

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

TRUQAP 160 mg filmsko obložene tablete

TRUQAP 200 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

TRUQAP 160 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 160 mg kapivasertiba.

TRUQAP 200 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg kapivasertiba.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložene tablete (tableta)

TRUQAP 160 mg filmsko obložene tablete

Okrogle, bikonveksne, filmsko obložene tablete bež barve z vtisnjeno oznako 'CAV' nad '160' na eni strani in brez oznak na drugi strani. Približen premer: 10 mm.

TRUQAP 200 mg filmsko obložene tablete

Bikonveksne filmsko obložene tablete kapsulaste oblike in bež barve z vtisnjeno oznako 'CAV 200' na eni strani in brez oznak na drugi strani. Približna velikost: 14,5 mm (dolžina), 7,25 mm (širina).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo TRUQAP je v kombinaciji s fulvestrantom indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim HER2-negativnim rakom dojk z eno ali več spremembami *PIK3CA/AKT1/PTEN*, pozitivnim na estrogenske receptorje (ER), ki se je ponovil ali je napredoval med endokrinim zdravljenjem ali po njem (glejte poglavje 5.1).

Pri ženskah pred menopavzo je treba kombinacijo zdravila TRUQAP in fulvestranta uporabiti skupaj z agonistom LHRH (luteinizirajoči hormon sproščajoči hormon).

Pri moških je treba o uporabi agonista LHRH razmisliti v skladu s trenutno veljavnimi standardi klinične prakse.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom TRUQAP mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil proti raku.

Bolnike z ER-pozitivnim, HER2-negativnim napredovalim rakom dojke je treba izbrati za zdravljenje z zdravilom TRUQAP na podlagi prisotnosti ene ali več sprememb *PIK3CA/AKT1/PTEN*, ki jih je treba oceniti z *in vitro* diagnostičnimi medicinskimi pripomočki (IVD) z oznako CE z ustreznim predvidenim namenom. Če IVD z oznako CE ni na voljo, je treba uporabiti alternativni validirani test.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila TRUQAP je 400 mg (dve 200 mg tableti) dvakrat na dan v razmaku približno 12 ur (skupni dnevni odmerek 800 mg), in sicer 4 dni, nato pa 3 dni brez zdravila. Glejte preglednico 1.

Preglednica 1 Razpored uporabe zdravila TRUQAP za vsak teden

Dan	1	2	3	4	5*	6*	7*
Zjutraj	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg			
Zvečer	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg			

* Brez uporabe 5., 6. in 7. dan.

Zdravilo TRUQAP je treba uporabljati sočasno s fulvestrantom. Priporočeni odmerek fulvestranta je 500 mg 1., 15. in 29. dan, potem pa enkrat na mesec. Za več informacij glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC) za fulvestrant.

Izpuščeni odmerki

Če bolnik izpusti odmerek zdravila TRUQAP, ga lahko vzame v 4 urah od časa, ko odmerek vzame po navadi. Če so pretekle že več kot 4 ure, pa mora odmerek izpustiti ter naslednji odmerek zdravila TRUQAP vzeti ob običajnem času. Med odmerki mora miniti vsaj 8 ur.

Bruhanje

Če bolnik bruha, ne sme vzeti dodatnega odmerka. Naslednji odmerek zdravila TRUQAP mora vzeti ob običajnem času.

Trajanje zdravljenja

Zdravljenje s kapivasertibom je treba nadaljevati do napredovanja bolezni ali pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov.

Prilagoditve odmerka

Zdravljenje z zdravilom TRUQAP je mogoče prekiniti za obvladanje neželenih učinkov; v poštevek pride zmanjšanje odmerka. Odmerek zdravila TRUQAP je treba zmanjševati, kot je opisano v preglednici 2. Odmerek kapivasertiba je mogoče zmanjšati do dvakrat. Smernice za prilagoditev odmerka v primeru specifičnih neželenih učinkov so prikazane v preglednicah od 3 do 5.

Preglednica 2 Smernice za zmanjšanje odmerka zdravila TRUQAP v primeru neželenih učinkov

Zdravilo TRUQAP	Odmerek in razpored	Število in jakost tablet
Začetni odmerek	400 mg dvakrat na dan 4 dni, čemur sledijo 3 dnevi brez zdravila.	Dve 200 mg tableti dvakrat na dan
Prvo zmanjšanje odmerka	320 mg dvakrat na dan 4 dni, čemur sledijo 3 dnevi brez zdravila.	Dve 160 mg tableti dvakrat na dan
Drugo zmanjšanje odmerka	200 mg dvakrat na dan 4 dni, čemur sledijo 3 dnevi brez zdravila.	Ena 200 mg tableta dvakrat na dan

Preglednica 3 Priporočena prilagoditev odmerka zdravila TRUQAP v primeru hiperglikemije^a

Stopnja po CTCAE ^b in vrednost glukoze na tešče ^c pred odmerkom zdravila TRUQAP	Priporočila ^d
1. stopnja > ZMN do 160 mg/dl ali > ZMN do 8,9 mmol/l ali HbA1C > 7 %	Prilagoditev odmerka zdravila TRUQAP ni potrebna. Razmislite o uvedbi ali intenziviranju peroralnega antidiabetičnega zdravljenja ^e .
2. stopnja > 160-250 mg/dl ali > 8,9-13,9 mmol/l	Zadržite uporabo zdravila TRUQAP in uvedite ali intenzivirajte peroralno antidiabetično zdravljenje. Če je v 28 dneh doseženo izboljšanje na ≤ 160 mg/dl (ali ≤ 8,9 mmol/L), znova začnite uporabljati zdravilo TRUQAP na enaki ravni odmerka in nadaljujte uvedeno ali intenzivirano antidiabetično zdravljenje. Če je izboljšanje na ≤ 160 mg/dl (ali ≤ 8,9 mmol/L) doseženo pozneje kot v 28 dneh, začnite zdravilo TRUQAP znova uporabljati na eno stopnjo nižji ravni odmerka in nadaljujte uvedeno ali intenzivirano antidiabetično zdravljenje.
3. stopnja > 250-500 mg/dl ali > 13,9-27,8 mmol/l	Zadržite uporabo zdravila TRUQAP in se posvetujte z diabetologom. Uvedite ali intenzivirajte peroralna antidiabetična zdravila. Razmislite o dodatnem antidiabetičnem zdravilu, na primer o insulinu ^f , kot je klinično indicirano. Razmislite o intravenski hidraciji in zagotovite ustrezno klinično vodenje v skladu z lokalnimi smernicami. Če se glukoza na tešče v 28 dneh zniža na ≤ 160 mg/dl (ali ≤ 8,9 mmol/l), začnite zdravilo TRUQAP ponovno uporabljati z odmerkom, znižanim za eno raven in nadaljujte uvedeno ali intenzivirano antidiabetično zdravljenje. Če se glukoza na tešče v 28 dneh ustreznega zdravljenja ne zniža na ≤ 160 mg/dl (ali ≤ 8,9 mmol/l), trajno prenehajte z uporabo zdravila TRUQAP.
4. stopnja > 500 mg/dl ali > 27,8 mmol/l	Zadržite uporabo zdravila TRUQAP in se posvetujte z diabetologom. Uvedite ali intenzivirajte ustrezna antidiabetična zdravila. Razmislite o insulinu ^f (v odmerku in trajanju, kot je klinično indicirano) in intravenski hidraciji ter poskrbite za ustrezno klinično vodenje v skladu z lokalnimi smernicami. Če se glukoza na tešče v 24 urah zniža na ≤ 500 mg/dl (ali ≤ 27,8 mmol/l), v preglednici upoštevajte navodila, ki veljajo za zadevno stopnjo. Če je glukoza na tešče po 24 urah potrjeno > 500 mg/dl (ali ≥ 27,8 mmol/l), trajno prenehajte z uporabo zdravila TRUQAP.

^a Za zdravljenje domnevne ali potrjene diabetične ketoacidoze (DKA) glejte poglavje 4.4.

^b Stopnja po NCI CTCAE, verzija 4.03.

^c Upoštevati je treba tudi zvišanje HbA1C.

^d Za dodatna priporočila o nadzoru glikemije in drugih presnovnih parametrov glejte poglavje 4.4.

^e Pri izbiri antidiabetičnega zdravila je priporočljiv posvet z diabetologom. Upoštevati je treba možnost hipoglikemij med uporabo antidiabetičnega zdravila na dneve, ko ni jemanja zdravila TRUQAP. Bolniki naj bi se tudi posvetovali z dietetikom o spremembah življenjskega sloga, ki lahko pomagajo zmanjšati hiperglikemijo (glejte poglavje 4.4).

Metformin je trenutno najprimernejši peroralni antidiabetik, priporočen za obvladovanje hiperglikemije, ki se pojavi pri bolnikih, ki sodelujejo v študijah kapivasertiba. Pri odmerjanju in zdravljenju bolnikov, ki prejemajo kombinacijo metformina in kapivasertiba, je potrebna previdnost. Zaradi možnega medsebojnega delovanja metformina in kapivasertiba (ki ga povzroča zaviranje ledvičnih prenašalcev [npr. OCT2], ki sodelujejo pri izločanju metformina), je pri sočasnem jemanju kapivasertiba in metformina priporočljivo tedensko spremljanje kreatinina, po uvedbi metformina do 3 tedne in nato 1. dan vsakega naslednjega cikla.

Metformin se sme dajati samo na dneve, ko se daje tudi kapivasertib (razpolovna doba kapivasertiba je približno 8 ur) in ga je treba prekiniti, ko se zdravljenje s kapivasertibom prekine, razen če je klinično indicirano drugače.

^f Izkušnje pri bolnikih, ki prejemajo insulin med zdravljenjem z zdravilom TRUQAP, so omejene.

ZMN = zgornja meja normalne vrednosti

Driska

Pri bolnikih s ponavljajočo se drisko je treba razmisliti o sekundarni profilaksi (glejte poglavje 4.4).

Preglednica 4 Priporočena prilagoditev odmerka zdravila TRUQAP v primeru driske

Stopnja po CTCAE ^a	Priporočila
1. stopnja	Prilagoditev odmerka zdravila TRUQAP ni potrebna. Uvedite ustrezno zdravljenje proti driski, zagotovite maksimalno podporno oskrbo in spremljajte, kot je klinično indicirano.
2. stopnja	Uvedite ali intenzivirajte ustrezno zdravljenje proti driski, spremljajte bolnika in če je klinično indicirano prekinite uporabo zdravila TRUQAP do 28 dni do okrevanja na ≤ 1. stopnjo, nato znova uporabite zdravilo TRUQAP v enakem ali za eno raven nižjem odmerku, kot je klinično indicirano. Če driska 2. stopnje vztraja ali se ponavlja, nadaljujte ustrezno zdravljenje in znova uporabite zdravilo TRUQAP z naslednjo nižjo ravno odmerka, kot je klinično indicirano.
3. stopnja	Prekinite uporabo zdravila TRUQAP. Uvedite ali intenzivirajte ustrezno zdravljenje proti driski in spremljajte, kot je klinično indicirano. Če se simptomi v 28 dneh izboljšajo na ≤ 1. stopnjo, znova uporabite zdravilo TRUQAP z eno nižjo ravno odmerka. Če se simptom v 28 dneh ne izboljša na ≤ 1. stopnjo, trajno prenehajte uporabljati zdravilo TRUQAP.
4. stopnja	Trajno prenehajte uporabljati zdravilo TRUQAP.

^a Stopnja po NCI CTCAE, verzija 5.0.

Izpuščaj in druge kožne reakcije na zdravilo

V primeru kožnih reakcij na zdravilo katere koli stopnje se je treba posvetovati z dermatologom, ne glede na to, kako hude so. Pri bolnikih, ki imajo trajen izpuščaj in/ali se jim je že prej pojavil izpuščaj 3. stopnje, je treba razmisliti o sekundarni profilaksi z nadaljevanjem peroralnih antihistaminikov in/ali lokalnih steroidov (glejte poglavje 4.4).

Preglednica 5 Priporočena prilagoditev odmerka zdravila TRUQAP v primeru izpuščaja ali drugih kožnih reakcij na zdravilo

Stopnja po CTCAE ^a	Priporočila
1. stopnja	Prilagoditev odmerka zdravila TRUQAP ni potrebna. Uvedite emoliente in razmislite o dodatku peroralnega nesedativnega antihistaminika, kot je klinično indicirano za obvladanje simptomov.
2. stopnja	Uvedite ali intenzivirajte lokalno zdravljenje s steroidom in razmislite o nesedirajočih peroralnih antihistaminikih. Če zdravljenje ne prinese izboljšanja, prekinite uporabo zdravila TRUQAP. Ko postane izpuščaj klinično znosen, nadaljujte z enako ravno odmerka.
3. stopnja	Prekinite uporabo zdravila TRUQAP. Uvedite ustrezno dermatološko zdravljenje z lokalnim steroidom zmerne/višje jakosti, nesedirajočimi peroralnimi antihistaminiki in/ali sistemskimi steroidi. Če se simptomi v 28 dneh izboljšajo na $\leq$ 1. stopnjo, znova začnite uporabljati zdravilo TRUQAP z eno nižjo ravno odmerka. Če se simptomi v 28 dneh ne izboljšajo na $\leq$ 1. stopnjo, prenehajte uporabljati zdravilo TRUQAP. Pri bolnikih, ki se jim znova pojavi nevzdržen izpuščaj $\geq$ 3. stopnje, razmislite o trajnem prenehanju uporabe zdravila TRUQAP.
4. stopnja	Trajno prenehajte uporabljati zdravilo TRUQAP.

^a Stopnja po NCI CTCAE, verzija 5.0.

Drugi toksični učinki

Preglednica 6 Priporočljiva prilagoditev odmerka in vodenje v primeru drugih toksičnih učinkov (izključujoč hiperglikemijo, drisko, izpuščaj in druge kožne reakcije na zdravilo)

Stopnja po CTCAE ^a	Priporočila
1. stopnja	Odmerka zdravila TRUQAP ni treba prilagoditi; uvedite ustrezno zdravljenje in nadzorujte, kot je klinično indicirano.
2. stopnja	Prekinite uporabo zdravila TRUQAP, dokler se simptomi ne izboljšajo na $\leq$ 1. stopnjo.
3. stopnja	Prekinite uporabo zdravila TRUQAP, dokler se simptomi ne izboljšajo na $\leq$ 1. stopnjo. Če se simptomi izboljšajo, znova začnite uporabljati zdravilo TRUQAP v enakem ali za eno raven nižjem odmerku, kot je klinično primerno.
4. stopnja	Trajno prenehajte uporabljati zdravilo TRUQAP.

^a Stopnja po CTCAE, verzija 5.0.

Sočasna uporaba z močnimi in zmernimi zaviralci CYP3A4

Izogibati se je treba sočasni uporabi zdravila TRUQAP z močnimi zaviralci CYP3A4. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je treba odmerek zdravila TRUQAP zmanjšati na 320 mg dvakrat na dan (to ustreza celotnemu dnevnemu odmerku 640 mg).

Pri sočasni uporabi z zmernimi zaviralci CYP3A4 je treba odmerek zdravila TRUQAP zmanjšati na 320 mg dvakrat na dan (kar ustreza celotnemu dnevnemu odmerku 640 mg).

Po prekinitvi močnega ali zmernega zaviralca CYP3A4 je z odmerkom zdravila TRUQAP (po 3 do 5 razpolovnih dobah zaviralca), ki ste ga jemali pred uvedbo močnega ali zmernega zaviralca CYP3A4 potrebno nadaljevati.

Za nadaljnje informacije glejte poglavje 4.5.

Posebne populacije

Starejše osebe

Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2). Podatkov o bolnikih v starosti ≥ 75 let je malo.

Okvara ledvic

Bolnikom z blago ali zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi. Zdravilo TRUQAP ni priporočljivo za bolnike s hudo okvaro ledvic, saj varnost in farmakokinetika pri teh bolnikih nista raziskani (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Bolnikom z blago okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi. Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter je podatkov malo. Pri teh bolnikih naj bi zdravilo TRUQAP uporabili, le če korist odtehta tveganje, in te bolnike je treba natančno nadzirati glede znakov toksičnih učinkov. Zdravilo TRUQAP ni priporočljivo za bolnike s hudo okvaro jeter, saj varnost in farmakokinetika pri teh bolnikih nista raziskani (glejte poglavje 5.2).

Pediatrska populacija

Varnost in učinkovitost zdravila TRUQAP pri otrocih, starih 0 do 18 let nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo TRUQAP je namenjeno za peroralno uporabo. Tablete je mogoče jemati s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2). Pogoltniti jih je treba cele z vodo ter se jih ne sme gristi, drobiti, topiti ali deliti. Tablete se ne sme zaužiti, če je prelomljena, zdrobljena ali kako drugače poškodovana, kajti tablete v takšnih oblikah niso raziskane v kliničnih preskušanjih.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hiperglikemija

Varnost in učinkovitost zdravila TRUQAP pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1, bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, ki potrebujejo insulin in/ali bolnikih s HbA1C $> 8,0$ % (63,9 mmol/ml) ni raziskana, ker ti bolniki niso bili vključeni v klinično študijo III. faze. Študija je zajela 21 (5,9 %) bolnikov v skupini s kombinacijo zdravila TRUQAP in fulvestranta, ki so imeli HbA1C $\geq 6,5$ %. O hiperglikemiji so pogosteje poročali pri bolnikih z izhodiščno vrednostjo HbA1C $\geq 6,5$ % (33,3 % bolnikov) kot pri tistih z izhodiščno vrednostjo HbA1C $< 6,5$ % (16,0 %). Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom TRUQAP, se je pojavila huda hiperglikemija, povezana z diabetično ketoacidozo (DKA) in s smrtnimi izidi (glejte poglavje 4.8). DKA se lahko pojavi kadar koli med zdravljenjem z zdravilom

TRUQAP. V nekaterih poročanih primerih se je DKA razvila v manj kot 10 dneh. Bolniki z anamnezo sladkorne bolezni lahko potrebujejo intenzivnejše zdravljenje sladkorne bolezni in jih je treba natančno nadzorovati. Za bolnike s sladkorno boleznijo je priporočljiv posvet z diabetologom ali zdravstvenim delavcem, ki ima izkušnje z zdravljenjem hiperglikemije.

Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom TRUQAP je treba bolnike seznaniti s tem, da lahko zdravilo TRUQAP povzroči hiperglikemijo (glejte poglavje 4.8). Naročiti jim je treba, naj se nemudoma obrnejo na zdravnika, če se jim pojavijo simptomi hiperglikemije (npr. prekomerna žeja, pogostejše uriniranje kot po navadi, več urina kot po navadi ali večji apetit z izgubljanjem telesne mase). V primeru dodatnih sočasnih bolezni in zdravljenj (npr. dehidracija, podhranjenost, sočasno zdravljenje s kemoterapijo/steroidi, sepsa), je lahko tveganje za napredovanje hiperglikemije v diabetično ketoacidozo večje. DKA je treba upoštevati, kot eno od diferencialnih diagnoz v primeru dodatnih nespecifičnih simptomov, kot so navzea, bruhanje, bolečine v trebuhu, težko dihanje, vonj po sadju v izdihu, zmedenost, nenavadna utrujenost ali zaspanost. Pri bolnikih, pri katerih obstaja sum na DKA, je treba zdravljenje z zdravilom TRUQAP takoj prekiniti. Če je DKA potrjena, je treba uporabo zdravila TRUQAP trajno prekiniti.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom TRUQAP in v skladu z intervali, navedenimi v preglednici 7, se mora bolnikom izmeriti glukozo v krvi na tešče in HbA1c. Glede na resnost hiperglikemije je mogoče odmerjanje zdravila TRUQAP prekiniti, zmanjšati ali trajno ukiniti (glejte poglavje 4.2, preglednico 3).

Pogostejše spremljanje glukoze v krvi je priporočljivo pri bolnikih, pri katerih se med zdravljenjem pojavi hiperglikemija, pri tistih, ki imajo že pred zdravljenjem dejavnike tveganja za DKA (vključno, vendar ne omejeno na sladkorno bolezen, predstopnjo sladkorne bolezni in tiste, ki redno prejemajo peroralne steroide) in pri tistih, pri katerih se med zdravljenjem pojavijo dejavniki tveganja za DKA (npr. okužba, sepsa, zvišan HbA1c) (glejte preglednico 7). Poleg ravni glukoze na tešče je pri bolniku s hiperglikemijo priporočljivo spremljanje ketonov (po možnosti v krvi) in drugih presnovnih parametrov (kot je indicirano).

Poleg priporočenega obvladovanja hiperglikemije, opisanega v poglavju 4.2, preglednica 3, je priporočljivo svetovanje o spremembi življenjskega sloga za bolnike, ki imajo že pred zdravljenjem dejavnike tveganja in tiste, pri katerih se med zdravljenjem z zdravilom TRUQAP razvije hiperglikemija.

Preglednica 7 Plan spremljanja ravni glukoze na tešče in HbA1c pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom TRUQAP

	Priporočen plan spremljanja ravni glukoze na tešče in HbA1c pri vseh bolnikih, zdravljenih z zdravilom TRUQAP	Priporočen plan spremljanja ravni glukoze na tešče in HbA1c pri bolnikih s sladkorno boleznijo in zdravljenih z zdravilom TRUQAP¹
Ob pregledu, pred začetkom zdravljenja z zdravilom TRUQAP	Preverite ravni glukoze v krvi na tešče, HbA1c in optimizirajte bolnikovo raven glukoze v krvi (glejte preglednico 3).	
Po uvedbi zdravljenja z zdravilom TRUQAP	Spremljajte glukozo na tešče v 1., 2., 4., 6. in 8. tednu po začetku zdravljenja in nato vsak mesec.	
	Priporočljivo je merjenje glukoze na tešče pred odmerjanjem 3. in 4. dan v tednu odmerjanja.	
	HbA1c je treba meriti vsake 3 mesece.	

	Redno spremljajte/samokontrolirajte glukozo na tešče, pogosteje v prvih 4 tednih in zlasti v prvih 2 tednih zdravljenja, v skladu z navodili zdravstvenega delavca*. Vsak dan prva 2 tedna zdravljenja spremljajte/samokontrolirajte glukozo na tešče. Nato nadaljujte s spremljanjem glukoze na tešče tako pogosto, kot je potrebno za obvladovanje hiperglikemije v skladu z navodili zdravstvenega delavca*. Pri sladkorni bolezni, predstopnji sladkorne bolezni ali hiperglikemiji pred zdravljenjem, se v 4. tednu priporoča dodatna kontrola HbA1c.
Če se po začetku zdravljenja z zdravilom TRUQAP razvije hiperglikemija	Spremljajte glukozo na tešče, kot je klinično indicirano (vsaj dvakrat na teden, tj. ob dnevih zdravljenja s kapivasertibom in ob njem), dokler se glukosa na tešče ne zniža na izhodiščno raven². Razmisliti je treba o posvetovanju z zdravstvenim delavcem, ki ima izkušnje z zdravljenjem hiperglikemije. Glede na resnost hiperglikemije je mogoče odmerjanje zdravila TRUQAP prekiniti, zmanjšati ali trajno ukiniti (glejte poglavje 4.2, preglednica 3). Med zdravljenjem z antidiabetiki je treba glukozo na tešče spremljati vsaj enkrat na teden 2 meseca, nato pa enkrat na 2 tedna ali kot je klinično indicirano².
* Vse meritve glukoze je treba izvajati po presoji zdravnika, kot je klinično indicirano. ¹ Pogostejše merjenje glukoze na tešče je potrebno pri bolnikih z anamnezo sladkorne bolezni, pri bolnikih brez sladkorne bolezni v anamnezi in pri katerih je med zdravljenjem glukosa na tešče > ZMN 160 mg/dL (> ZMN 8,9 mmol/L), pri bolnikih, ki sočasno jemljejo kortikosteroide ali pri tistih s sočasnimi okužbami ali drugimi stanji, ki lahko zahtevajo intenzivnejše uravnavanje glikemije, da se prepreči poslabšanje motene presnove glukoze in morebitne zaplete, kot je diabetična ketoacidoza. Priporočljivo je merjenje glukoze na tešče pred odmerjanjem 3. in 4. dan v tednu odmerjanja.	

Driska

O driski so poročali pri večini bolnikov, ki so prejeli zdravilo TRUQAP (glejte poglavje 4.8). Klinične posledice driske lahko vključujejo dehidracijo, hipokaliemijo in akutno okvaro ledvic, o katerih so skupaj s srčnimi aritmijami (s hipokaliemijo kot dejavnikom tveganja) poročali med zdravljenjem z zdravilom TRUQAP. Odvisno od tega, kako huda je driska, je uporabo zdravila TRUQAP mogoče prekiniti, odmerek zmanjšati ali uporabo trajno prenehati (glejte poglavje 4.2, preglednico 4). Bolnikom naročite, naj začnejo zdravila proti driski jemati ob prvih znakih driske ter naj zaužijejo več tekočine, če se jim med jemanjem zdravila TRUQAP pojavijo simptomi driske. Pri bolnikih z drisko je treba vzdrževati normovolemijo in ravnovesje elektrolitov, da bi preprečili zaplete, povezane s hipovolemijo in nizko koncentracijo elektrolitov.

Izpuščaj in druge kožne reakcije na zdravilo

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo TRUQAP, so poročali o kožnih reakcijah na zdravilo, vključno z multiformnim eritemom in generaliziranim eksfoliativnim dermatitisom (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba nadzorovati glede znakov in simptomov izpuščaja ali dermatitisa; glede na izrazitost kožnih reakcij na zdravilo je uporabo mogoče prekiniti, odmerek zmanjšati ali uporabo trajno prenehati (glejte poglavje 4.2, preglednico 5). Priporočljiv je zgođen posvet z dermatologom za večjo diagnostično točnost in ustrezno zdravljenje.

Bolniki, ki niso bili vključeni v študijo

Učinkovitost in varnost tega zdravila nista raziskani pri bolnikih s simptomatsko visceralno boleznijo.

V študijo CAPItello-291 niso bili vključeni bolniki z anamnezo klinično pomembne srčne bolezni, vključno s QTcF > 470 msec, s katerim koli dejavnikom, ki poveča tveganje za podaljšanje QTc ali tveganje za motnje srčnega ritma, ali s tveganjem za okvaro delovanja srca, ali bolniki z obstoječo sladkorno boleznijo tipa 1 in sladkorno boleznijo tipa 2, ki potrebujejo insulin, in bolniki s HbA1C > 8,0 % (63,9 mmol/mol). To je treba upoštevati v primeru predpisovanja zdravila TRUQAP takšnim bolnikom.

Druga zdravila

Sočasna uporaba močnih ali zmernih zaviralcev CYP3A4 z zdravilom TRUQAP lahko poveča izpostavljenost kapivasertibu in tako poveča tveganje za toksične učinke. Glejte poglavje 4.2 glede prilagajanja odmerka zdravila TRUQAP pri sočasni uporabi z zaviralci CYP3A4.

Nasprotno pa lahko sočasna uporaba močnih in zmernih induktorjev CYP3A4 zmanjša izpostavljenost kapivasertibu. Sočasni uporabi močnih in zmernih induktorjev CYP3A4 in zdravila TRUQAP se je treba izogibati.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek; to pomeni, da je praktično "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kapivasertib se presnavlja predvsem z encimoma CYP3A4 in UGT2B7. *In vivo* je kapivasertib šibek, časovno odvisen zaviralec CYP3A.

Zdravila, ki lahko zvišajo koncentracijo kapivasertiba v plazmi

Močni zaviralci CYP3A4

Sočasna uporaba zdravila TRUQAP z močnimi zaviralci CYP3A4 poveča koncentracijo kapivasertiba, to pa lahko poveča tveganje za toksične učinke zdravila TRUQAP. Sočasni uporabi z močnimi zaviralci CYP3A4 se je potrebno izogibati (kot so npr. boceprevir, ceritinib, klaritromicin, kobicistat, konivaptan, ensitrelvir, idelalisib, indinavir, itraconazol, josamicin, ketokonazol, lonafarnib, mibefradil, mifepriston, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, ribociklib, ritonavir, sakvinavir, telaprevir, telitromicin, troleandomicin, tukatinib, vorikonazol, grenivke ali grenivkin sok). Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je odmerek zdravila TRUQAP potrebno zmanjšati (glejte poglavje 4.2). Sočasna uporaba več 200 mg odmerkov močnega zaviralca CYP3A4 itraconazola je povečala celotno izpostavljenost kapivasertibu (AUC_{inf}) za 95 % in njegovo najvišjo koncentracijo (C_{max}) za 70 % v primerjavi s samostojno uporabo kapivasertiba.

Zmerni zaviralci CYP3A4

Sočasna uporaba zdravila TRUQAP z zmernimi zaviralci CYP3A4 poveča koncentracijo kapivasertiba, kar lahko poveča tveganje za toksičnost zdravila TRUQAP. Odmerek zdravila TRUQAP je potrebno zmanjšati pri sočasni uporabi z zmernimi zaviralci CYP3A4 (kot so npr. aprepitant, ciprofloksacin, ciklosporin, diltiazem, eritromicin, flukonazol, fluvoksamin, tofisopam, verapamil) (glejte poglavje 4.2).

Zdravila, ki lahko znižajo koncentracijo kapivasertiba v plazmi

Močni induktorji CYP3A4

Izogibati se je treba sočasni uporabi zdravila TRUQAP z močnimi induktorji CYP3A4 (npr. s karbamazepinom, fenitoinom, rifampicinom, šentjanževko). Sočasna uporaba kapivasertiba z močnim induktorjem CYP3A4 enzalutamidom je zmanjšala AUC kapivasertiba za približno 40 do 50 %.

Zmerni induktorji CYP3A4

Sočasna uporaba kapivasertiba z zmernim induktorjem CYP3A4 lahko zniža koncentracijo kapivasertiba. To lahko zmanjša učinkovitost zdravila TRUQAP. Sočasni uporabi z zmernimi induktorji CYP3A4 (kot so npr. bosentan, cenobamat, dabrafenib, elagoliks, etravirin, lersivirin, lesinurad, lopinavir, lorlatinib, metamilol, mitapivat, modafinil, nafcilin, peksidartinib, fenobarbital, rifabutin, semagacestat, sotorasib, talviralin, etiltelotristat, tioridazin) se je treba izogibati.

Zdravila, katerih koncentracijo v plazmi lahko spremeni kapivasertib

Substrati CYP3A

Koncentracija zdravil, katerih odstranjevanje poteka predvsem s presnovo s CYP3A, se lahko med sočasno uporabo z zdravilom TRUQAP poveča, to pa lahko vodi do povečane toksičnosti, odvisno od terapevtskega okna. Kapivasertib je povečal AUC midazolama za 15 do 77 % in je torej šibek zaviralec CYP3A (glejte poglavje 5.2). Potrebna je lahko prilagoditev odmerka zdravil, ki se odstranjujejo predvsem s presnovo s CYP3A in imajo ozko terapevtsko okno (npr. karbamazepin, ciklosporin, fentanil, pimozid, simvastatin, takrolimus). Za priporočila glede sočasne uporabe s šibkimi zaviralci CYP3A4 glejte povzetke glavnih značilnosti drugih zdravil.

Substrati CYP2D6 z ozkim terapevtskim indeksom

Ocene *in vitro* so pokazale, da lahko kapivasertib zavira aktivnosti encimov CYP2D6. Kapivasertib je treba uporabljati previdno v kombinaciji z občutljivimi substrati encimov CYP2D6, ki imajo ozek terapevtski indeks, ker lahko kapivasertib poveča sistemsko izpostavljenost tem substratom.

Substrati CYP2B6 z ozkim terapevtskim indeksom

Ocene *in vitro* so pokazale, da lahko kapivasertib inducira aktivnosti encimov CYP2B6. Kapivasertib je treba uporabljati previdno v kombinaciji z občutljivimi substrati encimov CYP2B6, ki imajo ozek terapevtski indeks (npr. bupropion), ker lahko kapivasertib zmanjša sistemsko izpostavljenost tem substratom.

Substrati UGT1A1 z ozkim terapevtskim indeksom

Ocene *in vitro* so pokazale, da lahko kapivasertib zavira aktivnosti encimov UGT1A1. Kapivasertib je treba uporabljati previdno v kombinaciji z občutljivimi substrati encimov UGT1A1, ki imajo ozek terapevtski indeks (npr. irinotekan), ker lahko kapivasertib poveča sistemsko izpostavljenost tem substratom.

Medsebojna delovanja z jetrnimi prenašalci (BCRP, OATP1B1, OATP1B3)

Sočasna uporaba zdravila TRUQAP lahko poveča izpostavljenost zdravilom, občutljivim na zavrtje BCRP, OATP1B1 in/ali OATP1B3, če se ta presnavljajo s CYP3A4. To lahko vodi do povečane toksičnosti. Odvisno od njihovega terapevtskega okna je lahko potrebna prilagoditev odmerka zdravil, občutljivih na zavrtje BCRP, OATP1B1 in/ali OATP1B3, če se presnavljajo s CYP3A4 (npr. simvastatin). Za priporočila glede sočasne uporabe z zaviralci CYP3A4, BCRP, OATP1B1 in OATP1B3 glejte povzetke glavnih značilnosti drugih zdravil.

Medsebojna delovanja z ledvičnimi prenašalci (MATE1, MATE2K, OCT2)

Sočasna uporaba zdravila TRUQAP lahko poveča izpostavljenost zdravilom, občutljivim na zavrtje MATE1, MATE2K in/ali OCT2. To lahko vodi do povečane toksičnosti. Odvisno od njihovega terapevtskega okna je lahko potrebna prilagoditev odmerka zdravil, občutljivih na zavrtje MATE1, MATE2K in OCT2 (npr. dofetilid, prokainamid). Za priporočila glede sočasne uporabe z zaviralci MATE1, MATE2K in/ali OCT2 glejte povzetke glavnih značilnosti drugih zdravil. Zaradi zaviranja OCT2, MATE1 in MATE2K s kapivasertibom se lahko med zdravljenjem z zdravilom TRUQAP prehodno zviša koncentracija kreatinina v serumu.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Ženskam v rodni dobi je treba naročiti, naj med zdravljenjem z zdravilom TRUQAP ne zanosijo. Ženske v rodni dobi je treba pred uvedbo zdravila napotiti na test nosečnosti, ki mora biti potrjeno negativen. Med zdravljenjem pridejo v poštev ponovni testi.

Bolnikom je treba naročiti, naj uporabljajo učinkovito kontracepcijo med prejetjem zdravila TRUQAP, po dokončanem zdravljenju z njim pa jo morajo ženske uporabljati še 4 tedne in moški še 16 tednov.

Nosečnost

Podatkov o uporabi zdravila TRUQAP pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale reproduktivne toksične učinke (glejte poglavje 5.3). Zato zdravila TRUQAP ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo in pri tistih ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

Dojenje

Ni znano, ali se kapivasertib ali njegovi presnovki pri človeku izločajo v materino mleko. Pri dojenih podganjih mladičih je bila potrjena izpostavljenost kapivasertibu; to lahko pomeni, da se kapivasertib izloča v mleko. Tveganja za dojene otroke ni mogoče izključiti (glejte poglavje 5.3). Med zdravljenjem z zdravilom TRUQAP je treba dojenje prekiniti.

Plodnost

Kliničnih podatkov o plodnosti ni. V študijah na živalih niso opazili neželenih učinkov na reproduktivne organe samic, plodnost pri podganjih samicah pa ni raziskana. Kapivasertib je povzročil toksičnost za testise in lahko poslabša plodnost pri samcih z reproduktivnim potencialom (glejte poglavje 5.3).

Za informacije o predpisovanju fulvestranta glejte poglavje 4.6.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo TRUQAP ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, ker so med zdravljenjem s kapivasertibom poročali o utrujenosti, omotici in sinkopi (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

Varnostne značilnosti zdravila TRUQAP temeljijo na podatkih 355 bolnikov, ki so prejeli kombinacijo zdravila TRUQAP in fulvestranta v študiji III. faze (CAPItello-291). Mediano trajanje izpostavljenosti kapivasertibu v študiji CAPItello-291 je bilo 5,42 meseca; 27 % bolnikov je bilo zdravilu izpostavljenih ≥ 12 mesecev.

Najpogostejši neželeni učinki so bili driska (72,4 %), izpuščaji (40,3 %), navzea (34,6 %), utrujenost (32,1 %), bruhanje (20,6 %), stomatitis (17,2 %), hiperglikemija (17,2 %), glavobol (16,9 %) in zmanjšanje apetita (16,6 %).

Najpogostejši neželeni učinki 3. ali 4. stopnje so bili izpuščaji (12,4 %), driska (9,3 %), hiperglikemija (2,3 %), hipokaliemija (2,3 %), anemija (2,0 %) in stomatitis (2,0 %).

Resne neželene učinke so opazili pri 7,0 % bolnikov, ki so prejeli kombinacijo zdravila TRUQAP in fulvestranta. Najpogostejši resni neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so prejeli kombinacijo zdravila TRUQAP in fulvestranta, so bili izpuščaji (2,3 %), driska (1,7 %) in bruhanje (1,1 %).

O zmanjšanju odmerka zaradi neželenih učinkov so poročali pri 17,7 % bolnikov. Najpogostejša neželena učinka, ki sta povzročila zmanjšanje odmerka zdravila TRUQAP, sta bila driska (7,9 %) in izpuščaj (4,5 %).

Do prenehanja zdravljenja zaradi neželenih učinkov je prišlo pri 9,9 % bolnikov. Najpogostejši neželeni učinki, ki so povzročili prenehanje zdravljenja, so bili izpuščaj (4,5 %), driska (2 %) in bruhanje (2 %).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Preglednica 8 navaja neželene učinke na podlagi združenih podatkov bolnikov, zdravljenih z zdravilom TRUQAP in fulvestrantom v kliničnih študijah v priporočenem odmerku.

Neželeni učinki zdravila (NU) so razvrščeni po organskih sistemih (SOC) po MedDRA. Znotraj vsakega organskega sistema so prednostni izrazi razvrščeni po padajoči pogostnosti in nato po padajoči resnosti. Pogostnosti neželenih učinkov so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), ni znano (ni mogoče oceniti na podlagi podatkov, ki so na voljo).

Preglednica 8 Neželeni učinki, opaženi pri bolnikih zdravljenih z zdravilom TRUQAP

Organski sistem po MedDRA	Izraz po MedDRA	Katera koli stopnja (%)
Infekcijske in parazitske bolezni	Okužba sečil ¹	Zelo pogosti
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Anemija	Zelo pogosti
Bolezni imunskega sistema	Preobčutljivost ²	Pogosti
Presnovne in prehranske motnje	Hiperglikemija ³	Zelo pogosti
	Zmanjšan apetit	Zelo pogosti
	Hipokaliemija ⁴	Pogosti
	Diabetična ketoacidoza ⁵	Občasni
Bolezni živčevja	Glavobol	Zelo pogosti
	Dizgevzija	Pogosti
	Omotičnost	Pogosti
	Sinkopa	Pogosti
Bolezni sečil	Akutna poškodba ledvic	Pogosti
Bolezni prebavil	Suha usta	Pogosti
	Bolečine v trebuhu	Pogosti
	Driska ²	Zelo pogosti
	Navzea	Zelo pogosti
	Bruhanje	Zelo pogosti
	Stomatitis ⁶	Zelo pogosti

Organski sistem po MedDRA	Izraz po MedDRA	Katera koli stopnja (%)
Bolezni kože in podkožja	Dispepsija	Pogosti
	Izpuščaj ⁷	Zelo pogosti
	Srbenje	Zelo pogosti
	Suha koža	Pogosti
	Multiformni eritem	Pogosti
	Medikamentozen izpuščaj	Občasni
	Dermatitis	Občasni
	Generaliziran ekfoliativni dermatitis	Občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Toksični kožni eksantem	Občasni
	Utrujenost ⁸	Zelo pogosti
	Vnetje sluznice	Pogosti
Preiskave	Zvišana telesna temperatura ⁹	Pogosti
	Zvišan kreatinin v krvi	Pogosti
	Zmanjšana telesna masa	Pogosti
	Zvišan glikozilirani hemoglobin	Pogosti

¹ Okužba sečil vključuje okužbo sečil in cistitis.

² Vključuje druge sorodne izraze.

³ Hiperglikemija vključuje zvišano raven glukoze v krvi, sladkorno bolezen, hiperglikemijo, sladkorno bolezen tipa 2.

⁴ Hipokaliemija vključuje znižano raven kalija v krvi in hipokaliemijo.

⁵ Diabetična ketoacidoza vključuje diabetično ketoacidozo in ketoacidozo.

⁶ Stomatitis vključuje aftozno razjedo, razjedo v ustih in stomatitis.

⁷ Izpuščaj vključuje eritem, izpuščaj, eritematozen izpuščaj, makularen izpuščaj, makulo-papularen izpuščaj, papularen izpuščaj in pruritičen izpuščaj.

⁸ Utrujenost vključuje astenijo in utrujenost.

⁹ Pireksija vključuje zvišano telesno temperaturo in pireksijo.

Opis izbranih neželenih učinkov

Hiperglikemija

Hiperglikemija katere koli stopnje se je pojavila pri 61 (17,2 %) bolnikih, 3. ali 4. stopnje pa pri 8 (2,3 %) bolnikih, ki so prejeli zdravljenje TRUQAP. Mediani čas do prvega pojava hiperglikemije je bil 15 dni (razpon: od 1 do 367). V študiji sta zmanjšanje odmerka potrebovala 2 (0,60 %) bolnika, 1 (0,30 %) bolnik pa je zaradi hiperglikemije prenehal z zdravljenjem. Od 61 bolnikov s hiperglikemijo je bilo 29 (47,5 %) zdravljenih z antihiperglikemičnimi zdravili (vključno z insulinom pri 16,4 %). Glejte poglavje 4.4.

Driska

Driska se je pojavila pri 257 (72,4 %) bolnikih, ki so prejeli zdravilo TRUQAP. Driska 3. in/ali 4. stopnje se je pojavila pri 33 (9,3 %) bolnikih. Mediani čas do prvega pojava je bil 8 dni (razpon: od 1 do 519). Odmerek je bilo treba zmanjšati 28 (7,9 %) bolnikom, 7 (2,0 %) bolnikov pa je zaradi driske prenehalo jemati zdravilo TRUQAP. Od 257 bolnikov z drisko jih je 59 % (151/257) za obvladanje njenih simptomov potrebovalo zdravila proti driski.

Izpuščaji

O izpuščaju (vključno z eritemom, izpuščajem, eritematoznim izpuščajem, makularnim izpuščajem, makulo-papularnim izpuščajem, papularnim izpuščajem in pruritičnim izpuščajem) so poročali pri 143 (40,3 %) bolnikih. Mediani čas do prvega pojava izpuščaja je bil 12 dni (razpon: od 1 do 226). Izpuščaj 3. in/ali 4. stopnje se je pojavil pri 44 (12,4 %) bolnikih, ki so prejeli kapivasertib. Multiformni eritem se je pojavil pri 6 (1,7 %) bolnikih, najvišja stopnja je bila 3. stopnja pri 3 (0,8 %) bolnikih. Generaliziran eksfoliativni dermatitis se je pojavil pri 2 (0,6 %) bolnikih in je bil pri obeh 3. stopnje. Odmerek je bilo treba zmanjšati 16 (4,5 %) bolnikom in 16 (4,5 %) bolnikov je zaradi izpuščaja prenehalo jemati zdravilo TRUQAP.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Za preveliko odmerjanje zdravila TRUQAP trenutno ni specifičnega zdravljenja. Odmerki kapivasertiba, večji od indiciranih, lahko povečajo tveganje za neželene učinke kapivasertiba, vključno z drisko. Zdravniki morajo poskrbeti za splošne podporne ukrepe in bolnike je treba zdraviti simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, druga zdravila z delovanjem na novotvorbe, oznaka ATC: L01EX27.

Mehanizem delovanja

Kapivasertib je močan, selektiven zaviralec kinazne aktivnosti vseh 3 izooblik serin/treonin-kinaze AKT (AKT1, AKT2 in AKT3). AKT je ključna točka signalne kaskade fosfatidilinozitol 3-kinaze (PI3K), ki uravnava številna celična dogajanja, vključno s celičnim preživetjem, proliferacijo, celičnim ciklom, presnovo, transkripcijo genov in migracijo celic. Aktivacija AKT v tumorjih je posledica aktivacije predhodnih drugih signalnih poti, mutacij *AKT1*, izgube funkcije homologa fosfataze in tenzina (*PTEN*) in mutacij katalitične podenote PI3K (*PIK3CA*).

Kapivasertib zmanjša rast celičnih linij, ki izvirajo iz solidnih tumorjev in hematoloških bolezni, vključno s celičnimi linijami raka dojke z mutacijami *PIK3CA* ali *AKT1* ali brez njih oziroma sprememb *PTEN*.

Zdravljenje s kapivasertibom in fulvestrantom je pokazalo protitumorski odziv v širokem razponu modelov PDX ER+ človeškega raka dojke, reprezentativnih za različne podskupine raka dojke. To je vključevalo modele z zaznavnimi mutacijami ali spremembami v *PIK3CA*, *PTEN* ali *AKT1* in brez njih.

Srčna elektrofiziologija

Na podlagi analize podatkov o izpostavljenosti in odzivu pri 180 bolnikih z napredovalimi solidnimi malignomi, ki so prejeli odmerke kapivasertiba od 80 do 800 mg, je bilo predvideno podaljšanje QTcF ob povprečni C_{max} v stanju dinamičnega ravnovesja po odmerku 400 mg dvakrat na dan 3,87 ms.

Klinična učinkovitost

Študija CAPItello-291 je bila randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija, ki je vključevala 708 bolnikov. Namenjena je bila proučitvi učinkovitosti in varnosti zdravila TRUQAP v kombinaciji s fulvestrantom pri odraslih ženskah pred menopavzo in po njej ter odraslih moških z lokalno napredovalim (inoperabilnim) ali metastatskim ER-pozitivnim in HER2-negativnim (opredeljeno kot IHC 0 ali 1+ ali kot IHC 2+/ISH-) rakom dojk, od tega je imelo 289 bolnikov tumorje z eno ali več primernimi spremembami *PIK3CA/AKT1/PTEN*, ki se jim je bolezen ponovila ali je napredovala med zdravljenjem na osnovi zaviralca aromataze (AI) ali po njem.

Bolniki v študijo niso bili vključeni, če so že prejeli več kot 2 liniji endokrinega zdravljenja za lokalno napredovalo (inoperabilno) ali metastatsko bolezen, več kot 1 linijo kemoterapije za lokalno napredovalo (inoperabilno) ali metastatsko bolezen, predhodno zdravljenje z zaviralci AKT, PI3K oz. mTOR, s fulvestrantom in/ali drugimi SERD, če so imeli klinično pomembne nenormalnosti presnove glukoze (opredeljene kot bolniki s sladkorno boleznijo tipa 1 ali tipa 2, ki potrebujejo zdravljenje z insulinom, in/ali $HbA1c > 8,0 \%$ (63,9 mmol/mol)), anamnezo klinično pomembne bolezni srca in simptomatsko visceralno bolezen, ali so imeli kakršno koli breme bolezni, zaradi katerega niso bili primerni za endokrino zdravljenje.

Bolnike so v razmerju 1:1 randomizirali na prejetje ali 400 mg zdravila TRUQAP (N = 355) ali placebo (N = 353) dvakrat na dan 4 dni, čemur so sledili 3 dnevi brez zdravljenja vsak teden 28-dnevnega cikla zdravljenja. Ob tem je bilo 500 mg fulvestranta uporabljenega 1. in 15. dan 1. cikla in potem na 1. dan 28-dnevnega cikla. Ženske pred menopavzo in v perimenopavzi so bile zdravljene z agonistom LHRH. Randomizacija je bila stratificirana glede na prisotnost metastaz v jetrih, predhodno zdravljenje z zaviralci CDK4/6 in geografsko regijo. Zdravljenje se je nadaljevalo do napredovanja bolezni, smrti, umika bolnikovega soglasja ali nesprejemljivih toksičnih učinkov. Pred randomizacijo je bil odvzet vzorec tumorja za določitev stanja spremembe *PIK3CA/AKT1/PTEN*, in sicer retrospektivno s centralnim testiranjem.

Demografske in izhodiščne značilnosti so bile med skupinama dobro uravnotežene. Pri 708 bolnikih je bila mediana starost 58 let (razpon: od 26 do 90 let, 30,7 % je bilo starejših od 65 let), 99 % je bilo žensk, 57,5 % belk, 26,7 % Azijk in 1,1 % črnk, stanje zmogljivosti po ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) 0 je imelo 65,7 % in 1 34,2 %; 21,8 % jih je bilo pred menopavzo ali v perimenopavzi. Vsi bolniki so predhodno prejeli endokrino zdravljenje (100 % zdravljenje na podlagi zaviralcev aromataze [AI], 44,1 % je prejelo tamoksifen). O predhodnem zdravljenju z zaviralcem CDK4/6 so poročali pri 70,1 % bolnikov. O kemoterapiji za lokalno napredovalo (inoperabilno) ali metastatsko bolezen so poročali pri 18,2 % bolnikov. Demografske značilnosti bolnikov v podskupini s spremembo *PIK3CA/AKT1/PTEN* so bile na splošno reprezentativne za celotno populacijo študije.

Dvojni primarni opazovani dogodek sta bila preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) po raziskovalčevi oceni v celotni populaciji in PFS v podskupini s spremembo *PIK3CA/AKT1/PTEN* na podlagi meril RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) v1.1.

Na datum preseka podatkov 15. avgusta 2022 je študija pokazala statistično značilno izboljšanje PFS pri bolnikih, ki so prejeli kombinacijo zdravila TRUQAP in fulvestranta, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli kombinacijo placebo in fulvestranta, in sicer tako v celotni populaciji kot v podskupini s spremembo *PIK3CA/AKT1/PTEN* (glejte preglednico 9). Raziskovalna analiza PFS pri 313 (44 %) bolnikih, katerih tumorji niso imeli sprememb *PIK3CA/AKT1/PTEN*, je pokazala razmerje ogroženosti (ROg) 0,79 (95 % IZ: 0,61; 1,02), kar kaže, da je bilo razliko v celotni populaciji predvsem pripisati rezultatom v populaciji bolnikov, katerih tumorji imajo spremembo *PIK3CA/AKT1/PTEN*. Rezultate PFS po raziskovalčevi oceni so potrdili dosledni rezultati po oceni slepega neodvisnega centralnega

pregleda (SNCP). ORR po raziskovalčevi oceni je bila pri prejemnikih kombinacije zdravila TRUQAP + fulvestranta 22,9 % in pri prejemnikih placeba + fulvestranta 12,2 % v celotni populaciji; pri podskupini s spremembo sta bila ta deleža 28,8 % in 9,7 %.

Vnaprej določena vmesna analiza OS (datum preseka podatkov 15. april 2024, 59 % bolnikov je umrlo) je pokazala ROg 0,88 (95 % IZ: 0,65; 1,19) v podskupini s spremenjenim PIK3CA/AKT1/PTEN.

Rezultati učinkovitosti so prikazani v preglednici 9 in na sliki 1.

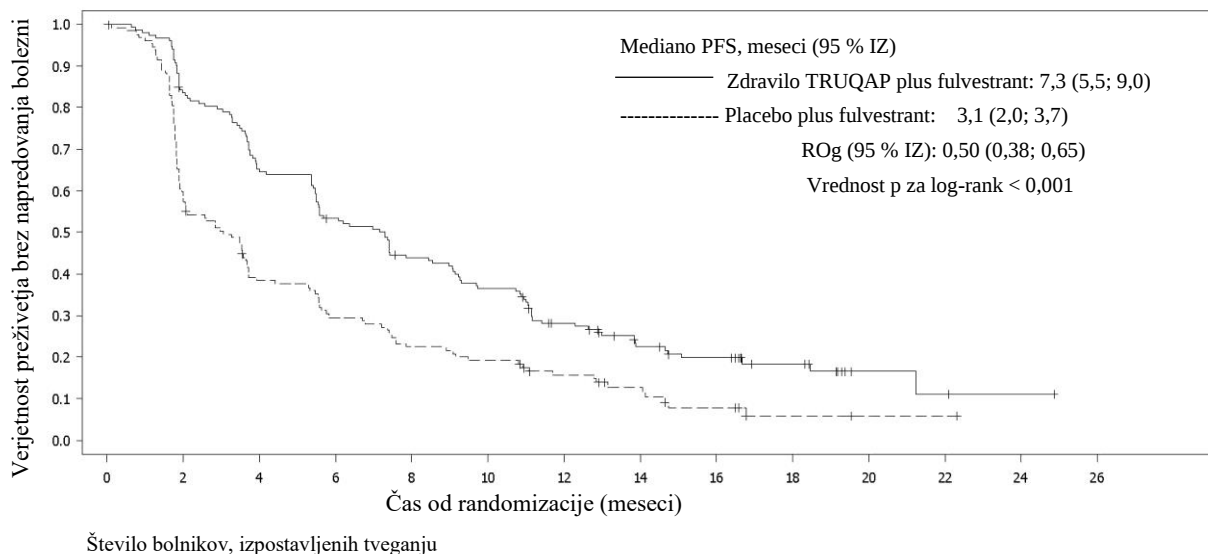
Preglednica 9 Preživetje brez napredovanja bolezni po raziskovalčevi oceni v podskupini s spremembo PIK3CA/AKT1/PTEN

	Podskupina z gensko spremembo PIK3CA/AKT1/PTEN N = 289	
	Zdravilo TRUQAP + fulvestrant N = 155	Placebo + fulvestrant N = 134
Število dogodkov PFS – n (%)	121 (78,1)	115 (85,8)
Mediano PFS, meseci (95 % IZ)	7,3 (5,5; 9,0)	3,1 (2,0; 3,7)
Razmerje ogroženosti (95 % IZ) ^a	0,50 (0,38; 0,65)	
Vrednost p ^b	< 0,001	

^a Stratificirani Coxov model sorazmernih ogroženosti. Razmerje ogroženosti < 1 je v korist kombinacije kapivasertiba + fulvestranta. Za celotno populacijo sta bila log-rank test in Coxov model stratificirana glede na prisotnost jetrnih metastaz (da ali ne), predhodno uporabo zaviralcev CDK4/6 (da ali ne) in geografsko regijo (regija 1: Združene države Amerike, Kanada, zahodna Evropa, Avstralija in Izrael, regija 2: Latinska Amerika, vzhodna Evropa in Rusija ter regija 3: Azija). Za populacijo s spremembami sta bila log-rank test in Coxov model stratificirana glede na prisotnost jetrnih metastaz (da ali ne) in predhodno uporabo zaviralcev CDK4/6 (da ali ne).

^b Stratificirani log-rank test.

Slika 1 – Kaplan-Meierjev diagram preživetja brez napredovanja bolezni – študija CAPItello-291 (raziskovalčeva ocena, podskupina z gensko spremembo *PIK3CA/AKT1/PTEN*)



Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom TRUQAP za vse podskupine pediatrične populacije pri raku dojk (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko kapivasertiba so raziskali pri zdravih preiskovancih in bolnikih s solidnimi tumorji. Po enkratni uporabi zdravila pri bolnikih je sistemska izpostavljenost (AUC in C_{max}) naraščala sorazmerno v razponu odmerkov od 80 do 800 mg. Po večkratni uporabi odmerkov od 80 do 600 mg dvakrat na dan je AUC porasla rahlo bolj kot sorazmerno odmerku. Po intermitentni uporabi 400 mg kapivasertiba dvakrat na dan, 4 dni jemanja zdravila in 3 dni brez jemanja zdravila, je bilo predvideno, da bosta koncentraciji AUC v stanju dinamičnega ravnovesja 8069 hng/mL (37 %) in C_{max} 1371 ng/mL (30 %) doseženi na 3. in 4. dan uporabe vsak teden, od 2. tedna naprej. Ob dneh brez uporabe zdravila je bila koncentracija v plazmi nizka (približno 0,5 % do 15 % C_{max} v stanju dinamičnega ravnovesja).

Absorpcija

Kapivasertib se hitro absorbira in pri bolnikih doseže največjo koncentracijo (C_{max}) po približno 1 do 2 urah. Povprečna absolutna biološka uporabnost je 29 %.

Vpliv hrane

Če je bil kapivasertib uporabljen po mastnem in visokokaloričnem obroku (približno 1000 kcal), je bilo razmerje po hrani in na tešče za AUC 1,32 in za C_{max} 1,23 v primerjavi z uporabo po noči brez hrane. Če je bil kapivasertib uporabljen po malo mastnem in nizkokaloričnem obroku (približno 400 kcal), je bilo razmerje kot po uporabi na tešče in razmerje po hrani in na tešče je bilo za AUC 1,14 in za C_{max} 1,21. Sočasna uporaba s hrano ni klinično pomembno vplivala na izpostavljenost.

Porazdelitev

Po intravenski uporabi zdravila pri zdravih preiskovancih je bil povprečni volumen porazdelitve 2,6 l/kg. Kapivasertib ni v veliki meri vezan na beljakovine v plazmi (delež nevezanega je 22 %) in razmerje med plazmo in krvjo je 0,71.

Biotransformacija

Kapivasertib se presnavlja predvsem z encimoma CYP3A4 in UGT2B7. Glavni presnovek v človeški plazmi je eter-glukuronid, ki predstavlja 83 % vseh z zdravilom povezanih snovi. Manj pomemben oksidativni presnovek je bil količinsko opredeljen v 2 %, kapivasertib pa je predstavljal 15 % vseh z zdravilom povezanih snovi v obtoku. Aktivnih presnovkov niso ugotovili.

Izločanje

Efektivni razpolovni čas po uporabi več odmerkov pri bolnikih je bil 8,3 ure. Celotni povprečni plazemski očistek po enkratni intravenski uporabi pri zdravih preiskovancih je bil 38 l/h. Povprečni celotni peroralni plazemski očistek po enkratni peroralni uporabi je bil 60 l/h in se je po večkratni uporabi 400 mg dvakrat na dan zmanjšal za 8 %.

Po enkratnem 400 mg peroralnem odmerku je bil povprečni celotni delež radioaktivnega odmerka 45 % v urinu in 50 % v blatu. Ledvični očistek je 21 % celotnega očistka. Kapivasertib se odstrani predvsem s presnovo.

Posebne populacije

Vpliv rase, starosti, spola in telesne mase

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize sta AUC in C_{max} pokazala, da rasa (vključno z belskimi in japonskimi bolniki), spol ali starost niso pomembno vplivali na izpostavljenost kapivasertibu. Obstajala je statistično značilna korelacija med navideznim peroralnim očistkom kapivasertiba in telesno maso. Predvidoma ima bolnik s telesno maso 47 kg za 12 % večjo AUC kot bolnik s telesno maso 66 kg. Podlage za prilagoditev odmerka glede na telesno maso ni, saj je bil predvideni vpliv na izpostavljenost kapivasertibu majhen.

Okvara ledvic

Na podlagi populacijskih farmakokinetičnih analiz sta bila AUC in C_{max} pri bolnikih z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina od 60 do 89 ml/min) 1 % večji kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. AUC in C_{max} sta bila pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina od 30 do 59 ml/min) 16 % večji kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. Podatkov o hudi okvari ledvic ali končni odpovedi ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) ni.

Okvara jeter

Na podlagi populacijskih farmakokinetičnih analiz sta bila AUC in C_{max} pri bolnikih z blago okvaro jeter (bilirubin $\leq$ ZMN in AST > ZMN ali bilirubin > 1 ZMN do $\leq$ 1,5 ZMN) za 5 % višji kot pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter (bilirubin $\leq$ ZMN in AST $\leq$ ZMN). Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (bilirubin > 1,5 ZMN do $\leq$ 3 ZMN) je bila AUC za 17 % višja in C_{max} za 13 % višja kot pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter. Podatkov za bolnike z zmerno okvaro jeter je malo, podatkov za bolnike s hudo okvaro jeter pa ni.

Medsebojna delovanja zdravil

Sočasna uporaba enkratnega odmerka 400 mg kapivasertiba po ponavljajočem odmerjanju zdravila za zmanjševanje kisline rabeprazola 20 mg dvakrat na dan 3 dni, pri zdravih preiskovancih ni povzročila klinično pomembnih sprememb izpostavljenosti kapivasertibu.

Študije *in vitro* so pokazale, da se kapivasertib primarno presnavlja predvsem z encimoma CYP3A4 in UGT2B7. Rezultati kliničnih študij medsebojnega delovanja zdravil (*drug drug interaction - DDI*), ki preučujejo možne DDI na podlagi interakcij CYP3A4 (itakonazol in enzalutamid), so vključeni v poglavje 4.5 zgoraj. Klinične študije DDI, ki bi preučevale potencialne DDI na podlagi interakcij UGT2B7, niso bile izvedene.

Kapivasertib je v študijah *in vitro* zaviral CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 in UGT1A1 ter induciral encime, ki presnavljajo CYP1A2, CYP2B6 in CYP3A4. *In vitro* je zaviral tudi prenašalce zdravil BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT3, OCT2, MATE1 in MATE2K. Rezultati klinične študije DDI, ki preučuje možne DDI na podlagi interakcij CYP3A4 (midazolam), so vključeni v poglavje 4.5 zgoraj. Klinične študije DDI, ki bi preučevale potencialne DDI na podlagi interakcij CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6, UGT1A1, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT3, OCT2, MATE1 in MATE2K, niso bile izvedene.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinična toksičnost/toksičnost pri ponavljajočih odmerkih

Glavni tarčni organi ali sistemi za toksične učinke so bili insulinsko signaliziranje (zvišana koncentracija glukoze in insulina pri podganah in psih), reproduktivni organi samcev (degeneracija tubulov pri podganah in psih in ledvični sistem pri podganah (poliurija, zmanjšanje velikosti tubulnih epitelijskih celic, zmanjšana velikost in masa ledvic). Izsledki, ugotovljeni po 1 mesecu uporabe, so bili v veliki meri reverzibilni v 1 mesecu po prenehanju uporabe zdravila. Izsledki so se pojavili ob koncentracijah v plazmi, ki so bile podobne tistim pri človeku (približno 0,14- do 2-kratnik) ob priporočenem odmerku 400 mg dvakrat na dan (na podlagi celotne AUC).

V dvoletni študiji kancerogenosti na podganah so pri samcih opazili degeneracijo leče pri izpostavljenosti, ki je bila pri priporočenem odmerku 400 mg dvakrat na dan (na podlagi celotne AUC) manjša od tiste pri ljudeh (0,1-krat) in je lahko povezana s povišano ravno glukoze.

Srčno-žilne učinke (podaljšanje intervala QTc, večjo krčljivost srca in znižan krvni tlak) so opazili pri psih pri plazemskih koncentracijah, ki so bile približno 1,4- do 2,7-krat večje od pričakovane klinične izpostavljenosti pri ljudeh pri priporočenem odmerku 400 mg dvakrat na dan (na podlagi C_{max} nevezanega zdravila).

Mutagenost in kancerogenost

Kapivasertib *in vitro* ni pokazal mutagenega ali genotoksičnega potenciala. Med peroralno uporabo pri podganah je kapivasertib po anevgeničnem mehanizmu povzročil nastanek mikrojeder v kostnem mozgu.

V dvoletni študiji kancerogenosti na podganah je bila ugotovljena povečana pojavnost in/ali resnost hipertrofije/hiperplazije Langerhansovih otočkov (pri samcih in samicah) in neoplastičnih sprememb v testisih samcev. Ugotovitve so bile opažene pri izpostavljenosti, ki je bila manjša od izpostavljenosti pri ljudeh (0,2- do 0,5-krat) pri priporočenem odmerku 400 mg dvakrat na dan (na podlagi celotne AUC).

Reproduktivna toksičnost

Embriofetalna/razvojna toksičnost

V embriofetalni študiji na podganah je kapivasertib povzročil številnejše izgube po implantaciji in zgodnje embrionalne smrti, obenem pa je zmanjšal maso maternice med brejostjo in maso plodov ter povzročil manjše visceralne spremembe plodov. Ti učinki so bili opazni pri odmerni ravni 150 mg/kg/dan, ki je povzročila maternalno toksičnost in ob kateri je bila koncentracija v plazmi približno 0,8-kratnik izpostavljenosti človeka ob priporočenem odmerku 400 mg dvakrat na dan (na podlagi celotne AUC). Če je bil kapivasertib uporabljen pri brejih podganah v odmerku 150 mg/kg/dan med celotno brejostjo in v obdobju zgodnje laktacije, se je zmanjšala masa legla in mladičev.

Izpostavljenost kapivasertibu je potrjena pri dojenih mladičih in to lahko kaže na možnost izločanja kapivasertiba v materino mleko pri človeku.

Plodnost

Kapivasertib je povzročil toksičnost za testise in lahko zmanjša plodnost pri moških z reproduktivnim potencialom. Vpliva na plodnost samic pri živalih niso raziskali. Pri samicah so študije toksičnosti ponavljajočih se odmerkov pokazale določene spremembe mase maternice pri podganah; pripisali so jih spremembam spolnega cikla. Histopatološke preiskave, opravljene v študijah na podganah in psih, niso pokazale nobenih z zdravljenjem povezanih učinkov na ženske reproduktivne organe, ki bi nakazovali neželen učinek na plodnost samic.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

Mikrokristalna celuloza (E460i)
Kalcijev hidrogenfosfat
Premreženi natrijev karmelozat (E468)
Magnezijev stearat (E470b)

Filmska obloga

Hipromeloza
Titanov dioksid (E171)
Makrogol 3350
Polidekstroza
Kopovidon
Trigliceridi, nasičeni, srednjeveržni
Črni železov oksid (E172)
Rdeči železov oksid (E172)
Rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Aluminij/aluminijski pretisni omot vsebuje 16 filmsko obloženih tablet. Pakiranje s 64 tabletami (4 pretisni omoti).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje

Švedska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17. junij 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Švedska

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

TRUQAP 160 mg filmsko obložene tablete
kapivasertib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 160 mg kapivasertiba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

64 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

Tukaj zapišite začetni dan:

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

truqap 160 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

TRUQAP 200 mg filmsko obložene tablete
kapivasertib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg kapivasertiba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta

64 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

Tukaj zapišite začetni dan:

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

truqap 200 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

TRUQAP 160 mg tablete
kapivasertib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

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

Simbola sonca/lune

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

TRUQAP 200 mg tablete
kapivasertib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

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

Simbola sonca/lune

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

TRUQAP 160 mg filmsko obložene tablete TRUQAP 200 mg filmsko obložene tablete kapivasertib

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo TRUQAP in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo TRUQAP
3. Kako jemati zdravilo TRUQAP
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila TRUQAP
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo TRUQAP in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo TRUQAP

Zdravilo TRUQAP je zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje raka. Vsebuje učinkovino kapivasertib. Kapivasertib spada v skupino zdravil, imenovanih zaviralci AKT.

Za kaj uporabljamo zdravilo TRUQAP

Zdravilo TRUQAP se v kombinaciji s fulvestrantom (drugim zdravilom proti raku) uporablja za zdravljenje odraslih bolnikov s HER2-negativnim rakom dojk, pozitivnim na estrogenske receptorje (ER), ki je napredoval ali se je razširil v druge dele telesa z enim ali več nenormalnimi geni "*PIK3CA*", "*AKT1*" ali "*PTEN*" in katerih rak se ne odziva na druga zdravila, ki zavirajo delovanje hormonov (hormonsko zdravljenje). Ženske, ki še niso dosegle menopavze, ob tem prejemajo tudi zdravilo, imenovano agonist luteinizirajoči hormon sproščajočega hormona (LHRH). Pri moških bo zdravnik presodil, ali je potrebno zdravljenje z agonistom LHRH.

Zdravstveni delavec bo opravil test, da ugotovi, ali ima vaš rak vsaj en nenormalen gen "*PIK3CA*", "*AKT1*" ali "*PTEN*" in se tako prepriča, da je zdravilo TRUQAP primerno za vas.

Kako deluje zdravilo TRUQAP

Zdravilo TRUQAP deluje tako, da blokira delovanje beljakovin, imenovanih AKT kinaze. Te beljakovine rakavim celicam pomagajo, da rastejo in se razmnožujejo. Z blokiranjem delovanja teh beljakovin lahko zdravilo TRUQAP zmanjša rast rakavih celic.

Če imate vprašanja o tem, kako zdravilo TRUQAP deluje ali zakaj so vam predpisali to zdravilo, vprašajte svojega zdravnika.

S katerim drugim zdravilom se daje zdravilo TRUQAP

Ko boste jemali to zdravilo, boste prejeli tudi drugo zdravilo, imenovano fulvestrant.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo TRUQAP

Ne jemljite zdravila TRUQAP

Če ste alergični na kapivasertib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila TRUQAP morate zdravnika obvestiti:

- če imate ali ste kdaj imeli sladkorno bolezen ali visok krvni sladkor (hiperglikemijo) ali znake visokega krvnega sladkorja, vključno s hudo žejo, suhimi usti, potrebo po pogostejšem odvajanju urina kot po navadi, izločanjem več urina kot po navadi, povečanim apetitom z izgubljanjem telesne mase.
- če imate trenutno kakršne koli okužbe.
- če imate drisko ali mehko blato.
- če imate izpuščaj ali kakšne druge bolezni kože.
- če imate težave z ledvicami ali visoke koncentracije kreatinina ali sečne kisline v krvi (vidno v krvnih preiskavah).
- če imate težave z jetri.

Prosrite svojega zdravnika, da vam posreduje navodilo za uporabo fulvestranta, saj vsebuje pomembne informacije o zdravilu.

Med zdravljenjem z zdravilom TRUQAP se nemudoma posvetujte z zdravnikom, če se pojavijo naslednji neželeni učinki. Zdravnik bo morda moral zdraviti te simptome, začasno prekiniti vaše zdravljenje, zmanjšati odmerek zdravila ali zdravljenje z zdravilom TRUQAP trajno prenehati:

Visok krvni sladkor (hiperglikemija)

- Zdravnik vam bo spremljal koncentracijo krvnega sladkorja pred začetkom zdravljenja z zdravilom TRUQAP in tudi redno med zdravljenjem z zdravilom TRUQAP ter pogosteje v prvih osmih tednih zdravljenja. Preden vzamete zdravilo TRUQAP, je potrebno 3. ali 4. dan v tednu odmerjanja spremljati koncentracijo krvnega sladkorja. Na podlagi rezultatov bo zdravnik sprejel vse potrebne ukrepe, na primer predpisal zdravilo za znižanje krvnega sladkorja in se posvetoval z diabetologom. Če imate sladkorno bolezen, morata biti vaša koncentracija krvnega sladkorja in zdravila pogosteje spremljana.
- Zdravnik vam bo natančno povedal, kdaj in kje morate opraviti krvne preiskave. Zdravljenje z zdravilom TRUQAP se lahko začne le, če preiskave pokažejo, da imate pravo raven sladkorja v krvi. To je zato, ker lahko zdravilo TRUQAP zviša krvni sladkor (hiperglikemija), kar je lahko resno in lahko povzroči zaplete s smrtnim izidom.
- Znaki visokega krvnega sladkorja vključujejo hudo žejo, suha usta, potrebo po pogostejšem odvajanju urina kot po navadi, izločanjem več urina kot po navadi, povečan apetit z izgubljanjem telesne mase. Dodatni simptomi, kot so slabost, bruhanje, bolečine v trebuhu, težko dihanje, vonj po sadju v izdihu, zmedenost, nenavadna utrujenost ali zaspanost, so lahko znaki akutnega zapleta povišanega krvnega sladkorja.

Kakršni koli znaki driske

- Zdravnik ali farmacevt vam bosta svetovala, da pijete več tekočine ali da vzamete zdravila za zdravljenje driske.

- Znaki driske so redko ali vodeno blato.

Izpuščaj in druge kožne reakcije na zdravilo

- Znaki izpuščaja in drugih kožnih reakcij na zdravila vključujejo izpuščaj, pordelost kože, mehurje na ustnicah, obeh ali ustih, luščenje kože, suho kožo, vnetje kože z izpuščajem, luščenje in/ali luščenje površine kože.

Otroci in mladostniki

Zdravilo TRUQAP ni priporočljivo za otroke ali mladostnike, mlajše od 18 let. Varnost in učinkovitost zdravila TRUQAP v tej starostni skupini nista raziskani.

Druga zdravila in zdravilo TRUQAP

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo; to velja tudi za zdravila, ki ste jih dobili brez recepta. Nekatera zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje okužb, lahko povečajo tveganje za neželene učinke zdravila TRUQAP in zdravnik bo morda moral zmanjšati odmerek zdravila TRUQAP. Glejte primere spodaj:

- Določeni antibiotiki (npr. klaritromicin, telitromicin).
- Določena zdravila proti glivicam (npr. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol).
- Določena zdravila proti virusom (npr. boceprevir, nelfinavir, ritonavir, telaprevir).

Nekatera zdravila lahko zmanjšajo učinkovitost zdravila TRUQAP, na primer karbamazepin, fenitoin, šentjanževka (zeliščno zdravilo) in rifampicin.

Zdravilo TRUQAP lahko tudi poveča tveganje za neželene učinke ali spremeni učinkovitost nekaterih drugih zdravil, kot so bupropion, karbamazepin, ciklosporin, fentanil, irinotekan, simvastatin.

Zdravnik bo morda moral prilagoditi odmerek teh zdravil.

Tukaj navedena zdravila morda niso edina, ki lahko medsebojno delujejo z zdravilom TRUQAP. Če niste prepričani, ali katero od vaših zdravil spada med katera izmed naštetih, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Nosečnost in plodnost

Ne jemljite zdravila TRUQAP, če ste noseči ali nameravate zanositi. Zdravilo TRUQAP lahko škoduje nerojenemu otroku.

Če ste ženska, ki bi lahko zanosila, vam bo zdravnik naročil, da morate pred začetkom zdravljenja predložiti negativen izvid testa nosečnosti, in vam bo svetoval, da teste nosečnosti izvajate tudi med zdravljenjem.

Kontracepcija za moške in ženske

Če ste ženska, med jemanjem zdravila TRUQAP ne smete zanositi. Če obstaja kakršna koli možnost, da bi zanosili, se o kontracepcijski zaščiti posvetujte z zdravnikom. Če bi lahko zanosili, morate med zdravljenjem z zdravilom TRUQAP in še 4 tedne po njegovem zadnjem odmerku uporabljati učinkovit način kontracepcije (uravnavanja rojstev). Če med zdravljenjem zanosite, o tem takoj obvestite zdravnika. Zdravnik vam lahko svetuje primerne metode kontracepcije.

Če ste moški, morate pri spolnih odnosih s partnerko, ki je noseča ali bi lahko zanosila, med jemanjem zdravila TRUQAP in še 16 tednov po njegovem zadnjem odmerku uporabljati kondom. Tudi vaša partnerka mora uporabljati ustrezen način kontracepcije. Če vaša partnerka zanosí, morate o tem obvestiti zdravnika.

Dojenje

Preden začnete jemati zdravilo TRUQAP, zdravniku povejte, če dojite. Zaradi otrokove varnosti med zdravljenjem z zdravilom TRUQAP ne smete dojiti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo TRUQAP lahko vpliva na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev. Če se med jemanjem zdravila TRUQAP počutite utrujeni, bodite posebno pozorni pri vožnji in uporabi orodij ali strojev.

Zdravilo TRUQAP vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek; to pomeni, da je praktično "brez natrija".

3. Kako jemati zdravilo TRUQAP

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

- Običajni začetni odmerek je 400 mg (dve 200 mg tableti), ki se vzame dvakrat na dan (vsega skupaj 4 tablete na dan) in sicer štiri dni zapored; temu nato sledijo trije dnevi brez zdravila. Glejte preglednico 1.
- Tablete pogoltnite cele z vodo in jih vzemite v razmaku 12 ur (2 zjutraj in 2 zvečer) ob približno istem času dneva na dan odmerjanja.
- Tablet pred zaužitjem ne grizite, ne drobite in ne delite. Ne zaužijte nobene tablete, ki je zlomljena, počena ali kako drugače poškodovana, saj v takšnem primeru morda ne boste vzeli celotnega odmerka.
- Tablete lahko vzamete s hrano ali brez nje.

Preglednica 1 Shema odmerjanja zdravila TRUQAP

Dan	1	2	3	4	5*	6*	7*
Zjutraj	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg			
Zvečer	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg			

* Brez uporabe zdravila 5., 6. in 7. dan.

Na škatlo zapišite dan, ko ste vzeli prvi odmerek.

Med jemanjem zdravila TRUQAP boste prejemali tudi še drugo zdravilo, imenovano fulvestrant. Zdravnik vam bo določil odmerek in shemo jemanja fulvestranta.

Če bruhate, ne vzemite dodatnega odmerka. Naslednji odmerek zdravila TRUQAP vzemite ob običajnem času.

Med jemanjem zdravila TRUQAP se izogibajte grenivkam in soku grenivk, ker lahko povečajo neželene učinke zdravila TRUQAP.

Glede na odziv vašega telesa na zdravljenje z zdravilom TRUQAP vam bo zdravnik morda prilagodil odmerek zdravila TRUQAP. Zelo pomembno je, da upoštevate zdravnikova navodila. V primeru določenih neželenih učinkov vam bo zdravnik morda zmanjšal odmerek, začasno prenehal zdravljenje ali zdravljenje prekinil.

Število tablet, ki jih morate vzeti, je odvisno od predpisanega odmerka:

- za odmerek 400 mg: dve 200 mg tableti dvakrat na dan
- za odmerek 320 mg: dve 160 mg tableti dvakrat na dan
- za odmerek 200 mg: ena 200 mg tableta dvakrat na dan

Kako dolgo jemati zdravilo TRUQAP

Zdravilo TRUQAP jemljite toliko časa, kolikor vam svetuje zdravnik.

Gre za dolgotrajno zdravljenje, ki lahko traja več mesecev ali let. Zdravnik bo redno spremljal vaše stanje, da bo preveril, ali zdravljenje deluje po pričakovanjih. Če imate vprašanja o tem, koliko časa jemati zdravilo TRUQAP, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila TRUQAP, kot bi smeli

Če ste vzeli preveč tablet, ali če je kdo drug vzela vaše zdravilo, se za nasvet nemudoma obrnite na svojega zdravnika ali bolnišnico. Pokažite ovojnino zdravila TRUQAP in to navodilo za uporabo. Morda boste potrebovali zdravljenje.

Če ste pozabili vzeti zdravilo TRUQAP

Če ste pozabili vzeti odmerek, ga lahko še vedno vzamete v 4 urah od običajnega časa jemanja.

Če pa so od običajnega časa jemanja minile že več kot 4 ure, pozabljeni odmerek preskočite. Naslednji odmerek vzemite ob običajnem času. Za shemo odmerjanja glejte preglednico 1. Ne uporabite dvojnega odmerka, da bi nadomestili pozabljenega.

Če ste prenehali jemati zdravilo TRUQAP

Zdravila TRUQAP ne nehajte jemati, razen če vam to naroči zdravnik. Če imate o uporabi tega zdravila dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Če se vam med zdravljenjem z zdravilom TRUQAP pojavijo najslednji neželeni učinki, se nemudoma posvetujte z zdravnikom. Zdravnik bo morda moral zdraviti te simptome, začasno prekiniti vaše zdravljenje, zmanjšati odmerek zdravila ali pa zdravljenje z zdravilom TRUQAP trajno prenehati:

Visoka koncentracija krvnega sladkorja (hiperglikemija)

- prekomerna žeja in suha usta
- potreba po pogostejšem odvajanju urina kot po navadi
- izločanje več urina kot po navadi
- večji apetit z izgubljanjem telesne mase

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom TRUQAP in med zdravljenjem vam bo zdravnik ali farmacevt spremljal koncentracijo krvnega sladkorja. Če imate sladkorno bolezen, vam bodo koncentracijo krvnega sladkorja spremljali pogosteje.

Driska

- mehko ali vodeno blato

Zdravnik ali farmacevt vam bosta svetovala, da pijete več tekočine ali da vzamete zdravila za zdravljenje driske.

Izpuščaj in druge kožne reakcije na zdravilo

- izpuščaj
- pordelost kože
- mehurji na ustnicah, očeh ali v ustih
- lupljenje kože
- suha koža
- vnetje kože z izpuščajem
- lupljenje in/ali luščenje površine kože

Če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov, obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- okužba delov telesa, ki zbirajo in izločajo urin (okužba sečil)
- nizka koncentracija hemoglobina v krvi
- izguba apetita
- slabost v želodcu (siljenje na bruhanje)
- bruhanje
- ranice ali razjede v ustih in vnetje dlesni (stomatitis)
- srbenje (pruritus)
- utrujenost
- glavobol

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- čuden okus v ustih (dizgevizija)
- razdražen želodec, težave z želodcem (dispepsija)
- kožni izpuščaj
- boleča, pordela in otekla sluznica na različnih delih telesa, npr. sluznica spolovil (vnetje sluznice)
- visoka koncentracija kreatinina v krvi opažena pri krvnih preiskavah, kar je lahko znak težav z ledvicami
- visoka koncentracija glikoziliranega hemoglobina v krvi (to je označevalec koncentracije krvnega sladkorja v zadnjih 8 do 12 tednih)
- znižana koncentracija kalija v krvi
- omotičnost
- sinkopa (omedlevica)
- bolečine v trebuhu
- zvišana telesna temperatura
- težave z ledvicami, vključno s hitro okvaro delovanja ledvic (akutna poškodba ledvic)
- zmanjšana telesna masa

Občasni (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov)

- preobčutljivost
- toksični kožni izpuščaj (alergijski izpuščaj)
- diabetična ketoacidoza (resen zaplet pri visokem krvnem sladkorju)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno [na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila TRUQAP

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je njegova ovojnina poškodovana, ali če je tableta zlomljena, zdrobljena ali kako drugače poškodovana.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**Kaj vsebuje zdravilo TRUQAP**

Učinkovina v zdravilu TRUQAP je kapivasertib.

- Ena 160 mg filmsko obložena tableta zdravila TRUQAP vsebuje 160 mg kapivasertiba.
- Ena 200 mg filmsko obložena tableta zdravila TRUQAP vsebuje 200 mg kapivasertiba.

Pomožne snovi so:

- Jedro tablete: mikrokristalna celuloza (E460i), kalcijev hidrogenfosfat, premreženi natrijev karmelozat (E468) in magnezijev stearat (E470b) (glejte poglavje 2, "Zdravilo TRUQAP vsebuje natrij").

- Filmska obloga: hipromeloza, titanov dioksid (E171), makrogol 3350, polidekstroza, kopovidon, nasičeni srednjeveržni trigliceridi, črni železov oksid (E172), rdeči železov oksid (E172), rumeni železov oksid (E172).

Izgled zdravila TRUQAP in vsebina pakiranja

TRUQAP 160 mg filmsko obložene tablete

Okrogle, na obeh straneh izbočene filmsko obložene tablete bež barve z vtisnjeno oznako 'CAV' nad '160' na eni strani in brez oznak na drugi strani. Približen premer: 10 mm.

TRUQAP 200 mg filmsko obložene tablete

Na obeh straneh izbočene filmsko obložene tablete kapsulaste oblike in bež barve z vtisnjeno oznako 'CAV 200' na eni strani in brez oznak na drugi strani. Približna velikost: 14,5 mm (dolžina), 7,25 mm (širina).

Zdravilo TRUQAP je na voljo v aluminijških pretisnih omotih (s simboloma sonca za zjutraj in lune za zvečer), ki vsebujejo 16 filmsko obloženih tablet. Eno pakiranje vsebuje 64 tablet (4 pretisne omote).

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

Proizvajalec

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Švedska

Za vse informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<https://www.ema.europa.eu>