

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

TRUQAP 160 mg filmdragerade tabletter
TRUQAP 200 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

TRUQAP 160 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 160 mg kapivasertib (capivasertib).

TRUQAP 200 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 200 mg kapivasertib (capivasertib).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerade tabletter (tablett).

TRUQAP 160 mg filmdragerade tabletter

Runda, bikonvexa, beige filmdragerade tabletter märkta med "CAV" ovanför "160" på ena sidan och släta på den andra sidan. Ungefärlig diameter: 10 mm.

TRUQAP 200 mg filmdragerade tabletter

Kapselformade, bikonvexa, beige filmdragerade tabletter märkta med "CAV 200" på ena sidan och släta på den andra sidan. Ungefärlig storlek: 14,5 mm (längd), 7,25 mm (bredd).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

TRUQAP är, i kombination med fulvestrant, avsett för behandling av vuxna patienter med östrogenreceptorpositiv (ER-positiv), HER2-negativ lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer med en eller flera *PIK3CA/AKT1/PTEN*-förändringar efter återfall eller progression under eller efter en endokrinbaserad behandlingsregim (se avsnitt 5.1).

För pre- eller perimenopausala kvinnor ska TRUQAP plus fulvestrant kombineras med en LHRH-agonist (luteiniserande hormonfrisättande hormonagonist).

För män ska samtidig administrering av en LHRH-agonist i enlighet med gällande klinisk praxis övervägas.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med TRUQAP ska initieras och övervakas av en läkare med erfarenhet av användning av cancerläkemedel.

Patienter med ER-positiv, HER2-negativ avancerad bröstcancer ska väljas ut för behandling med TRUQAP baserat på förekomsten av en eller flera *PIK3CA/AKT1/PTEN*-förändringar, som ska

undersökas med en CE-märkt medicinteknisk produkt för *in vitro*-diagnostik (IVD) som är avsedd för motsvarande ändamål. Om en sådan CE-märkt IVD-produkt inte är tillgänglig, ska ett alternativt validerat test användas.

Dosering

Rekommenderad dos av TRUQAP är 400 mg (två 200 mg tabletter) två gånger dagligen, med cirka 12 timmars mellanrum (total daglig dos på 800 mg), i 4 dagar följt av 3 dagars behandlingsuppehåll. Se tabell 1.

Tabell 1 Veckovis doseringsschema för TRUQAP

Dag	1	2	3	4	5*	6*	7*
Morgon	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg			
Kväll	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg			

* Ingen dosering dag 5, 6 och 7.

TRUQAP ska administreras i kombination med fulvestrant. Rekommenderad dos av fulvestrant är 500 mg administrerat dagarna 1, 15 och 29, samt en gång i månaden därefter. Se produktresumén för fulvestrant för mer information.

Glömd dos

Om en dos av TRUQAP glöms kan den tas inom 4 timmar efter den tid den vanligtvis tas. Efter mer än 4 timmar ska dosen hoppas över. Nästa dos av TRUQAP ska tas vid den vanliga tidpunkten. Det ska vara minst 8 timmar mellan doserna.

Kräkningar

Om patienten kräks ska en ytterligare dos inte tas. Nästa dos av TRUQAP ska tas vid den vanliga tidpunkten.

Behandlingstid

Behandling med TRUQAP ska fortsätta till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

Dosjustering

Behandling med TRUQAP kan avbrytas för behandling av biverkningar och dosreduktion kan övervägas. Dosreduktion för TRUQAP ska genomföras enligt tabell 2. Dosen av TRUQAP kan minskas upp till två gånger. Riktlinjer för dosjustering vid specifika biverkningar anges i tabellerna 3-5.

Tabell 2 Riktlinjer för dosreduktion för TRUQAP vid biverkningar

TRUQAP	Dos och schema	Antal och styrka på tabletter
Startdos	400 mg två gånger dagligen i 4 dagar följt av 3 dagars behandlingsuppehåll	Två 200 mg tabletter två gånger dagligen
Första dosreduktionen	320 mg två gånger dagligen i 4 dagar följt av 3 dagars behandlingsuppehåll	Två 160 mg tabletter två gånger dagligen
Andra dosreduktionen	200 mg två gånger dagligen i 4 dagar följt av 3 dagars behandlingsuppehåll	En 200 mg tablett två gånger dagligen

Tabell 3 Rekommenderad dosjustering för TRUQAP vid hyperglykemi^a

CTCAE-grad ^b och fastglukosvärden (FG) ^c före dosen av TRUQAP	Rekommendationer ^d
Grad 1 > ULN (upper limit of normal, övre normalgräns)-8,9 mmol/l eller > ULN-160 mg/dl eller HbA1C > 7 %	Ingen dosjustering av TRUQAP krävs. Överväg att påbörja eller intensifiera behandling med orala antidiabetika ^e .
Grad 2 > 8,9-13,9 mmol/l eller > 160-250 mg/dl	Gör uppehåll i behandlingen med TRUQAP och påbörja eller intensifiera behandling med orala antidiabetika. Om förbättring till ≤ 8,9 mmol/l (eller ≤ 160 mg/dl) uppnås inom 28 dagar, återuppta TRUQAP på samma dosnivå och fortsätt med påbörjad eller intensifierad behandling med antidiabetika. Om förbättring till ≤ 8,9 mmol/l (eller ≤ 160 mg/dl) uppnås efter 28 dagar, återuppta TRUQAP på en ett steg lägre dosnivå och fortsätt med påbörjad eller intensifierad behandling med antidiabetika.
Grad 3 > 13,9-27,8 mmol/l eller > 250-500 mg/dl	Gör uppehåll i behandlingen med TRUQAP och konsultera en endokrinolog. Påbörja eller intensifiera behandling med orala antidiabetika. Överväg ytterligare antidiabetika såsom insulin ^f , enligt klinisk indikation. Överväg intravenös hydrering och ge lämplig klinisk behandling enligt lokala riktlinjer. Om FG minskar till ≤ 8,9 mmol/l (eller ≤ 160 mg/dl) inom 28 dagar, återuppta TRUQAP på en ett steg lägre dosnivå och fortsätt med påbörjad eller intensifierad behandling med antidiabetika. Om FG inte minskar till ≤ 8,9 mmol/l (eller ≤ 160 mg/dl) inom 28 dagar efter lämplig behandling, sätt ut behandlingen med TRUQAP permanent.
Grad 4 > 27,8 mmol/l eller > 500 mg/dl	Gör uppehåll i behandlingen med TRUQAP och konsultera en endokrinolog. Påbörja eller intensifiera lämplig behandling med antidiabetika. Överväg insulin ^f (dosering och behandlingstid enligt klinisk indikation), intravenös hydrering och ge lämplig klinisk behandling enligt lokala riktlinjer. Om FG minskar till ≤ 27,8 mmol/l (eller ≤ 500 mg/dl) inom 24 timmar, följ anvisningarna i tabellen för relevant grad. Om FG bekräftas vid > 27,8 mmol/l (eller > 500 mg/dl) efter 24 timmar, sätt ut behandlingen med TRUQAP permanent.

^a Se avsnitt 4.4 för hantering av misstänkt eller bekräftad diabetesketoacidosis.^b Gradering enligt NCI CTCAE version 4.03.^c Ökningar av HbA1C ska också beaktas.

^d Se avsnitt 4.4 för ytterligare rekommendationer om mätning av glukosvärden och andra metabola parametrar.

^e Konsultation med en endokrinolog ska övervägas vid val av antidiabetika. Risk för hypoglykemi vid administrering av antidiabetika under dagar utan dosering av TRUQAP ska beaktas. Patienter ska också överväga att konsultera en dietist för att göra livsstilsförändringar som kan minska hyperglykemi (se avsnitt 4.4). Metformin är för närvarande den orala antibiotikabehandling som rekommenderas för hantering av hyperglykemi hos patienter som deltar i studier med kapivasertib. Dosering och hantering kräver försiktighet hos patienter som samtidigt får metformin och kapivasertib. På grund av den potentiella interaktionen mellan metformin och kapivasertib (orsakad av hämning av njurtransportörer [t.ex. OCT2] som är involverade i utsöndringen av metformin) när kapivasertib och metformin tas samtidigt, rekommenderas veckovis kontroll av kreatinin efter påbörjad behandling med metformin i upp till 3 veckor och därefter dag 1 i varje cykel. Metformin ska endast ges de dagar kapivasertib också administreras (halveringstiden för kapivasertib är cirka 8 timmar) och uppehåll i behandlingen görs samtidigt med uppehåll i behandlingen med kapivasertib, såvida inte annat är kliniskt indicerat.

^f Det finns begränsad erfarenhet från patienter som får samtidig behandling med insulin och TRUQAP.

Diarré

Sekundärprofylax ska övervägas hos patienter med återkommande diarré (se avsnitt 4.4).

Tabell 4 Rekommenderad dosjustering för TRUQAP vid diarré

CTCAE-grad ^a	Rekommendationer
Grad 1	Ingen dosjustering av TRUQAP krävs. Påbörja lämplig behandling mot diarré, maximera understödande vård och övervaka enligt klinisk indikation.
Grad 2	Påbörja eller intensifiera lämplig behandling mot diarré, övervaka patienten och vid klinisk indikation, avbryt behandling med TRUQAP i upp till 28 dagar tills återhämtning till ≤ grad 1 och återuppta sedan behandling med TRUQAP med samma dos, eller på en ett steg lägre dosnivå enligt klinisk indikation. Om diarré av grad 2 är ihållande eller återkommande, fortsätt med lämplig medicinsk behandling och återuppta TRUQAP på följande lägre dosnivå, enligt klinisk indikation.
Grad 3	Avbryt TRUQAP. Påbörja eller intensifiera lämplig behandling mot diarré och övervaka enligt klinisk indikation. Om symtomen förbättras till ≤ grad 1 inom 28 dagar, återuppta TRUQAP på en ett steg lägre dosnivå. Om symtomen inte förbättras till ≤ grad 1 inom 28 dagar, sätt ut behandlingen med TRUQAP permanent.
Grad 4	Sätt ut TRUQAP permanent.

^aGradering enligt NCI CTCAE version 5.0.

Hudutslag och andra läkemedelsrelaterade hudreaktioner

Konsultation med en dermatolog ska övervägas vid alla grader av läkemedelsrelaterade hudreaktioner oberoende av svårighetsgrad. För patienter som har ihållande hudutslag och/eller som tidigare haft hudutslag av grad 3 ska sekundärprofylax övervägas genom fortsatt behandling med orala antihistaminer och/eller topikala steroider (se avsnitt 4.4).

Tabell 5 Rekommenderad dosjustering för TRUQAP vid hudutslag och andra läkemedelsrelaterade hudreaktioner

CTCAE-grad ^a	Rekommendationer
Grad 1	Ingen dosjustering för TRUQAP krävs. Påbörja behandling med mjukgörande kräm och överväg att lägga till behandling med orala icke-sederande antihistaminer enligt klinisk indikation för behandling av symtomen.
Grad 2	Påbörja eller intensifiera behandling med topikala steroider och överväg orala icke-sederande antihistaminer. Om ingen förbättring sker under behandlingen, avbryt TRUQAP. Återuppta behandlingen på samma dosnivå när hudutslagen är kliniskt tolerabla.
Grad 3	Avbryt TRUQAP. Påbörja lämplig dermatologisk behandling med topikal steroid av måttlig/högre styrka, orala icke-sederande antihistaminer och/eller systemiska steroider. Om symtomen förbättras inom 28 dagar till $\leq$ grad 1, återuppta TRUQAP på en ett steg lägre dosnivå. Om symtomen inte förbättras till $\leq$ grad 1 inom 28 dagar, sätt ut behandlingen med TRUQAP. Överväg permanent utsättning av TRUQAP hos patienter med återkommande intolerabla hudutslag $\geq$ grad 3.
Grad 4	Sätt ut TRUQAP permanent.

^a Gradering enligt CTCAE version 5.0.

Andra toxiciteter

Tabell 6 Rekommenderad dosjustering och behandling vid andra toxiciteter (förutom hyperglykemi, diarré, hudutslag och andra läkemedelsrelaterade hudreaktioner)

CTCAE-grad ^a	Rekommendationer
Grad 1	Ingen dosjustering av TRUQAP krävs, påbörja lämplig medicinsk behandling och övervaka enligt klinisk indikation.
Grad 2	Avbryt TRUQAP tills symtomen förbättras till $\leq$ grad 1.
Grad 3	Avbryt TRUQAP tills symtomen förbättras till $\leq$ grad 1. Om symtomen förbättras, återuppta TRUQAP på samma dosnivå eller på en ett steg lägre dosnivå enligt vad som är kliniskt lämpligt.
Grad 4	Sätt ut TRUQAP permanent.

^a Gradering enligt CTCAE version 5.0.

Samtidig administrering med starka och måttliga CYP3A4-hämmare

Samtidig administrering av TRUQAP och starka CYP3A4-hämmare ska undvikas. Om samtidig administrering inte kan undvikas, ska dosen av TRUQAP minskas till 320 mg två gånger dagligen (motsvarande en total daglig dos på 640 mg).

Dosen av TRUQAP ska minskas till 320 mg två gånger dagligen (motsvarande en total daglig dos på 640 mg) vid samtidig administrering av måttliga CYP3A4-hämmare.

Efter utsättning av en stark eller måttlig CYP3A4-hämmare, ska den dos av TRUQAP (efter 3 till 5 halveringstider för hämmaren) som användes före påbörjad behandling med den starka eller måttliga CYP3A4-hämmaren återupptas.

Se avsnitt 4.5 för ytterligare information.

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter (se avsnitt 5.2). Det finns begränsade data för patienter ≥ 75 år.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion. TRUQAP rekommenderas inte till patienter med gravt nedsatt njurfunktion, eftersom säkerhet och farmakokinetik inte har studerats hos dessa patienter (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt nedsatt leverfunktion. Begränsade data finns tillgängliga för patienter med måttligt nedsatt leverfunktion; TRUQAP ska endast ges till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion om nyttan överväger risken och dessa patienter bör övervakas noga avseende tecken på toxicitet. TRUQAP rekommenderas inte till patienter med gravt nedsatt leverfunktion, eftersom säkerhet och farmakokinetik inte har studerats hos dessa patienter (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för TRUQAP för barn i åldern 0 till 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

TRUQAP är avsett för oral användning. Tabletterna kan tas med eller utan mat (se avsnitt 5.2). De ska sväljas hela med vatten och ska inte tuggas, krossas, lösas upp eller delas. Tabletten ska inte intas om den är bruten, sprucken eller på annat sätt inte är hel, eftersom detta inte har studerats i kliniska studier.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något av de hjälpämnen som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Hyperglykemi

Säkerheten och effekten för TRUQAP hos patienter med befintlig typ 1-diabetes eller typ 2-diabetes som kräver insulin och/eller hos patienter med $\text{HbA}_{1\text{C}} > 8,0\%$ ($63,9\text{ mmol/mol}$) har inte studerats, eftersom dessa patienter exkluderades från den kliniska fas III-studien. Denna studie inkluderade 21 ($5,9\%$) patienter i armen med TRUQAP plus fulvestrant med $\text{HbA}_{1\text{C}} \geq 6,5\%$. Hyperglykemi rapporterades oftare hos patienter med $\text{HbA}_{1\text{C}} \geq 6,5\%$ ($28,6\%$ av patienterna) på baslinjen än hos patienter med $\text{HbA}_{1\text{C}} < 6,5\%$ ($15,4\%$) på baslinjen. Svår hyperglykemi, associerad med diabetesketoacidosis och med dödlig utgång, förekom hos patienter som behandlats med TRUQAP (se avsnitt 4.8). Diabetesketoacidosis kan förekomma när som helst under behandling med TRUQAP. I vissa fall utvecklades diabetesketoacidosis på mindre än 10 dagar. Patienter med anamnes av diabetes mellitus kan behöva intensifierad diabetesbehandling och ska övervakas noggrant. Konsultation med

en endokrinolog eller hälso- och sjukvårdspersonal med erfarenhet av behandling av hyperglykemi rekommenderas för patienter med diabetes.

Innan behandling med TRUQAP påbörjas ska patienterna informeras om risken att TRUQAP kan orsaka hyperglykemi (se avsnitt 4.8) och uppmanas att omedelbart kontakta hälso- och sjukvårdspersonal vid symtom på hyperglykemi (t.ex. kraftig törst, urinerar oftare än vanligt eller större urinmängd än vanligt, eller ökad aptit med viktninskning). Vid ytterligare samtidiga sjukdomar och behandlingar (t.ex. dehydrering, undernäring, samtidig kemoterapi/steroidbehandling, sepsis) kan risken för utveckling av hyperglykemi till diabetesketoacidosis vara högre. Diabetesketoacidosis ska betraktas som en av differentialdiagnoserna vid ytterligare icke-specifika symtom, som illamående, kräkningar, buksmärta, andningssvårigheter, andedräkt med fruktig doft, förvirring, ovanlig trötthet eller sömnhet. Hos patienter med misstänkt diabetesketoacidosis ska behandlingen med TRUQAP omedelbart avbrytas. Om diabetesketoacidosis bekräftas ska TRUQAP sättas ut permanent.

Fastebloodglukosnivåer (FG) och HbA1C måste mätas hos patienterna innan behandling med TRUQAP påbörjas och med de mellanrum som anges i tabell 7. Baserat på svårighetsgraden av hyperglykemi kan doseringen av TRUQAP avbrytas, minskas eller sättas ut permanent (se avsnitt 4.2, tabell 3).

Mer frekvent blodglukosmätning rekommenderas hos patienter som utvecklar hyperglykemi under behandlingen, hos patienter med riskfaktorer för diabetesketoacidosis (inklusive bl.a. diabetes mellitus, prediabetes, regelbunden behandling med orala steroider) vid baslinjen och hos patienter som utvecklar riskfaktorer för diabetesketoacidosis under behandlingen (t.ex. infektion, sepsis, förhöjt HbA1c) (se tabell 7). Utöver FG-mätning rekommenderas övervakning av ketoner (helst i blod) och andra metabola parametrar (såsom indicerat) när patienten får hyperglykemi.

Utöver den rekommenderade hanteringen av hyperglykemi enligt tabell 3 i avsnitt 4.2 rekommenderas rådgivning om livsstilsförändringar för patienter med riskfaktorer vid baslinjen och för patienter som utvecklar hyperglykemi under behandling med TRUQAP.

Tabell 7 Schema för övervakning av fasteglukos och HbA1c-nivåer hos patienter som behandlas med TRUQAP

	Rekommenderat schema för övervakning av fasteglukos och HbA1c-nivåer hos alla patienter som behandlas med TRUQAP	Rekommenderat schema för övervakning av fasteglukos och HbA1c-nivåer hos diabetespatienter som behandlas med TRUQAP¹
Vid screening, före påbörjad behandling med TRUQAP	Test för fastebloodglukos (FG), HbA1c och optimering av patientens blodglukosnivå (se tabell 3).	
Efter påbörjad behandling med TRUQAP	Kontroll av fasteglukos vid vecka 1, 2, 4, 6 och 8 efter påbörjad behandling och därefter varje månad. Det rekommenderas att FG testas före dosen dag 3 eller 4 i doseringsveckan. HbA1c ska kontrolleras var 3:e månad.	
	Regelbunden kontroll/självkontroll av fasteglukos, oftare under de första 4 veckorna och särskilt under de första 2 behandlingsveckorna, enligt anvisningar från hälso- och sjukvårdspersonal*.	Daglig kontroll/självkontroll av fasteglukos under de första 2 behandlingsveckorna. Kontroll av fasteglukos ska fortsättas så ofta som behövs för att hantera hyperglykemi enligt anvisningar från hälso- och sjukvårdspersonal*.

		Ytterligare HbA1c-test rekommenderas vid vecka 4 hos patienter med diabetes, prediabetes eller hyperglykemi vid baslinjen.
Om hyperglykemi utvecklas efter påbörjad behandling med TRUQAP	Kontroll av fasteglukos enligt klinisk indikation (minst två gånger i veckan, dvs. dagar med eller utan dosering av kapivasertib) tills FG minskar till baslinjenivå². Konsultation med hälso- och sjukvårdspersonal med expertis inom behandling av hyperglykemi ska övervägas. Baserat på svårighetsgraden av hyperglykemi kan doseringen av TRUQAP avbrytas, minskas eller sättas ut permanent (se avsnitt 4.2, tabell 3). Under behandling med antidiabetika ska FG kontrolleras minst en gång i veckan i 2 månader, och därefter en gång varannan vecka eller enligt klinisk indikation².	
* All glukosövervakning ska utföras baserat på läkarens bedömning enligt klinisk indikation. ¹ FG måste mätas oftare hos patienter med anamnes på diabetes mellitus, hos patienter utan anamnes på diabetes mellitus och med FG-värde på > ULN 8,9 mmol/l (> ULN 160 mg/dl) under behandling, hos patienter som får samtidig behandling med kortikosteroider eller hos patienter med interkurrenta infektioner eller andra tillstånd som kan kräva intensifierad kontroll av glukosvärden för att förhindra försämring av nedsatt glukosomsättning och eventuella komplikationer, dvs. diabetesketoacidosis. ² Det rekommenderas att FG testas före dosen dag 3 eller 4 i doseringsveckan.		

Diarré

Diarré har rapporterats hos en majoritet av de patienter som behandlats med TRUQAP (se avsnitt 4.8). Kliniska konsekvenser av diarré kan inkludera dehydrering, hypokalemi och akut njurskada, vilka alla, tillsammans med arytmier (med hypokalemi som riskfaktor) har rapporterats under behandling med TRUQAP. Baserat på svårighetsgraden av diarré kan behandlingen med TRUQAP avbrytas, minskas eller sättas ut permanent (se avsnitt 4.2, tabell 4). Patienter ska rådas att påbörja behandling mot diarré vid första tecken på diarré och öka det orala intaget av vätska om diarrésymtom förekommer när de tar TRUQAP. Underhåll av normovolemi och elektrolytbalans krävs hos patienter med diarré för att undvika komplikationer relaterade till hypovolemi och låga elektrolytnivåer.

Hudutslag och andra läkemedelsrelaterade hudreaktioner

Läkemedelsrelaterade hudreaktioner, inklusive erythema multiforme och generaliserad exfoliativ dermatit, har rapporterats hos patienter som fick TRUQAP (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas med avseende på tecken och symtom på hudutslag eller dermatit och baserat på svårighetsgraden av de läkemedelsrelaterade hudreaktionerna kan behandlingen avbrytas, minskas eller sättas ut permanent (avsnitt 4.2, tabell 5). Tidig konsultation med en dermatolog rekommenderas för att säkerställa större diagnostisk noggrannhet och lämplig behandling.

Patienter som exkluderats från studien

Effekt och säkerhet för detta läkemedel har inte studerats hos patienter med symtomatisk visceral sjukdom. Patienter med anamnes av kliniskt signifikant hjärtsjukdom inklusive QTcF > 470 msek, någon faktor som ökade risken för QTc-förlängning, arytmiska händelser eller nedsatt hjärtfunktion, eller patienter med befintlig typ 1-diabetes och typ 2-diabetes som kräver insulin, samt patienter med HbA1C > 8,0 % (63,9 mmol/mol) exkluderades från CAPitello-291. Detta ska beaktas om TRUQAP förskrivs till dessa patienter.

Andra läkemedel

Samtidig administrering av starka eller måttliga CYP3A4-hämmare och TRUQAP kan leda till ökad exponering för kapivasertib och följaktligen en högre risk för toxicitet. Se avsnitt 4.2 avseende dosjustering av TRUQAP vid samtidig administrering av CYP3A4-hämmare.

På samma sätt kan samtidig administrering av starka och måttliga CYP3A4-inducerare leda till minskad exponering för kapivasertib. Samtidig administrering av starka och måttliga CYP3A4-inducerare och TRUQAP ska undvikas.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kapivasertib metaboliseras huvudsakligen via CYP3A4- och UGT2B7-enzym. Kapivasertib är en svag, tidsberoende hämmare av CYP3A *in vivo*.

Läkemedel som kan öka plasmakoncentrationen av kapivasertib

Starka CYP3A4-hämmare

Samtidig administrering av TRUQAP och starka CYP3A4-hämmare ökar koncentrationen av kapivasertib, vilket kan öka risken för toxicitet. Samtidig administrering av starka CYP3A4-hämmare ska undvikas (t.ex. boceprevir, ceritinib, klaritromycin, kobicistat, conivaptan, ensitrelvir, idelalisib, indinavir, itraconazol, josamycin, ketokonazol, lonafarnib, mibefradil, mifepriston, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, ribociklib, ritonavir, sakvinavir, telaprevir, telitromycin, troleandomycin, tukatinib, vorikonazol, grapefrukt eller grapefruktjuice). Om samtidig administrering inte kan undvikas, ska dosen av TRUQAP minskas (se avsnitt 4.2). Samtidig administrering av flera 200 mg doser av den starka CYP3A4-hämmaren itraconazol ökade den totala exponeringen för kapivasertib (AUC_{inf}) och den maximala koncentrationen (C_{max}) med 95 % respektive 70 % jämfört med kapivasertib ensamt.

Måttliga CYP3A4-hämmare

Samtidig administrering av TRUQAP och måttliga CYP3A4-hämmare ökar koncentrationen av kapivasertib, vilket kan öka risken för toxicitet av TRUQAP. Dosen av TRUQAP ska minskas vid samtidig administrering av måttlig CYP3A4-hämmare (t.ex. aprepitant, ciprofloxacin, ciklosporin, diltiazem, erytromycin, flukonazol, fluvoxamin, tofisopam, verapamil) (se avsnitt 4.2).

Läkemedel som kan sänka plasmakoncentrationen av kapivasertib

Starka CYP3A4-inducerare

Samtidig administrering av TRUQAP och starka CYP3A4-inducerare (t.ex. karbamazepin, fenytoin, rifampicin, johannesört) ska undvikas. Samtidig administrering av kapivasertib och den starka CYP3A4-induceraren enzalutamid minskade AUC för kapivasertib med cirka 40–50 %.

Måttliga CYP3A4-inducerare

Samtidig administrering av kapivasertib och en måttlig CYP3A4-inducerare kan sänka koncentrationen av kapivasertib. Detta kan minska effekten av TRUQAP. Samtidig administrering av måttliga CYP3A4-inducerare ska undvikas (t.ex. bosentan, cenobamat, dabrafenib, elagolix, etravirin, lersivirin, lesinurad, lopinavir, lorlatinib, metamizol, mitapivat, modafinil, nafcillin, pexidartinib, fenobarbital, rifabutin, semagacestat, sotorasib, talviralin, telotristatetyl, tioridazin).

Läkemedel vars plasmakoncentration kan förändras av kapivasertib

CYP3A-substrat

Koncentrationen av läkemedel som huvudsakligen elimineras via CYP3A-metabolism kan öka vid samtidig administrering av TRUQAP, vilket kan leda till ökad toxicitet, beroende på läkemedlens terapeutiska fönster. Kapivasertib ökade AUC för midazolam med 15 % till 77 % och är därför en svag CYP3A-hämmare (se avsnitt 5.2). Dosjustering kan krävas för läkemedel som huvudsakligen elimineras via CYP3A-metabolism och har ett smalt terapeutiskt fönster (t.ex. karbamazepin, ciklosporin, fentanyl, pimozid, simvastatin, takrolimus). Se produktresuméerna för de andra läkemedlen för rekommendationer om samtidig administrering av svaga CYP3A4-hämmare.

CYP2D6-substrat med smalt terapeutiskt index

In vitro-utvärderingar tyder på att kapivasertib kan hämma aktiviteten av CYP2D6-enzym. Kapivasertib ska användas med försiktighet i kombination med känsliga substrat för CYP2D6-enzym med ett smalt terapeutiskt index, eftersom kapivasertib kan öka den systemiska exponeringen för dessa substrat.

CYP2B6-substrat med smalt terapeutiskt index

In vitro-utvärderingar tyder på att kapivasertib kan inducera aktiviteten av CYP2B6-enzym. Kapivasertib ska användas med försiktighet i kombination med känsliga substrat för CYP2B6-enzym med ett smalt terapeutiskt index (t.ex. bupropion), eftersom kapivasertib kan minska den systemiska exponeringen för dessa substrat.

UGT1A1-substrat med smalt terapeutiskt index

In vitro-utvärderingar tyder på att kapivasertib kan hämma aktiviteten av UGT1A1-enzym. Kapivasertib ska användas med försiktighet i kombination med känsliga substrat för UGT1A1-enzym med ett smalt terapeutiskt index (t.ex. irinotekan), eftersom kapivasertib kan öka den systemiska exponeringen för dessa substrat.

Interaktioner med levertransportörer (BCRP, OATP1B1, OATP1B3)

Exponeringen för läkemedel som är känsliga för hämning av BCRP, OATP1B1 och/eller OATP1B3, om de metaboliseras av CYP3A4, kan öka vid samtidig administrering av TRUQAP. Detta kan leda till ökad toxicitet. Beroende på deras terapeutiska fönster kan dosjustering krävas för läkemedel som är känsliga för hämning av BCRP, OATP1B1 och/eller OATP1B3 om de metaboliseras av CYP3A4 (t.ex. simvastatin). Se produktresuméerna för de andra läkemedlen för rekommendationer om samtidig administrering av CYP3A4-, BCRP-, OATP1B1- och OATP1B3-hämmare.

Interaktioner med njurtransportörer (MATE1, MATE2K, OCT2)

Exponeringen för läkemedel som är känsliga för hämning av MATE1, MATE2K och/eller OCT2 kan öka vid samtidig administrering med TRUQAP. Detta kan leda till ökad toxicitet. Beroende på deras terapeutiska fönster kan dosjustering behövas för läkemedel som är känsliga för hämning av MATE1, MATE2K, OCT2 (t.ex. dofetilid, prokainamid). Se produktresuméerna för de andra läkemedlen för rekommendationer om samtidig administrering med MATE1-, MATE2K- och/eller OCT2-hämmare. Övergående serumkreatininökningar kan observeras under behandling med TRUQAP på grund av att kapivasertib hämmar OCT2, MATE1 och MATE2K.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/Preventivmedel för män och kvinnor

Fertila kvinnor ska rådas att undvika att bli gravida under behandling med TRUQAP. Ett graviditetstest ska utföras på fertila kvinnor innan behandlingen påbörjas och testet ska bekräftas vara negativt. Omtestning ska övervägas under hela behandlingen.

Patienter ska rådas att använda en effektiv preventivmetod under användning av TRUQAP och under följande tidsperioder efter avslutad behandling med TRUQAP: minst 4 veckor för kvinnor och 16 veckor för män.

Graviditet

Det finns inga data från användning av TRUQAP hos gravida kvinnor. Data från djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). TRUQAP rekommenderas därför inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

Det är okänt om kapivasertib eller metaboliter från kapivasertib utsöndras i bröstmjolk. Exponering för kapivasertib har bekräftats hos diande råttungar, vilket kan indikera att kapivasertib utsöndras i mjölk. En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas (se avsnitt 5.3). Amning ska avbrytas under behandling med TRUQAP.

Fertilitet

Det finns inga kliniska data om fertilitet. I djurstudier observerades ingen negativ effekt på reproduktionsorganen hos honor, men effekten på fertiliteten hos honråttor har inte studerats. Kapivasertib har visats orsaka testikeltotoxicitet och kan försämra fertiliteten hos fertila hanar (se avsnitt 5.3).

Se även avsnitt 4.6 i förskrivningsinformationen för fulvestrant.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

TRUQAP har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, eftersom trötthet, yrsel och synkopé har rapporterats under behandling med kapivasertib (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Sammanfattningen av säkerhetsprofilen för TRUQAP baseras på data från 355 patienter som fick TRUQAP plus fulvestrant i fas III-studien (CAPItello-291). Mediantiden för exponering för kapivasertib i CAPItello-291 var 5,42 månader och 27 % av patienterna exponerades i ≥ 12 månader.

De vanligaste biverkningarna var diarré (72,4 %), hudutslag (40,3 %), illamående (34,6 %), trötthet (32,1 %), kräkningar (20,6 %), stomatit (17,2 %), hyperglykemi (16,9 %), huvudvärk (16,9 %) och minskad aptit (16,6 %).

De vanligaste biverkningarna av grad 3 eller 4 var hudutslag (12,4 %), diarré (9,3 %), hyperglykemi (2,3 %), hypokalemi (2,3 %) anemi (2,0 %) och stomatit (2,0 %).

Allvarliga biverkningar sågs hos 6,8 % av patienterna som fick TRUQAP plus fulvestrant. De vanligaste allvarliga biverkningarna som rapporterades hos patienter som fick TRUQAP plus fulvestrant inkluderade hudutslag (2,3 %), diarré (1,7 %) och kräkningar (1,1 %).

Dosreduktioner på grund av biverkningar rapporterades hos 17,7 % av patienterna. De vanligaste biverkningarna som ledde till dosreduktion av TRUQAP var diarré (7,9 %) och hudutslag (4,5 %).

Behandlingen sattes ut på grund av biverkningar hos 9,6 % av patienterna. De vanligaste biverkningarna som ledde till utsättning av behandlingen var hudutslag (4,5 %), diarré (2 %) och kräkningar (2 %).

Tabell över biverkningar

Tabell 8 visar biverkningar som baseras på poolade data från patienter som behandlats med den rekommenderade dosen av TRUQAP plus fulvestrant i kliniska studier.

Biverkningarna är angivna enligt MedDRA-systemets organklasser. Inom varje organklass rangordnas biverkningarna enligt minskande frekvens och sedan enligt minskande allvarlighetsgrad.

Biverkningsfrekvenserna är definierade som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 8 Biverkningar som observerats hos patienter som behandlats med TRUQAP

MedDRA organsystemklass	MedDRA-term	Vilken grad som helst (%)
Infektioner och infestationer	Urinvägsinfektion ¹	Mycket vanliga
Blodet och lymfsystemet	Anemi	Mycket vanliga
Immunsystemet	Överkänslighet ²	Vanliga
Metabolism och nutrition	Hyperglykemi ²	Mycket vanliga
	Minskad aptit	Mycket vanliga
	Hypokalemi	Vanliga
	Diabetesketoacidosis ³	Mindre vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Mycket vanliga
	Dysgeusi	Vanliga
	Yrsel	Vanliga
	Synkope	Vanliga
Njurar och urinvägar	Akut njurskada	Vanliga
Magtarmkanalen	Muntorrhet	Vanliga
	Buksmärta	Vanliga
	Diarré ²	Mycket vanliga
	Illamående	Mycket vanliga
	Kräkningar	Mycket vanliga
	Stomatit ⁴	Mycket vanliga
	Dyspepsi	Vanliga
Hud och subkutan vävnad	Hudutslag ⁵	Mycket vanliga

MedDRA organsystemklass	MedDRA-term	Vilken grad som helst (%)
	Pruritus	Mycket vanliga
	Torr hud	Vanliga
	Erythema multiforme	Vanliga
	Läkemedelsutslag	Mindre vanliga
	Dermatit	Mindre vanliga
	Generaliserad exfoliativ dermatit	Mindre vanliga
	Toxiska hudutslag	Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet ⁶	Mycket vanliga
	Slemhinneinflammation	Vanliga
	Pyrexia	Vanliga
Undersökningar	Förhöjt blodkreatinin	Vanliga
	Förhöjt glykosylerat hemoglobin	Vanliga

¹ Urinvägsinfektion inkluderar urinvägsinfektion och cystit.

² Inkluderar andra relaterade termer.

³ Diabetesketoacidosis inkluderar ketoacidosis.

⁴ Stomatit inkluderar stomatit, aftösa sår och sår i munnen.

⁵ Hudutslag inkluderar erytem, hudutslag, erytematöst hudutslag, makulärt hudutslag, makulopapulärt hudutslag, papulärt hudutslag och pruritiskt hudutslag.

⁶ Trötthet inkluderar trötthet och asteni.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hyperglykemi

Hyperglykemi av alla grader förekom hos 60 (16,9 %) patienter och grad 3 eller 4 förekom hos 8 (2,3 %) patienter som fick TRUQAP. Mediantiden till första förekomst av hyperglykemi var 15 dagar (intervall: 1–367). I studien krävdes dosreduktion hos 2 (0,60 %) patienter och 1 (0,30 %) patient avslutade behandlingen på grund av hyperglykemi. Av de 60 patienterna med hyperglykemi behandlades 28 (46,7 %) patienter med antihyperglykemiska läkemedel (inklusive insulin för 16,7 %). Se avsnitt 4.4.

Diarré

Diarré förekom hos 257 (72,4 %) patienter som fick TRUQAP. Diarré av grad 3 och/eller 4 förekom hos 33 (9,3 %) patienter. Mediantiden till första förekomst var 8 dagar (intervall: 1–519). I studien krävdes dosreduktion hos 28 (7,9 %) patienter och 7 (2,0 %) patienter avslutade behandlingen med TRUQAP på grund av diarré. Hos de 257 patienterna med diarré krävdes läkemedel mot diarré för 59 % (151/257) av patienterna för att hantera diarrésymtom.

Hudutslag

Hudutslag (inkluderar erytem, hudutslag, erytematöst hudutslag, makulärt hudutslag, makulopapulärt hudutslag, papulärt hudutslag och pruritiskt hudutslag) rapporterades hos 143 (40,3 %) patienter. Mediantiden till första förekomst av hudutslag var 12 dagar (intervall: 1–226). Hudutslag av grad 3 och/eller 4 förekom hos 44 (12,4 %) patienter som fick kapivasertib. Erythema multiforme förekom hos 6 (1,7 %) patienter och den högsta graden (grad 3) förekom hos 3 (0,8 %) av patienterna. Generaliserad exfoliativ dermatit förekom hos 2 (0,6 %) patienter, dessa fall var av svårighetsgrad 3. Dosreduktion krävdes hos 16 (4,5 %) patienter och 16 (4,5 %) patienter avslutade behandlingen med TRUQAP på grund av hudutslag.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Det finns för närvarande ingen specifik behandling vid överdosering med TRUQAP. Högre dos än den rekommenderade dosen av kapivasertib kan öka risken för biverkningar av kapivasertib, inklusive diarré. Läkare ska följa allmänna understödjande åtgärder och patienter ska behandlas symtomatiskt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, övriga antineoplastiska medel, ATC-kod: L01EX27.

Verkningsmekanism

Kapivasertib är en stark, selektiv hämmare av kinasaktiviteten hos alla 3 isoformer av serin-treoninkinaset AKT (AKT1, AKT2 och AKT3). AKT har en viktig roll i signalkaskaden för fosfatidylinositol 3-kinas (PI3K) som reglerar flera cellulära processer inklusive cellulär överlevnad, proliferation, cellcykel, metabolism, gentranskription och cellmigration. AKT-aktivering i tumörer är ett resultat av uppströms aktivering från andra signalvägar, mutationer i *AKT1*, förlust av PTEN (fosfatas- och tensinhomolog, Phosphatase and Tensin Homolog)-funktion och mutationer i den katalytiska subenheten av PI3K (*PIK3CA*).

Kapivasertib minskar tillväxten av cellinjer som härrör från solida tumörer och hematologiska sjukdomar. Detta inkluderar bröstcancercellinjer med och utan *PIK3CA*- eller *AKT1*-mutationer, eller *PTEN*-förändringar.

Behandling med kapivasertib och fulvestrant visade antitumöreffekt i en rad olika PDX-modeller av ER-positiv human bröstcancer som representerade olika undergrupper av bröstcancer. Detta inkluderade modeller med och utan detekterbara mutationer eller förändringar i *PIK3CA*, *PTEN* eller *AKT1*.

Hjärtelektrofysiologi

Baserat på en exponeringsresponsanalys av data från 180 patienter med avancerade solida maligniteter som fick TRUQAP i doser från 80 till 800 mg, var den förväntade QTcF-förlängningen 3,87 ms vid genomsnittlig steady state C_{max} efter 400 mg två gånger dagligen.

Klinisk effekt

CAPItello-291 var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie med 708 patienter, utformad för att studera effekten och säkerheten för TRUQAP i kombination med fulvestrant hos vuxna kvinnor (pre- eller postmenopausala) och vuxna män med lokalt avancerad (inoperabel) eller metastaserad ER-positiv och HER2-negativ (definierad som IHC 0 eller 1+, eller IHC 2+/ISH-) bröstcancer, av vilka 289 patienter hade tumörer med en eller flera *PIK3CA/AKT1/PTEN*-förändringar efter återfall eller progression under eller efter behandling med aromatashämmare.

Patienter exkluderades om de hade fått fler än två linjer av endokrin behandling för lokalt avancerad (inoperabel) eller metastaserad sjukdom, mer än en linje av kemoterapi för lokalt avancerad (inoperabel) eller metastaserad sjukdom, tidigare behandling med AKT-, PI3K- eller mTOR-hämmare, fulvestrant och/eller andra selektiva östrogenreceptornedbrytande medel (SERD), kliniskt signifikanta avvikelser i glukosmetabolismen (definierat som patienter med diabetes mellitus typ 1 eller typ 2 som kräver insulinbehandling, och/eller HbA1c > 8,0 % (63,9 mmol/mol)), anamnes av kliniskt signifikant hjärtsjukdom, och symtomatisk visceral sjukdom eller om de hade någon sjukdomsörda som gjorde dem olämpliga för endokrin behandling.

Patienter randomiserades i förhållandet 1:1 till att få antingen 400 mg TRUQAP (N = 355) eller placebo (N = 353) två gånger dagligen i 4 dagar följt av 3 dagars behandlingsuppehåll varje vecka under behandlingscykeln på 28 dagar. Fulvestrant 500 mg administrerades dagarna 1 och 15 under cykel 1 och sedan dag 1 av en cykel på 28 dagar. Pre- eller perimenopausala kvinnor behandlades med en LHRH-agonist. Randomiseringen stratifierades enligt förekomst av levermetastaser, tidigare behandling med CDK4/6-hämmare och geografisk region. Behandlingen administrerades fram till sjukdomsprogression, död, återkallande av samtycke eller oacceptabel toxicitet. Ett tumörprov togs före randomiseringen för att bestämma *PIK3CA/AKT1/PTEN*-förändringsstatus retrospektivt genom central testning.

Demografi- och baslinjeegenskaper var välbalanserade mellan armarna. De 708 patienterna hade en medianålder på 58 år (intervall: 26 till 90 och 30,7 % var över 65 år); 99 % var kvinnor, 57,5 % var vita, 26,7 % var asiatiska, 1,1 % var svarta; 65,7 % hade ECOG-prestationsstatus 0 (ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group), 34,2 % hade ECOG-prestationsstatus 1, 21,8 % var pre- eller perimenopausala. Alla patienter hade tidigare fått endokrinbaserad behandling (100 % hade fått aromatashämmare och 44,1 % hade fått tamoxifen). Tidigare behandling med CDK4/6-hämmare rapporterades för 70,1 % av patienterna. 18,2 % av patienterna rapporterades ha fått kemoterapi för lokalt avancerad (inoperabel) eller metastaserad sjukdom. Patientdemografin för patienterna i undergruppen med *PIK3CA/AKT1/PTEN*-förändringar var representativ för den totala studiepopulationen.

De två primära effektmåten var prövarbedömd progressionsfri överlevnad (progression free survival, PFS) i den totala populationen och PFS i undergruppen med *PIK3CA/AKT1/PTEN*-förändringar enligt RECIST v1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours).

Vid brytpunkten den 15 augusti 2022 visade studien en statistiskt signifikant förbättring av PFS för patienter som fick TRUQAP plus fulvestrant jämfört med patienter som fick placebo plus fulvestrant, både i den totala populationen och i undergruppen med *PIK3CA/AKT1/PTEN*-förändringar (se tabell 9). En explorativ analys av PFS hos de 313 patienter (44 %) vars tumörer inte hade några *PIK3CA/AKT1/PTEN*-förändringar visade en riskkvot på 0,79 (95 % KI: 0,61, 1,02), vilket tyder på att skillnaden i den totala populationen främst tillskrevs effekten i populationen av patienter vars tumörer har *PIK3CA/AKT1/PTEN*-förändring. PFS-resultaten enligt prövarens bedömning stöddes av överensstämmande resultat från en blindad oberoende central granskning (Blinded Independent Central Review, BICR). Den prövarbedömda objektiva svarsfrekvensen (objective response rate, ORR) hos patienter som fick TRUQAP plus fulvestrant och placebo plus fulvestrant var 22,9 % respektive 12,2 % i den totala populationen och 28,8 % respektive 9,7 % i undergruppen med förändringar.

En förspecifierad preliminär analys av total överlevnad (OS) (brytpunkt den 15 april 2024, 59 % av patienterna hade dött) visade en riskkvot på 0,88 (95 % KI: 0,65, 1,19) i undergruppen med *PIK3CA/AKT1/PTEN*-förändringar.

Effektresultaten presenteras i tabell 9 samt figur 1.

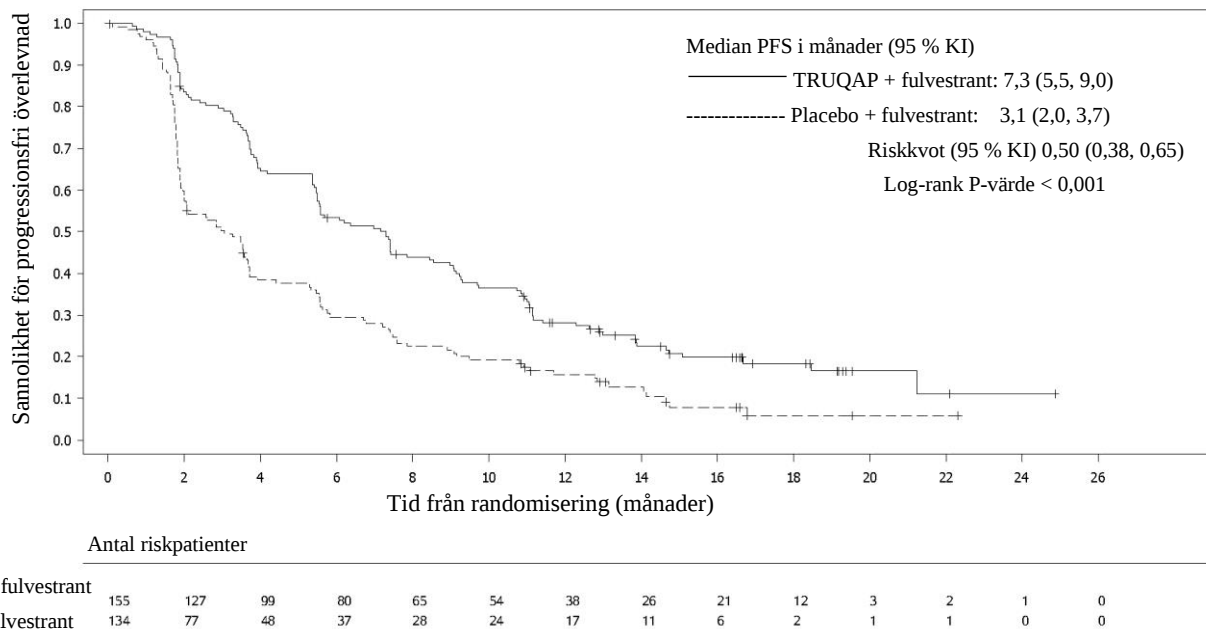
Tabell 9 Prövarbedömd PFS i undergruppen med *PIK3CA/AKT1/PTEN*-förändringar

	Undergrupp med <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> -förändringar N = 289	
	TRUQAP plus fulvestrant N = 155	Placebo plus fulvestrant N = 134
Antal PFS-händelser – n (%)	121 (78,1)	115 (85,8)
Median PFS i månader (95 % KI)	7,3 (5,5, 9,0)	3,1 (2,0, 3,7)
Riskkvot (95 % KI) ^a	0,50 (0,38, 0,65)	
p-värde ^b	< 0,001	

^a Stratifierad Cox proportional hazard model. Riskkvot < 1 gynnar kapivasertib + fulvestrant. För den totala populationen stratifierade log-rank-test och Cox-modell enligt förekomst av levermetastaser (ja vs nej), tidigare användning av CDK4/6-hämmare (ja vs nej) och geografisk region (region 1: Förenta staterna, Kanada, Västeuropa, Australien och Israel, region 2: Latinamerika, Östeuropa och Ryssland vs region 3: Asien). För populationen med förändringar stratifierade log-rank-test och Cox-modell enligt förekomst av levermetastaser (ja vs nej) och tidigare användning av CDK4/6-hämmare (ja vs nej).

^b Stratifierat log-rank-test.

Figur 1 – Kaplan-Meier-kurva för progressionsfri överlevnad – CAPItello-291 (prövarbedömd, undergrupp med *PIK3CA/AKT1/PTEN*-förändringar)



Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för TRUQAP för alla grupper av den pediatrika populationen för bröstcancer (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för kapivasertib har karakteriserats hos friska försökspersoner och patienter med solida tumörer. Den systemiska exponeringen (AUC och $C_{\max}$) ökade proportionellt inom dosintervallet 80 till 800 mg efter administrering av en engångsdos till patienter. Efter upprepad administrering av 80 till 600 mg två gånger dagligen ökade AUC något mer än dosproportionellt. Efter intermittent dosering av kapivasertib 400 mg två gånger dagligen i 4 dagar och 3 dagar utan dosering, förväntas steady state-koncentrationerna för kapivasertib med AUC 8 069 h ng/ml (37 %) och $C_{\max}$ 1 371 ng/ml (30 %) uppnås den 3:e och 4:e doseringsdagen av varje vecka, med början från vecka 2. Under dagarna utan dosering är plasmakoncentrationerna låga (cirka 0,5 % till 15 % av steady state $C_{\max}$).

Absorption

Kapivasertib absorberas snabbt med en maximal koncentration ($C_{\max}$) hos patienter observerad efter cirka 1–2 timmar. Den genomsnittliga absoluta biotillgängligheten är 29 %.

Effekten av mat

När kapivasertib administrerades efter en fettrik, kaloririk måltid (cirka 1 000 kcal) var AUC 1,32 och $C_{\max}$ 1,23 gånger större jämfört med när det gavs efter en natts fasta. När kapivasertib administrerades efter en fettsnål, kalorifattig måltid (cirka 400 kcal) var exponeringen liknande den efter administrering efter fastande, då AUC var 1,14 gånger större och $C_{\max}$ 1,21 gånger större jämfört med administrering efter fastande. Samtidig administrering med mat resulterade inte i kliniskt relevanta förändringar av exponeringen.

Distribution

Genomsnittlig distributionsvolym var 2,6 l/kg efter intravenös administrering till friska försökspersoner. Kapivasertib är inte bundet till plasmaprotein i någon större utsträckning (procent obundet kapivasertib: 22 %) och förhållandet mellan plasma och blod är 0,71.

Metabolism

Kapivasertib metaboliseras huvudsakligen via CYP3A4- och UGT2B7-enzymerna. Den huvudsakliga metaboliten i human plasma var en eterglukuronid som stod för 83 % av det totala läkemedelsrelaterade materialet. En mindre oxidativ metabolit kvantifierades till 2 % och kapivasertib stod för 15 % av det totala cirkulerande läkemedelsrelaterade materialet. Inga aktiva metaboliter har identifierats.

Eliminering

Den effektiva halveringstiden efter upprepad dosering till patienter var 8,3 timmar. Genomsnittligt totalt plasmaclearance var 38 l/h efter en intravenös administrering av en engångsdos till friska försökspersoner. Genomsnittligt totalt oralt plasmaclearance var 60 l/h efter oral administrering av en engångsdos och minskade med 8 % efter upprepad dosering av 400 mg två gånger dagligen.

Efter en oral engångsdos på 400 mg återfanns i genomsnitt totalt 45 % av den radioaktiva dosen i urinen och 50 % i feces. Njurclearance var 21 % av total clearance. Kapivasertib elimineras huvudsakligen genom metabolism.

Särskilda populationer

Effekt av etnicitet, ålder, kön och vikt

Baserat på populationsfarmakokinetisk analys visade AUC och $C_{\max}$ att etnicitet (inklusive vita och japanska patienter), kön eller ålder inte hade någon signifikant effekt på kapivasertibexponeringen. Det fanns en statistiskt signifikant korrelation mellan skenbart oralt clearance av kapivasertib och

kroppsvikt. Jämfört med en patient med en kroppsvikt på 66 kg förväntas en patient som väger 47 kg ha 12 % högre AUC. Det finns ingen grund för dosjustering baserat på kroppsvikt eftersom den förväntade effekten på kapivasertibexponeringen var liten.

Nedsatt njurfunktion

Baserat på populationsfarmakokinetiska analyser var AUC och $C_{\max}$ 1 % högre hos patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 60 till 89 ml/min), jämfört med patienter med normal njurfunktion. AUC och $C_{\max}$ var 16 % högre hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30 till 59 ml/min), jämfört med patienter med normal njurfunktion. Det finns inga data om gravt nedsatt njurfunktion eller terminal njursjukdom (kreatininclearance < 30 ml/min).

Nedsatt leverfunktion

Baserat på populationsfarmakokinetiska analyser var AUC och $C_{\max}$ 5 % högre hos patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion (bilirubin $\leq$ ULN och ASAT > ULN, eller bilirubin > 1 ULN till $\leq$ 1,5 ULN), jämfört med patienter med normal leverfunktion (bilirubin $\leq$ ULN och ASAT $\leq$ ULN). AUC var 17 % högre och $C_{\max}$ var 13 % högre hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (bilirubin > 1,5 ULN till $\leq$ 3 ULN), jämfört med patienter med normal leverfunktion. Det finns begränsade data från patienter med måttligt nedsatt leverfunktion och inga data från patienter med gravt nedsatt leverfunktion.

Läkemedelsinteraktioner

Samtidig administrering av en engångsdos av kapivasertib 400 mg efter upprepad dosering av det syrereducerande medlet rabeprazol 20 mg två gånger dagligen i 3 dagar till friska försökspersoner resulterade inte i kliniskt relevanta förändringar i kapivasertibexponeringen.

In vitro-studier har visat att kapivasertib huvudsakligen metaboliseras via CYP3A4- och UGT2B7-enzymerna. Resultat från kliniska studier avseende eventuella läkemedelsinteraktioner baserat på CYP3A4-interaktioner (itakonazol och enzalutamid) är inkluderade i avsnitt 4.5 ovan. Kliniska studier avseende eventuella läkemedelsinteraktioner baserat på UGT2B7-interaktioner har inte utförts.

Kapivasertib hämmade de metaboliserande enzymerna CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 och UGT1A1 samt inducerade de metaboliserande enzymerna CYP1A2, CYP2B6 och CYP3A4 i studier *in vitro*. Det hämmade även läkemedelstransportörerna BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT3, OCT2, MATE1 och MATE2K *in vitro*. Resultat från en klinisk studie avseende eventuella läkemedelsinteraktioner baserat på CYP3A4-interaktioner (midazolam) är inkluderat i avsnitt 4.5 ovan. Kliniska studier avseende eventuella läkemedelsinteraktioner baserat på CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C9-, CYP2D6-, UGT1A1-, BCRP-, OATP1B1-, OATP1B3-, OAT3-, OCT2-, MATE1- och MATE2K-interaktioner har inte utförts.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-klinisk toxicitet/Toxicitet vid upprepad dosering

De viktigaste målorganen eller systemen avseende toxicitet var insulinsignalering (ökade nivåer av glukos och insulin hos råtta och hund), manliga reproduktionsorgan (tubulär degeneration hos råtta och hund) och njursystemet hos råtta (polyuri, minskad tubulär epitelcellsstorlek, minskad njurstorlek och -vikt). Effekterna efter en månads dosering var i stort sett reversibla inom en månad efter avslutad dosering. Effekter förekom vid plasmakoncentrationer som var lägre eller liknande plasmakoncentrationerna hos människa (cirka 0,14 till 2 gånger) vid den rekommenderade dosen 400 mg två gånger dagligen (baserat på total AUC). Kardiovaskulära effekter (förlängt QTc-intervall, ökad hjärtkontraktilitet och sänkt blodtryck) förekom hos hundar vid plasmakoncentrationer cirka 1,4 till 2,7 gånger den förväntade kliniska exponeringen hos människa vid den rekommenderade dosen 400 mg två gånger dagligen (baserat på obundet $C_{\max}$).

Mutagenicitet och karcinogenicitet

Kapivasertib visade ingen mutagen eller gentoxisk effekt *in vitro*. Vid oral dosering till råttor inducerade kapivasertib mikrokärnor i benmärgen genom en aneugen verkningsmekanism.

Inga studier avseende karcinogenicitet har utförts med kapivasertib.

Reproduktionstoxicitet

Embryofetal toxicitet/utvecklingstoxicitet

I en embryofetal studie på råttor orsakade kapivasertib en ökning av embryoförluster efter implantation samt en ökning av tidiga embryoförluster, tillsammans med minskad vikt hos dräktig livmoder och foster samt mindre visceral förändringar hos foster. Dessa effekter sågs vid en dosnivå på 150 mg/kg/dag, vilket orsakade maternell toxicitet, och där plasmakoncentrationerna var cirka 0,8 gånger större än exponeringen hos människa vid den rekommenderade dosen 400 mg två gånger dagligen (baserat på total AUC). När kapivasertib administrerades till dräktiga råttor med dosen 150 mg/kg/dag under hela dräktigheten och under tidig laktation sågs en reducerad kullstorlek samt minskning av ungarnas vikt.

Diande ungar bekräftades ha exponerats för kapivasertib, vilket kan indikera att kapivasertib potentiellt utsöndras i bröstmjolk.

Fertilitet

Kapivasertib har orsakat testikeltoxicitet och kan försämra fertiliteten hos fertila hanar. Effekter på honors fertilitet har inte studerats hos djur. Hos honor har toxicitetsstudier med upprepad dosering rapporterat vissa viktförändringar på livmodern hos råttor, vilket ansågs bero på förändringar i östruscykeln. Histopatologisk undersökning utförd i studier på råttor och hund visade inga behandlingsrelaterade effekter på reproduktionsorganen hos hondjur som skulle tyda på en negativ effekt på fertiliteten hos hondjur.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa (E460i)
Kalciumvätefosfat
Kroskarmellosnatrium (E468)
Magnesiumstearat (E470b)

Filmdragering

Hypromellos
Titandioxid (E171)
Makrogol 3350
Polydextros
Kopovidon
Triglycerider, medellång kedja
Svart järnoxid (E172)
Röd järnoxid (E172)
Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/Aluminiumblistor innehållande 16 filmdragerade tabletter. Förpackning med 64 tabletter (4 blister).

6.6 Särskilda anvisningar för destruktions- och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 17 juni 2024

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE
AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET
FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN
SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV
LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
152 57 Södertälje
Sverige

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV
ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL**

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

TRUQAP 160 mg filmdragerade tabletter
kapivasertib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 160 mg kapivasertib

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett

64 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas hela

Anteckna startdag här:

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

truqap 160 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING - I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

TRUQAP 200 mg filmdragerade tabletter
kapivasertib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 200 mg kapivasertib

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett

64 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas hela

Anteckna startdag här:

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

truqap 200 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING - I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

TRUQAP 160 mg tabletter
kapivasertib capivasertib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Dag 1
Dag 2
Dag 3
Dag 4

Sol-/månsymboler

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

TRUQAP 200 mg tabletter
kapivasertib capivasertib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Dag 1
Dag 2
Dag 3
Dag 4

Sol-/månsymboler

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

TRUQAP 160 mg filmdragerade tabletter

TRUQAP 200 mg filmdragerade tabletter

kapivasertib (capivasertib)

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad TRUQAP är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar TRUQAP
3. Hur du tar TRUQAP
4. Eventuella biverkningar
5. Hur TRUQAP ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad TRUQAP är och vad det används för

Vad TRUQAP är

TRUQAP är ett läkemedel som används för att behandla cancer. Det innehåller den aktiva substansen kapivasertib. Kapivasertib tillhör en grupp läkemedel som kallas AKT-hämmare.

Vad TRUQAP används för

TRUQAP används i kombination med fulvestrant (ett annat cancerläkemedel) för att behandla vuxna patienter som har östrogenreceptorpositiv (ER-positiv), HER2-negativ bröstcancer som är avancerad eller som har spridit sig till andra delar av kroppen med en eller flera avvikande gener (*PIK3CA*, *AKT1* eller *PTEN*) och vilkas cancer inte svarar på andra läkemedel som blockerar verkan av hormoner (hormonbehandling). Kvinnor som inte har kommit in i klimakteriet kommer också att behandlas med ett läkemedel som kallas LHRH-agonist (luteiniserande hormonfrisättande hormonagonist). För män avgör läkaren om patienten ska behandlas med LHRH-agonist.

Hälso- och sjukvårdspersonal kommer att testa din cancer för att se om den har minst en avvikande *PIK3CA*-, *AKT1*- eller *PTEN*-gen för att se till att TRUQAP är rätt för dig.

Hur TRUQAP verkar

TRUQAP verkar genom att blockera effekterna av proteiner som kallas AKT-kinaser. Dessa proteiner hjälper cancerceller att växa och föröka sig. Genom att blockera deras verkan kan TRUQAP minska cancercellernas tillväxt. Om du har frågor om hur TRUQAP verkar eller varför du har ordinerats detta läkemedel, fråga din läkare.

Andra läkemedel som tas tillsammans med TRUQAP

När du tar detta läkemedel får du också ett annat läkemedel som kallas fulvestrant.

2. Vad du behöver veta innan du tar TRUQAP

Ta inte TRUQAP om:

du är allergisk mot kapivasertib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med hälso- och sjukvårdspersonal innan du tar TRUQAP om:

- du har eller någon gång har haft diabetes eller högt blodsocker (hyperglykemi) eller tecken på högt blodsocker, inklusive kraftig törst, muntorrhet, behov av att urinera oftare än vanligt, större urinnängder än vanligt, ökad aptit med viktninskning
- du har någon pågående infektion
- du har diarré eller lös avföring
- du har hudutslag eller andra hudsjukdomar
- du har njurproblem eller höga nivåer av kreatinin eller urinsyra i blodet (syns i blodprov)
- du har leverproblem.

Be din läkare att ge dig bipacksedeln för fulvestrant, eftersom den innehåller viktig information om läkemedlet.

Tala omedelbart med din läkare om du under behandling med TRUQAP upplever följande biverkningar. Din läkare kan behöva behandla dessa symtom, tillfälligt avbryta behandlingen, minska din dos eller permanent avsluta behandlingen med TRUQAP:

Högt blodsocker (hyperglykemi)

- Läkare kontrollerar dina blodsockernivåer innan du börjar behandlingen med TRUQAP, men också regelbundet under behandlingen med TRUQAP och oftare under de första åtta behandlingsveckorna. Dina blodsockernivåer ska kontrolleras dag 3 eller 4 i doseringsveckan innan du tar TRUQAP. Baserat på resultaten kommer läkaren att vidta alla nödvändiga åtgärder, t.ex. ordinera ett läkemedel för att sänka blodsockernivåerna och rådgöra med en diabetesläkare. Dina blodsockernivåer kommer att kontrolleras oftare om du har diabetes.
- Läkaren kommer att berätta exakt när och var du ska lämna blodprov. Behandlingen med TRUQAP kan endast påbörjas om testen visar att du har rätt sockernivåer i blodet. Detta beror på att TRUQAP kan öka ditt blodsocker (hyperglykemi), vilket kan vara allvarligt och orsaka komplikationer med dödlig utgång.
- Tecken på högt blodsocker inkluderar kraftig törst, muntorrhet, behov av att urinera oftare än vanligt, större urinnängder än vanligt, ökad aptit med viktninskning. Ytterligare symtom, som illamående, kräkningar, buksmärta, andningssvårigheter, andedräkt med fruktig doft, förvirring, ovanlig trötthet eller sömnhet kan vara tecken på en akut komplikation av förhöjt blodsocker.

Tecken på diarré

- Läkare eller apotekspersonal råder dig att dricka mer vätska eller ta läkemedel för att behandla diarré.
- Tecken på diarré är lös eller vattnig avföring.

Hudutslag och andra läkemedelsrelaterade hudreaktioner

- Tecken på hudutslag och andra läkemedelsrelaterade hudreaktioner inkluderar hudutslag, rodnande hud, blåsbildning på läpparna, ögonen eller munnen, flagnande hud, torr hud, hudinflammation med hudutslag, fjällning och/eller avflagning av hudytan.

Barn och ungdomar

TRUQAP rekommenderas inte för barn eller ungdomar under 18 år. Säkerheten och effekten för TRUQAP i denna åldersgrupp har inte studerats.

Andra läkemedel och TRUQAP

Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria sådana. Vissa läkemedel som används för att behandla infektioner kan öka risken för biverkningar av TRUQAP och din läkare kan behöva minska dosen av TRUQAP. Se exempel nedan:

- vissa antibiotika (t.ex. klaritromycin, telitromycin)
- vissa läkemedel mot svampinfektioner (t.ex. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol)
- vissa läkemedel mot virusinfektioner (t.ex. boceprevir, nelfinavir, ritonavir, telaprevir).

Vissa läkemedel kan minska effekten av TRUQAP, till exempel karbamazepin, fenytoin, johannesört (ett växtbaserat läkemedel) och rifampicin.

TRUQAP kan också öka risken för biverkningar eller förändra effekten av vissa andra läkemedel såsom bupropion, karbamazepin, ciklosporin, fentanyl, irinotecan, simvastatin. Din läkare kan behöva justera dosen av dessa läkemedel.

De läkemedel som listas här kanske inte är de enda som kan ha en interaktion med TRUQAP. Fråga din läkare eller apotekspersonal om du är osäker på om ditt läkemedel är ett av de läkemedel som nämns ovan.

Graviditet och fertilitet

Ta inte TRUQAP om du är gravid eller planerar att bli gravid. TRUQAP kan skada ditt ofödda barn. Om du är kvinna och kan bli gravid kommer din läkare be dig att lämna ett negativt graviditetstest innan behandlingen påbörjas och kommer att råda dig att göra ett graviditetstest under behandlingen.

Preventivmedel för män och kvinnor

Om du är kvinna ska du undvika att bli gravid medan du tar TRUQAP. Diskutera preventivmedel med din läkare om det finns någon möjlighet att du kan bli gravid. Om du kan bli gravid ska du använda effektiva preventivmedel under behandling med TRUQAP och i 4 veckor efter den sista dosen. Om du blir gravid under behandlingen ska du omedelbart tala om det för din läkare. Din läkare kan ge dig råd om lämpliga preventivmedel.

Om du är man måste du använda en kondom när du har samlag med en kvinnlig partner som är gravid eller kan bli gravid medan du tar TRUQAP och i 16 veckor efter den sista dosen. Din kvinnliga partner måste också använda ett lämpligt preventivmedel. Du måste tala om för din läkare om din kvinnliga partner blir gravid.

Amning

Innan du tar TRUQAP, tala om för din läkare om du ammar. För barnets säkerhet ska du inte amma under behandlingen med TRUQAP.

Körförmåga och användning av maskiner

TRUQAP kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Om du känner dig trött medan du tar TRUQAP, var särskilt försiktig när du kör bil eller använder verktyg eller maskiner.

TRUQAP innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar TRUQAP

Ta alltid detta läkemedel exakt enligt anvisningar från din läkare eller apotekspersonal. Rådfråga din läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

- Vanlig startdos är 400 mg (två 200 mg tabletter) som tas två gånger dagligen (totalt 4 tabletter varje dag) i fyra dagar följt av tre dagar utan dos. Se tabell 1.
- Svälj tabletterna hela med vatten och ta dem med 12 timmars mellanrum (två tabletter på morgonen och två tabletter på kvällen) vid ungefär samma tidpunkt under doseringsdagarna.
- Tugga, krossa eller dela dem inte innan de sväljs. Svälj inte tabletter som är brutna, spruckna eller på annat sätt skadade eftersom du kanske inte får i dig hela dosen då.
- Du kan ta tabletterna med eller utan mat.

Tabell 1 Doseringsschema för TRUQAP

Dag	1	2	3	4	5*	6*	7*
Morgon	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg			
Kväll	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg			

* Ingen dosering dag 5, 6 och 7.

Anteckna datumet när du tar din första dos på kartongen.

När du tar TRUQAP får du också ett annat läkemedel som kallas fulvestrant. Din läkare bestämmer dosen och schemat för fulvestrant.

Om du kräks ska du inte ta en extra dos. Ta nästa dos av TRUQAP vid den vanliga tidpunkten.

Undvik grapefrukt och grapefruktjuice medan du tar TRUQAP eftersom det kan öka biverkningarna av TRUQAP.

Beroende på hur din kropp svarar på behandlingen med TRUQAP kan din läkare justera dosen av TRUQAP. Det är mycket viktigt att följa din läkares anvisningar. Om du får vissa biverkningar kan din läkare minska din dos, tillfälligt avbryta din behandling eller helt avsluta din behandling.

Antalet tabletter som ska tas beror på den dos som förskrivits enligt nedan:

- 400 mg dos: två 200 mg tabletter två gånger dagligen
- 320 mg dos: två 160 mg tabletter två gånger dagligen
- 200 mg dos: en 200 mg tablett två gånger dagligen

Hur länge du ska ta TRUQAP

Ta TRUQAP så länge som din läkare säger att du ska göra det.

Detta är en långtidsbehandling som kan pågå i månader eller år. Din läkare kommer att kontrollera ditt tillstånd regelbundet för att kontrollera att behandlingen har förväntad effekt. Om du har frågor om hur länge du ska ta TRUQAP, tala med läkare eller apotekspersonal.

Om du har tagit för stor mängd av TRUQAP

Om du har tagit för många tabletter, eller om någon annan har tagit din medicin, kontakta omedelbart läkare eller sjukhus för rådgivning. Visa TRUQAP- förpackningen och denna bipacksedel. Medicinsk behandling kan vara nödvändig.

Om du har glömt att ta TRUQAP

Om du glömmet en dos kan du ändå ta den inom 4 timmar från den tidpunkt då du vanligtvis tar den.

Om det har gått mer än 4 timmar efter att du vanligtvis ska ta din dos, hoppa över den dosen. Ta nästa dos vid den vanliga tidpunkten. Se tabell 1 för doseringsschema. Ta inte dubbel dos för att kompensera för den glömda dosen.

Om du slutar att ta TRUQAP

Sluta inte ta TRUQAP såvida inte din läkare säger åt dig att du ska göra det. Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Tala omedelbart med din läkare om du upplever följande biverkningar under behandling med TRUQAP. Din läkare kan behöva behandla dessa symtom, tillfälligt avbryta behandlingen, minska dosen eller helt avsluta behandlingen med TRUQAP.

Högt blodsocker (hyperglykemi)

- kraftig törst och torr mun
- behov av att urinera oftare än vanligt
- större urinmängder än vanligt
- ökad aptit med viktninskning.

Läkare eller apotekspersonal kommer att kontrollera dina blodsockernivåer innan du börjar behandlingen och under behandlingen med TRUQAP. De kommer att kontrollera dina blodsockernivåer oftare om du har diabetes.

Diarré

- lös eller vattnig avföring.

Läkare eller apotekspersonal kommer att råda dig att dricka mer vätska eller ta läkemedel för att behandla diarré.

Hudutslag och andra läkemedelsrelaterade hudreaktioner

- hudutslag
- rodnande hud
- blåsbildning på läpparna, ögonen eller munnen
- flagnande hud
- torr hud
- hudinflammation med hudutslag
- fjällning och/eller avflagning av hudytan.

Berätta för din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du upplever någon av följande biverkningar:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- urinvägsinfektion (infektion i de kroppsdelar som samlar och utsöndrar urin)
- låg hemoglobinnivå i blodet

- nedsatt aptit
- illamående
- kräkningar
- sår i munnen eller sår med tandköttsinflammation (stomatit)
- klåda (pruritus)
- trötthet
- huvudvärk.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- konstig smak i munnen (dysgeusi)
- magbesvär, matsmältningsbesvär (dyspepsi)
- hudutslag
- smärta, rodnad och svullnad på slemhinnan i olika delar av kroppen, t.ex. på könsorganens slemhinnor (slemhinneinflammation)
- hög nivå av kreatinin i blodet enligt blodprov, vilket kan vara ett tecken på njurproblem
- hög nivå av glykosylerat hemoglobin i blodet (en markör för blodsockernivån under de senaste 8 till 12 veckorna)
- minskad kaliumhalt i blodet
- yrsel
- svimning (synkope)
- magsmärta
- feber
- njurproblem, inklusive snabb förlust av njurfunktion (akut njurskada).

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- överkänslighet
- toxiska hudutslag (allergiska hudutslag)
- diabetesketoacidosis (en allvarlig komplikation av högt blodsocker).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur TRUQAP ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blistret efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Använd inte detta läkemedel om du märker några skador på förpackningen eller om tabletten är bruten, sprucken eller på annat sätt inte är hel.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen i TRUQAP är kapivasertib.

- Varje 160 mg TRUQAP filmdragerad tablett innehåller 160 mg kapivasertib.
- Varje 200 mg TRUQAP filmdragerad tablett innehåller 200 mg kapivasertib.

Övriga hjälpämnen är:

- Tabletkärna: mikrokristallin cellulosa (E460i), kalciumvätefosfat, kroskarmellosnatrium (E468) och magnesiumstearat (E470b) (se avsnitt 2 "TRUQAP innehåller natrium").
- Filmdragering: hypromellos, titandioxid (E171), makrogol 3350, polydextros, kopovidon, triglycerider med medellång kedja, svart järnoxid (E172), röd järnoxid (E172), gul järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

TRUQAP 160 mg filmdragerade tabletter

Runda, bikonvexa, beige filmdragerade tabletter märkta med "CAV" ovanför "160" på ena sidan och släta på den andra sidan. Ungefärlig diameter: 10 mm.

TRUQAP 200 mg filmdragerade tabletter

Kapselformade, bikonvexa, beige filmdragerade tabletter märkta med "CAV 200" på ena sidan och släta på den andra sidan. Ungefärlig storlek: 14,5 mm (längd), 7,25 mm (bredd).

TRUQAP tillhandahålls i aluminiumblister (med solsymboler för morgonen/månsymboler för kvällen) innehållande 16 filmdragerade tabletter. Varje förpackning innehåller 64 tabletter (4 blister).

Innehavare av godkännande för försäljning

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

Tillverkare

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Sverige

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/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

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 hf.
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

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
Tfn: +46 8 553 26 000

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.