrotter og hunnrotter) og neoplastiske funn i testikler hos hannrotter. Funnene forekom ved eksponeringer som var lavere enn hos mennesker (0,2 til 0,5 ganger) ved den anbefalte dosen på 400 mg to ganger daglig (basert på total AUC).

Reproduksjonstoksisitet

Embryoføtal toksisitet / utviklingstoksisitet

I en embryoføtal studie på rotter førte kapivasertib til en økning i postimplantasjonstap, en økning i tidlig embryodød, redusert vekt av drektig uterus og fostervekt, og mindre føtale viscerale variasjoner. Disse effektene ble sett ved et dosenivå på 150 mg/kg/dag som resulterte i maternal toksisitet og ved plasmakonsentrasjoner som var ca. 0,8 ganger eksponeringen hos mennesker ved den anbefalte dosen på 400 mg to ganger daglig (basert på total AUC). Ved administrering av kapivasertib til drektige rotter i en dose på 150 mg/kg/dag gjennom hele drektigheten og tidlig i laktasjonsperioden, var det en reduksjon i både kullstørrelse og ungevækt.

Eksponering for kapivasertib ble bekreftet hos diende unger, som kan tyde på at kapivasertib kan skilles ut i morsmelk.

Fertilitet

Kapivasertib har ført til testikulær toksisitet og kan gi svekket fertilitet hos hanndyr med reproduksjonspotensiale. Effekter på fertilitet er ikke undersøkt hos hunndyr. I studier av toksisitet ved gjentatt dosering hos hunnrotter er det rapportert om enkelte endringer i uterusvekt, som ble tilskrevet brunstsyklusendringer. Histopatologiske undersøkelser utført i studier på rotter og hunder viste ingen behandlingsrelaterte effekter på reproduksjonsorganer hos hunndyr, som kan indikere uønsket effekt på kvinnelig fertilitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Tablettkjerne

Mikrokrystallinsk cellulose (E460i)
Kalsiumhydrogenfosfat
Krysskarmellosenatrium (E468)
Magnesiumstearat (E470b)

Filmdrasjering

Hypromellose
Titandioksid (E171)
Makrogol 3350
Polydektrose
Kopovidon
Triglyserider av middels kjedelengde
Svart jernoksid (E172)
Rødt jernoksid (E172)
Gult jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium/aluminiumsblistre som inneholder 16 tabletter, filmdrasjerte. Pakning med 64 tabletter (4 blistere).

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 17. juni 2024

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Sverige

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

TRUQAP 160 mg tabletter, filmdrasjerte
kapivasertib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 160 mg kapivasertib

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tablett, filmdrasjert

64 tabletter, filmdrasjerte

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

Noter startdagen her:

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

truqap 160 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

TRUQAP 200 mg tabletter, filmdrasjerte
kapivasertib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg kapivasertib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tablett, filmdrasjert

64 tabletter, filmdrasjerte

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

Noter startdagen her:

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

truqap 200 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

TRUQAP 160 mg tabletter
kapivasertib capivasertib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Dag 1
Dag 2
Dag 3
Dag 4

Sol/måne-symboler

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

TRUQAP 200 mg tabletter
kapivasertib capivasertib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Dag 1
Dag 2
Dag 3
Dag 4

Sol/måne-symboler

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

TRUQAP 160 mg tabletter, filmdrasjerte TRUQAP 200 mg tabletter filmdrasjerte kapivasertib (capivasertib)

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva TRUQAP er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker TRUQAP
3. Hvordan du bruker TRUQAP
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer TRUQAP
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva TRUQAP er og hva det brukes mot

Hva TRUQAP er

TRUQAP er et legemiddel som brukes til å behandle kreft. Det inneholder virkestoffet kapivasertib. Kapivasertib tilhører en gruppe legemidler som kalles AKT-hemmere.

Hva TRUQAP brukes mot

TRUQAP brukes i kombinasjon med fulvestrant (en annen kreftmedisin) til å behandle voksne pasienter som har østrogenreseptor (ER)-positiv, HER2-negativ brystkreft som er fremskreden eller som har spredt seg til andre deler av kroppen, med ett eller flere unormale «PIK3CA»-, «AKT1»- eller «PTEN»-gener og som ikke responderer på andre legemidler som blokkerer virkningen av hormoner (hormonbehandling). Kvinner som ikke har kommet i overgangsalderen vil også bli behandlet med et legemiddel som kalles en luteiniserende hormon-frigjørende hormon (LHRH)-agonist. Når det gjelder menn, vil legen bestemme om du skal behandles med en LHRH-agonist.

Legen vil teste kreften for å se om den har minst ett unormalt «PIK3CA»-, «AKT1»- eller «PTEN»-gen, for å være sikker på at TRUQAP er riktig for deg.

Hvordan TRUQAP virker

TRUQAP virker ved å blokkere effektene av proteiner som kalles AKT-kinaser. Disse proteinene hjelper kreftceller med å vokse og formere seg. Ved å blokkere virkningene av disse proteinene kan TRUQAP redusere veksten av kreftcellene.

Spør legen hvis du har spørsmål om hvordan TRUQAP virker eller hvorfor dette legemidlet er skrevet ut til deg.

Hvilket annet legemiddel TRUQAP gis sammen med

Når du bruker dette legemidlet, vil du også få et annet legemiddel som kalles fulvestrant.

2. Hva du må vite før du bruker TRUQAP

Bruk ikke TRUQAP:

Dersom du er allergisk overfor kapivasertib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med helsepersonell før du bruker TRUQAP dersom:

- du har eller har hatt diabetes eller høyt blodsukker (hyperglykemi) eller tegn på høyt blodsukker inkludert overdreven tørste, tørr munn, hyppigere vannlating enn vanlig, større mengder urin enn vanlig, økt appetitt med vekttap
- du har en aktiv infeksjon
- du har diaré eller løs avføring
- du har utslett eller andre hudsykdommer
- du har nyreproblemer eller høye nivåer av kreatinin eller urinsyre i blodet (sett ved blodprøver)
- du har leverproblemer

Be legen om å gi deg pakningsvedlegget for fulvestrant siden det inneholder viktig informasjon om legemidlet.

Under behandlingen med TRUQAP må du snakke med legen umiddelbart dersom du opplever følgende bivirkninger. Det kan være nødvendig for legen å behandle disse symptomene, avbryte behandlingen midlertidig, redusere dosen eller avslutte behandlingen med TRUQAP permanent.

Høyt blodsukkernivå (hyperglykemi)

- Du vil få målt blodsukkernivået hos legen før du starter behandlingen med TRUQAP, men også regelmessig underveis i behandlingen med TRUQAP og hyppigere i de åtte første ukene av behandlingen. Blodsukkernivået ditt måles på dag 3 eller 4 i doseringsuken, før du tar TRUQAP. Basert på resultatene vil legen iverksette nødvendige tiltak, som å forskrive et legemiddel som senker blodsukkernivået, og rådføre seg med en diabetesspesialist. Hvis du har diabetes, vil det være behov for hyppigere kontroll av blodsukkernivået og medisineringsen.
- Legen forteller deg nøyaktig når og hvor du skal ta blodprøvene. Behandlingen med TRUQAP kan kun startes hvis testene viser at du har riktig mengde sukker i blodet. Grunnen til dette er at TRUQAP kan øke mengden sukker i blodet (hyperglykemi), som kan være alvorlig og forårsake komplikasjoner med dødelig utfall.
- Tegn på høyt blodsukker omfatter overdreven tørste, tørr munn, hyppigere vannlating enn vanlig, større mengder urin enn vanlig, økt appetitt med vekttap. Ytterligere symptomer, som kvalme, oppkast, magesmerter, pustevansker, fruktig lukt av pusten, forvirring, uvanlig tretthet (fatigue) eller søvnighet, kan være tegn på en akutt komplikasjon knyttet til økt mengde sukker i blodet.

Eventuelle tegn på diaré

- Legen eller apoteket vil råde deg til å drikke mer væske eller ta legemidler for å behandle diaré.
- Tegn på diaré er løs eller vandig avføring.

Utslett og andre legemiddelutløste hudreaksjoner

- Tegn på utslett og andre legemiddelutløste hudreaksjoner omfatter utslett, rødhet i huden, blemmer på leppene, rundt øynene eller i munnen, avskalling av hud, tørr hud, hudbetennelse med utslett, flassing og/eller avflaking av hudoverflaten.

Barn og ungdom

TRUQAP anbefales ikke til barn eller ungdom under 18 år. Sikkerheten til TRUQAP og hvor effektivt det er, har ikke blitt undersøkt i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og TRUQAP

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, inkludert reseptfrie legemidler. Noen legemidler som brukes til å behandle infeksjon kan øke risikoen for bivirkninger av TRUQAP og det kan være nødvendig for legen å redusere TRUQAP dosen. Se eksemplene nedenfor:

- noen typer antibiotika (f.eks. klaritromycin, telitromycin)
- noen soppdrepende midler (f.eks. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol)
- noen antivirale midler (f.eks. boceprevir, nelfinavir, ritonavir, telaprevir)

Noen legemidler kan redusere effekten av TRUQAP, f.eks. karbamazepin, fenytoin, johannesurt (et naturlegemiddel) og rifampicin.

TRUQAP kan også øke risikoen for bivirkninger eller endre effekten av enkelte andre legemidler, f.eks. bupropion, karbamazepin, ciklosporin, fentanyl, irinotecan, simvastatin. Det kan være nødvendig for legen å justere dosen av disse legemidlene.

Legemidlene som er oppført her er ikke nødvendigvis de eneste som kan påvirke eller påvirkes av TRUQAP. Spør lege eller apotek hvis du er usikker på om du bruker et av legemidlene oppført ovenfor.

Graviditet og fertilitet

Ta ikke TRUQAP dersom du er gravid eller planlegger å bli gravid. TRUQAP kan skade fosteret.

Hvis du er en kvinne som kan bli gravid, vil legen be deg om å fremlegge en negativ graviditetstest før du starter behandlingen og råde deg til å ta en graviditetstest under behandlingen.

Prevensjon for menn og kvinner

Dersom du er kvinne skal du unngå å bli gravid mens du tar TRUQAP. Snakk med legen om prevensjon dersom det er en mulighet for at du kan bli gravid. Dersom du kan bli gravid, skal du bruke sikker prevensjon under behandlingen med TRUQAP og i 4 uker etter den siste dosen. Dersom du blir gravid under behandlingen, må du gi beskjed til legen umiddelbart. Legen kan gi deg råd om egnede prevensjonsmetoder.

Dersom du er mann, må du bruke kondom når du har samleie med en kvinnelig partner som er gravid eller kan bli gravid mens du tar TRUQAP og i 16 uker etter den siste dosen. Den kvinnelige partneren din må også bruke en egnet prevensjonsmetode. Du må gi beskjed til legen hvis den kvinnelige partneren din blir gravid.

Amming

Gi beskjed til legen før du tar TRUQAP dersom du ammer. Av hensyn til barnets sikkerhet skal du ikke amme under behandlingen med TRUQAP.

Kjøring og bruk av maskiner

TRUQAP kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Hvis du føler deg trett mens du tar TRUQAP skal du være ekstra forsiktig når du kjører bil eller bruker verktøy eller maskiner.

TRUQAP inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker TRUQAP

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

- Den vanlige startdosen er 400 mg (to 200 mg tabletter) tatt to ganger daglig (totalt 4 tabletter hver dag) i fire dager etterfulgt av tre dager uten dosering. Se tabell 1.
- Svelg tablettene hele med vann og ta dem med 12 timers mellomrom (2 om morgenen og 2 om kvelden), til omtrent samme klokkeslett på doseringsdagene.
- Du skal ikke tygge, knuse eller dele tablettene før du svelger dem. Du skal ikke svelge en tablett som er ødelagt, sprukket eller skadet på andre måter, fordi det kan føre til at du ikke får hele dosen.
- Du kan ta tablettene med eller uten mat.

Tabell 1 Doseringsplan for TRUQAP

Dag	1	2	3	4	5*	6*	7*
Morgen	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg			
Kveld	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg			

* Ingen dosering på dag 5, 6 og 7.

Noter dagen du tar den første dosen på esken.

Samtidig som du bruker TRUQAP vil du også få et annet legemiddel som kalles fulvestrant. Legen bestemmer dosen og doseringsplanen for fulvestrant.

Dersom du kaster opp skal du ikke ta en ekstra dose. Ta den neste TRUQAP dosen til vanlig tid.

Unngå grapefrukt og grapefruktjuice mens du tar TRUQAP, fordi dette kan øke bivirkningene av TRUQAP.

Avhengig av hvordan kroppen din responderer på behandlingen med TRUQAP, kan det hende legen justerer TRUQAP-dosen. Det er svært viktig at du følger legens instruksjoner. Hvis du får bestemte bivirkninger, kan det hende at legen reduserer dosen, avbryter behandlingen en stund eller avslutter behandlingen permanent.

Hvor mange tabletter du skal ta, avhenger av dosen som er skrevet ut til deg:

- 400 mg dose: to 200 mg tabletter to ganger daglig
- 320 mg dose: to 160 mg tabletter to ganger daglig
- 200 mg dose: én 200 mg tablett to ganger daglig

Hvor lenge du skal ta TRUQAP

Ta TRUQAP så lenge legen sier at du skal gjøre det.

Dette er en langtidsbehandling som kan vare i flere måneder eller år. Legen vil regelmessig kontrollere tilstanden din for å sjekke at behandlingen virker som forventet. Spør lege eller apotek hvis du har spørsmål om hvor lenge du skal ta TRUQAP.

Dersom du tar for mye av TRUQAP

Dersom du tar for mange tabletter eller hvis noen andre bruker legemidlet ditt, skal du rådføre deg umiddelbart med lege eller sykehus. Vis dem TRUQAP pakningen og dette pakningsvedlegget. Det kan være nødvendig med medisinsk behandling.

Dersom du har glemt å ta TRUQAP

Hvis du har glemt å ta en dose, kan du fremdeles ta den innen 4 timer etter vanlig tidspunkt.

Dersom det har gått mer enn 4 timer etter vanlig tidspunkt skal du hoppe over den dosen. Ta den neste dosen til vanlig tid. Du finner informasjon om doseringsplan i tabell 1. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med TRUQAP

Du må ikke slutte å ta TRUQAP med mindre legen ber deg om å gjøre det. Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Snakk med legen umiddelbart dersom du opplever følgende bivirkninger under behandlingen med TRUQAP. Det kan være nødvendig for legen å behandle disse symptomene, avbryte behandlingen midlertidig, redusere dosen eller avslutte behandlingen med TRUQAP permanent.

Høyt blodsukkernivå (hyperglykemi)

- Overdreven tørste og tørr munn
- Hyppigere vannlating enn vanlig
- Større mengder urin enn vanlig
- Økt appetitt med vekttap

Du vil få målt blodsukkernivået hos legen eller på apoteket før du starter behandlingen med TRUQAP og underveis i behandlingen. Hvis du har diabetes, vil blodsukkernivået bli målt oftere.

Diaré

- Løs eller vandig avføring

Legen eller apoteket vil råde deg til å drikke mer væske eller ta legemidler for å behandle diaré.

Utslett og andre legemiddelutløste hudreaksjoner

- Utslett
- Rødhet i huden
- Blemmer på leppene, rundt øynene eller i munnen
- Avskalling av hud
- Tørr hud
- Hudbetennelse med utslett
- Flassing og/eller avflaking av hudoverflaten

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du merker noen av følgende bivirkninger:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- Urinveisinfeksjon
- Lavt hemoglobinnivå i blodet
- Redusert appetitt
- Kvalme
- Oppkast
- Munnsår eller sår med betennelse i tannkjøttet (stomatitt)
- Kløe (pruritus)
- Tretthet
- Hodepine

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Rar smak i munnen (dysgeusi)
- Urolig mage, fordøyelsesproblemer (dyspepsi)
- Hudreaksjoner
- Smerter, rødhet og hevelse i slimhinnene i ulike deler av kroppen, f.eks. slimhinnene på kjønnsorganene (slimhinnebetennelse)
- Høyt kreatininnivå i blodet sett ved blodprøver, som kan være et tegn på nyreproblemer
- Høyt nivå av glykosylert hemoglobin i blodet (en markør for blodsukknivået de siste 8 til 12 ukene)
- Redusert kaliumnivå i blodet
- Svimmelhet
- Besvimelse (synkope)
- Magesmerter
- Feber
- Nyreproblemer, inkludert plutselig tap av nyrefunksjon (akutt nyreskade)
- Vekttap

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- Overfølsomhet
- Toksiske hudreaksjoner (allergisk utslett)
- Diabetisk ketoacidose (en alvorlig komplikasjon knyttet til høyt blodsukknivå)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer TRUQAP

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter «EXP». Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at pakningen er skadet, eller hvis tabletten er ødelagt, sprukket eller på annen måte ikke er intakt.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av TRUQAP

Virkestoffet i TRUQAP er kapivasertib.

- Hver 160 mg tablett, filmdrasjert med TRUQAP inneholder 160 mg kapivasertib.
- Hver 200 mg tablett, filmdrasjert med TRUQAP inneholder 200 mg kapivasertib.

Andre hjelpestoffer er:

- Tablettkjerne: mikrokrySTALLinsk cellulose (E460i), kalsiumhydrogenfosfat, krysskarmellosenatrium (E468) og magnesiumstearat (E470b) (se avsnitt 2, «TRUQAP inneholder natrium»).
- Filmdrasjering: hypromellose, titandioksid (E171), makrogol 3350, polydekstrose, kopovidon, triglyserider av middels kjedelengde, svart jernoksid (E172), rødt jernoksid (E172), gult jernoksid (E172).

Hvordan TRUQAP ser ut og innholdet i pakningen

TRUQAP 160 mg tabletter, filmdrasjerte

Runde, bikonvekse, beige filmdrasjerte tabletter som er preget med «CAV» over «160» på den ene siden og blanke på den andre siden. Omtrentlig diameter: 10 mm.

TRUQAP 200 mg tabletter, filmdrasjerte

Kapselformede, bikonvekse, beige filmdrasjerte tabletter som er preget med «CAV 200» på den ene siden og blanke på den andre siden. Omtrentlig størrelse: 14,5 mm (lengde), 7,25 mm (bredde).

TRUQAP leveres i aluminiumblistere (med solsymbol for morgen / månesymbol for kveld) som inneholder 16 tabletter, filmdrasjerte. Hver pakning inneholder 64 tabletter (4 blistere).

Innehaver av markedsføringstillatelsen

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

Tilvirker

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Sverige

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Danmark

AstraZeneca A/S

Tlf.: +45 43 66 64 62

Deutschland

AstraZeneca GmbH

Tel: +49 40 809034100

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 Λτδ

Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija

Tel: +371 67377100

Magyarország

AstraZeneca Kft.

Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd

Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV

Tel: +31 85 808 9900

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.