

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

TRUQAP 160 mg potahované tablety

TRUQAP 200 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

TRUQAP 160 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 160 mg kapivasertibu

TRUQAP 200 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 200 mg kapivasertibu

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

TRUQAP 160 mg potahované tablety

Kulaté, bikonvexní, béžové, potahované tablety s vyraženým 'CAV' nad '160' na jedné straně a hladké na druhé straně. Přibližný průměr: 10 mm.

TRUQAP 200 mg potahované tablety

Oválné, bikonvexní, béžové, potahované tablety s vyraženým 'CAV 200' na jedné straně a hladké na druhé straně. Přibližná velikost: 14,5 mm (délka), 7,25 mm (šířka).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek TRUQAP je indikován v kombinaci s fulvestrantem k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu s pozitivitou estrogenových receptorů (ER), negativitou receptorů pro lidský epidermální růstový faktor typu 2 (HER-2) a s jednou nebo více alteracemi *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po rekurenci nebo progresi při/po hormonální terapii (viz bod 5.1).

U žen v premenopauze nebo perimenopauze je třeba TRUQAP s fulvestrantem kombinovat s agonistou hormonu uvolňujícího luteinizační hormon (LHRH – luteinizing hormone-releasing hormone).

U mužů je třeba zvážit podání agonisty LHRH v souladu s aktuálními standardy klinické praxe.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem TRUQAP má být zahájena a kontrolována lékařem se zkušenostmi s protinádorovými léčivými přípravky.

Pacienti s pokročilým ER pozitivním, HER2 negativním karcinomem prsu mají být pro léčbu přípravkem TRUQAP vybráni na základě přítomnosti jedné nebo více alterací *PIK3CA/AKT1/PTEN*, které by měly být stanoveny pomocí k tomu určené *in vitro* diagnostiky (IVD) s označením CE. Pokud není k dispozici IVD s označením CE, má se použít alternativní validovaný test.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku TRUQAP je 400 mg (dvě 200 mg tablety) dvakrát denně s odstupem přibližně 12 hodin (celková denní dávka 800 mg) po dobu 4 dnů, po nichž následují 3 dny bez léčby. Viz tabulka 1.

Tabulka 1 TRUQAP schéma dávkování pro každý týden

Den	1	2	3	4	5*	6*	7*
Ráno	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg			
Večer	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg			

* Bez dávky v den 5, 6 a 7.

Přípravek TRUQAP má být podáván v kombinaci s fulvestrantem. Doporučená dávka fulvestrantu je 500 mg podávaná v den 1, 15 a 29 a dále jednou měsíčně. Více informací naleznete v souhrnu údajů o přípravku pro fulvestrant.

Vynechaná dávka

Zapomene-li pacient užít dávku přípravku TRUQAP, lze ji užít do 4 hodin po obvyklém času užívání. Po více než 4 hodinách má být dávka vynechána. Další dávku přípravku TRUQAP je třeba užít v obvyklém čase. Mezi dávkami má být odstup nejméně 8 hodin.

Zvracení

Pokud pacient zvrací, nemá užít dodatečnou doplňující dávku. Následující dávku přípravku TRUQAP je třeba užít v obvyklém čase.

Trvání léčby

Léčba kapivasertibem má pokračovat, dokud nedojde k progresi onemocnění nebo nepřijatelné toxicitě.

Úprava dávkování

V případě výskytu nežádoucích účinků může být léčba přípravkem TRUQAP přerušena a lze zvážit snížení dávky. Při snižování dávky přípravku TRUQAP má být postupováno dle tabulky 2. Dávka kapivasertibu může být snížena až dvakrát. Pokyny pro úpravu dávkování u specifických nežádoucích účinků jsou uvedeny v tabulkách 3–5 (viz bod 4. 4).

Tabulka 2 Pokyny pro redukci dávek při výskytu nežádoucích účinků přípravku TRUQAP

TRUQAP	Dávka a harmonogram	Počet a síla tablet
Zahajovací dávka	400 mg dvakrát denně po 4 dny následováno 3 dny bez léčby	Dvě 200 mg tablety dvakrát denně
První redukce dávky	320 mg dvakrát denně po 4 dny následováno 3 dny bez léčby	Dvě 160 mg tablety dvakrát denně
Druhá redukce dávky	200 mg dvakrát denně po 4 dny následováno 3 dny bez léčby.	Jedna 200 mg tableta dvakrát denně

Hyperglykemie

Tabulka 3 Doporučená úprava dávkování přípravku TRUQAP při výskytu hyperglykemie

Stupeň dle CTCAE^a a hodnoty glukózy na lačno (FG)^b před podáním dávky přípravku TRUQAP	Doporučení^c
Stupeň 1 > ULN-160 mg/dl nebo > ULN-8,9 mmol/l nebo HbA1C > 7%	Úprava dávky přípravku TRUQAP není nutná. Zvažte zahájení nebo zintenzivnění perorální antidiabetické léčby ^d .
Stupeň 2 > 160-250 mg/dl nebo > 8,9– 3,9 mmol/l	Vysaďte přípravek TRUQAP a zahajte nebo zintenzivněte perorální antidiabetickou léčbu. Pokud se do 28 dnů dosáhne zlepšení na ≤ 160 mg/dl (nebo $\leq 8,9$ mmol/l), nasad'te znovu přípravek TRUQAP ve stejné dávce a pokračujte v zahájené nebo intenzivnější antidiabetické léčbě. Pokud se zlepšení na ≤ 160 mg/dl (nebo $\leq 8,9$ mmol/l) dosáhne v době delší než 28 dnů, nasad'te znovu přípravek TRUQAP v dávce o jeden stupeň nižší a pokračujte v zahájené nebo intenzivnější antidiabetické léčbě.
Stupeň 3 > 250-500 mg/dl nebo > 13,9– 7,8 mmol/l	Vysaďte přípravek TRUQAP a poraďte se s diabetologem. Zahajte nebo zintenzivněte perorální antidiabetickou léčbu. Zvažte další léčiva k léčbě diabetu, jako je inzulin ^e podle klinické indikace. Zvažte intravenózní hydrataci a zajistěte odpovídající klinickou léčbu podle místních doporučení. Pokud se FG sníží na ≤ 160 mg/dL (nebo $\leq 8,9$ mmol/L) během 28 dnů, znovu nasad'te přípravek TRUQAP v dávce o jeden stupeň nižší a udržujte zahájenou nebo intenzivnější antidiabetickou léčbu. Pokud se FG nesníží na ≤ 160 mg/dL (nebo $\leq 8,9$ mmol/L) do 28 dnů po příslušné léčbě, trvale ukončete léčbu přípravkem TRUQAP.
Stupeň 4 > 500 mg/dl nebo > 27,8 mmol/l	Vysaďte přípravek TRUQAP a poraďte se s diabetologem. Zahajte nebo zintenzivněte odpovídající antidiabetickou léčbu. Zvažte podání inzulinu ^e (dávkování a trvání podle klinické indikace), intravenózní hydrataci a poskytněte odpovídající klinickou léčbu podle místních doporučení. Jestliže FG klesne na ≤ 500 mg/dl (nebo $\leq 27,8$ mmol/l) během 24 hodin, pak se řiďte pokyny v tabulce pro příslušný stupeň toxicity. Pokud po 24 hodinách bude přetrvávat FG na hodnotách > 500 mg/dl (nebo > 27,8 mmol/l), trvale ukončete léčbu přípravkem TRUQAP.

^a Klasifikace podle NCI CTCAE verze 4.03.

^b Je třeba věnovat pozornost zvýšení hladiny HbA1C.

^c Další doporučení pro monitorování glykemie a dalších metabolických parametrů viz bod 4. 4.

^d

^dZvažte konzultaci s diabetologem při výběru antidiabetika. Je třeba vzít v úvahu možnost hypoglykemie při podávání antidiabetika ve dnech bez dávky přípravku TRUQAP. Pacienti mají také

zvážit konzultaci s dietologem za účelem provedení změn životního stylu, které mohou snížit hyperglykémii (viz bod 4. 4).

Metformin je v současné době preferovaným perorálním antidiabetikem doporučeným pro léčbu hyperglykémie vyskytující se u pacientů, kteří se účastní studií s kapivasertibem. Dávkování a léčba pacientů užívajících kombinaci metforminu a kapivasertibu vyžaduje opatrnost. Vzhledem k potenciální interakci metforminu a kapivasertibu (způsobenou inhibicí renálních transportérů [např. OCT2] podílejících se na vylučování metforminu) se při souběžném užívání kapivasertibu a metforminu doporučuje týdenní monitorování kreatininu, po zahájení léčby metforminem až po dobu 3 týdnů a poté v den 1 každého následujícího cyklu.

Metformin má být podáván pouze ve dnech, kdy je podáván také kapivasertib (poločas kapivasertibu je přibližně 8 hodin) a má být vysazen při ukončení léčby kapivasertibem, pokud není klinicky indikováno jinak.

^e U pacientů léčených přípravkem TRUQAP, kteří dostávají inzulín, jsou omezené zkušenosti.

Průjem

U pacientů s rekurentním průjmem je třeba zvážit sekundární profylaxi (viz bod 4. 4).

Tabulka 4 Doporučená úprava dávkování přípravku TRUQAP při výskytu průjmu

Stupeň dle CTCAE ^a	Doporučení
Stupeň 1	Úprava dávky přípravku TRUQAP není nutná. Zahajte odpovídající léčbu antidiaroičky, maximalizujte podpůrnou péči a monitorujte dle klinické indikace.
Stupeň 2	Zahajte nebo zintenzivněte odpovídající léčbu antidiaroičky, sledujte pacienta a v případě klinické indikace přerušete podávání přípravku TRUQAP až na dobu 28 dnů, dokud se příznaky průjmu neupraví na stupeň ≤ 1, a pak obnovte podávání přípravku TRUQAP ve stejné dávce nebo v dávce snížené o jeden stupeň podle klinické indikace. Pokud průjem stupně 2 přetrvává nebo má rekurentní charakter, pokračujte v odpovídající léčbě a znovu zahajte léčbu přípravkem TRUQAP v dávkování o jeden stupeň nižší podle klinické indikace.
Stupeň 3	Přerušete užívání přípravku TRUQAP. Zahajte nebo zintenzivněte odpovídající léčbu antidiaroičky a sledujte ji podle klinické indikace. Pokud se příznaky zlepší na ≤ stupeň 1 během 28 dnů, pokračujte v užívání přípravku TRUQAP v dávce snížené o jeden stupeň. Pokud se příznaky nezlepší na ≤ stupeň 1 během 28 dnů, natrvalo ukončete léčbu přípravkem TRUQAP.
Stupeň 4	Trvale ukončete léčbu přípravkem TRUQAP.

^a Klasifikace v souladu s NCI CTCAE verze 5.0.

Vyrážka a jiné kožní lékové reakce

U všech stupňů kožních lékových reakcí bez ohledu na jejich závažnost je třeba zvážit konzultaci s dermatologem.. U pacientů s přetrvávající vyrážkou a/nebo po předchozím výskytu vyrážky stupně 3

se má zvážit sekundární profylaxe pokračováním v podávání perorálních antihistaminik a/nebo topických steroidů (viz bod 4. 4).

Tabulka 5 Doporučená úprava dávkování přípravku TRUQAP při výskytu vyrážky a jiných kožních lékových reakcí.

Stupeň dle CTCAE ^a	Doporučení
Stupeň 1	Úprava dávky přípravku TRUQAP není nutná. Zahajte léčbu emoliencii a zvažte přidání perorálních nesedativních antihistaminik podle klinické indikace pro zvládnutí symptomů.
Stupeň 2	Zahajte nebo zintenzivněte lokální léčbu steroidy a zvažte podání perorálních nesedativních antihistaminik. Pokud nedojde ke zlepšení léčby, přerušete podávání přípravku TRUQAP. Pokračujte pak ve stejné dávce, jakmile se vyrážka stane klinicky tolerovatelnou.
Stupeň 3	Přerušete užívání přípravku TRUQAP. Zahajte odpovídající dermatologickou léčbu lokálními steroidy střední /vyšší síly, nesedativními perorálními antihistaminiky a/nebo systémovými steroidy. Pokud se symptomy zlepší do 28 dnů na ≤ stupeň 1, obnovte léčbu přípravkem TRUQAP v dávce o jeden stupeň nižší. Pokud se symptomy nezlepší na ≤ stupeň 1 během 28 dnů, podávání přípravku TRUQAP ukončete. U pacientů s opakovaným výskytem netolerovatelné vyrážky ≥ stupně 3 je třeba zvážit trvalé přerušení léčby přípravkem TRUQAP.
Stupeň 4	Trvale ukončete léčbu přípravkem TRUQAP.

^a Klasifikace podle CTCAE verze 5.0.

Jiné toxicity

Tabulka 6 Doporučená úprava dávkování přípravku TRUQAP v případě jiných toxicit (kromě hyperglykemie, průjmu, vyrážky a dalších kožních lékových reakcí)

Stupeň dle CTCAE ^a	Doporučení
Stupeň 1	Úprava dávky přípravku TRUQAP není nutná, zahajte odpovídající léčbu a sledujte podle klinické indikace.
Stupeň 2	Přerušete léčbu přípravkem TRUQAP, dokud se příznaky nezlepší na ≤ stupeň 1.
Stupeň 3	Přerušete léčbu přípravkem TRUQAP, dokud se příznaky nezlepší na ≤ stupeň 1. Pokud se příznaky zlepší, obnovte léčbu přípravkem TRUQAP v dávce stejné nebo o jeden stupeň nižší podle klinické indikace.
Stupeň 4	Trvale ukončete léčbu přípravkem TRUQAP

^a Klasifikace podle CTCAE verze 5.0.

Souběžné podávání se silnými a středně silnými inhibitory CYP3A4

Je třeba se vyhnout souběžnému podávání přípravku TRUQAP se silnými inhibitory CYP3A4. Pokud se nelze vyhnout souběžnému podávání, je třeba snížit dávku přípravku TRUQAP na 320 mg dvakrát denně (což odpovídá celkové denní dávce 640 mg).

Při souběžném podávání přípravku TRUQAP se středně silnými inhibitory CYP3A4 má být dávka přípravku TRUQAP snížena na 320 mg dvakrát denně (což odpovídá celkové denní dávce 640 mg).

Po vysazení silného nebo středně silného inhibitoru CYP3A4 je třeba dávkování přípravku TRUQAP (po 3 až 5 biologických poločasech inhibitoru), které bylo podáváno před zahájením podávání silného nebo středně silného inhibitoru CYP3A4, obnovit.

Další informace viz bod 4. 5.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientů není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2). U pacientů ve věku ≥ 75 let jsou dostupné omezené údaje.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkování. Přípravek TRUQAP se nedoporučuje podávat pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin, protože u těchto pacientů nebyly bezpečnost a farmakokinetika studovány (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater jsou dostupné omezené údaje; pacientům se středně těžkou poruchou jater má být přípravek TRUQAP podáván pouze v případě, že přínos převáží nad rizikem, a tito pacienti mají být pečlivě sledováni z hlediska známek toxicity. Přípravek TRUQAP se nedoporučuje podávat pacientům s těžkou poruchou funkce jater, protože bezpečnost a farmakokinetika nebyly u těchto pacientů studovány (viz bod 5. 2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku TRUQAP u dětí a dospívajících ve věku 0-18 let nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek TRUQAP je určen k perorálnímu podání. Tablety přípravku TRUQAP se mohou užívat s jídlem nebo nalačno (viz bod 5.2). Tablety se mají polykat celé a zapíjet vodou, nemají se žvýkat, drtit, rozpouštět nebo dělit.. Tablety se nemají užívat, pokud jsou rozlomené, prasklé nebo jinak poškozené, protože podání takových tablet nebylo v klinických studiích zkoumáno.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hyperglykemie

Bezpečnost a účinnost přípravku TRUQAP u pacientů s onemocněním diabetes mellitus 1. typu nebo 2. typu vyžadujících podání inzulínu a/nebo u pacientů s $HbA_{1C} > 8,0 \%$ (63,9 mmol/mol) nebyly studovány, protože tito pacienti byli z klinické studie fáze III vyloučeni. Do této studie bylo zařazeno 21 (5,9 %) pacientů s $HbA_{1C} \geq 6,5 \%$ ve skupině s přípravkem TRUQAP plus fulvestrant. Hyperglykemie byla častěji hlášena u pacientů s výchozí hodnotou $HbA_{1C} \geq 6,5 \%$ (28,6 % pacientů) než u pacientů s výchozí hodnotou $HbA_{1C} < 6,5 \%$ (15,4 %). U pacientů léčených přípravkem TRUQAP se vyskytla závažná hyperglykemie spojená s ketoacidózou. Pacienti s diabetem mellitem v anamnéze mohou vyžadovat intenzivnější antidiabetickou léčbu a mají být pečlivě sledováni. Pacientům s diabetem se doporučuje konzultace s diabetologem nebo lékařem se zkušenostmi s léčbou hyperglykemie.

Před zahájením léčby přípravkem TRUQAP je třeba pacienty informovat o možném vzniku hyperglykemie při užívání přípravku TRUQAP (viz bod 4.8) a v případě výskytu příznaků hyperglykemie (např. nadměrná žízeň, častější močení než obvykle nebo větší objem moči než obvykle nebo zvýšená chuť k jídlu spojená s úbytkem tělesné hmotnosti) mají okamžitě kontaktovat svého lékaře. Před zahájením léčby kapivasertibem a v pravidelných intervalech během léčby má být pacientům provedeno vyšetření hladiny glukózy v krvi nalačno (FG) a HbA1c.

Tabulka 7 Harmonogram monitorování glykemie nalačno a HbA1c

	Doporučené schéma monitorování glykemie nalačno a hladiny HbA1c u všech pacientů léčených přípravkem TRUQAP	Doporučené schéma monitorování glykemie a hladiny HbA1c nalačno u pacientů s diabetem léčených přípravkem TRUQAP¹
Při screeningu, před zahájením léčby přípravkem TRUQAP	Je třeba testovat hladinu glukózy v krvi nalačno (FG), HbA1c a optimalizovat hladinu glukózy v krvi pacienta (viz tabulka 3).	
Po zahájení léčby přípravkem TRUQAP	Je třeba monitorovat glykemii nalačno v 1., 2., 4., 6. a 8. týdnu po zahájení léčby a poté měsíčně.	
	Je třeba pravidelně monitorovat glykemii nalačno (pacient může provádět měření sám glukometrem), častěji během prvních 4 týdnů a zejména během prvních 2 týdnů léčby, podle pokynů lékaře.	Během prvních 2 týdnů léčby je třeba denně monitorovat glykemii nalačno. Poté pokračovat v monitorování glykemie nalačno tak často, jak je potřeba ke zvládnutí hyperglykemie podle pokynů lékaře*.
	Hladina HbA1c má být monitorována každé 3 měsíce.	
Pokud se po zahájení léčby přípravkem TRUQAP rozvine hyperglykemie	Je třeba monitorovat glykemii nalačno, jak je klinicky indikováno (alespoň dvakrát týdně, tj. ve dnech zahájení léčby kapivasertibem a na začátku období bez léčby), dokud FG neklesne na výchozí hodnoty. Je třeba pacientům doporučit změnu životního stylu. Je třeba zvážit konzultaci s lékařem se zkušenostmi s léčbou hyperglykemie. Na základě závažnosti hyperglykemie může být dávkování přípravku TRUQAP přerušeno, sníženo nebo trvale ukončeno (viz bod 4.2, tabulka 3).	
	Během léčby antidiabetiky má být sledována FG alespoň jednou týdně po dobu 2 měsíců, poté jednou za 2 týdny nebo podle klinické indikace.	

* Veškeré sledování glukózy má být prováděno podle uvážení lékaře, jak je klinicky indikováno.

¹ Častější testování FG je vyžadováno u pacientů s diabetem mellitem v anamnéze, u pacientů bez předchozí anamnézy diabetu mellitu a s hladinou FG > 160 mg/dl (> ULN 8,9 mmol/l) během léčby, u pacientů, kteří souběžně užívají kortikosteroidy nebo u pacientů s interkurentními infekcemi nebo jinými stavy, které mohou vyžadovat intenzivnější léčbu glykemie, aby se zabránilo zhoršení poruchy metabolismu glukózy a potenciálním komplikacím, zejména diabetické ketoacidóze. U těchto pacientů se doporučuje kromě monitorování FG sledovat hladiny ketonů (nejlépe v krvi) a další metabolické parametry (dle indikace).

Průjem

U většiny pacientů léčených přípravkem TRUQAP byl hlášen průjem (viz bod 4. 8). Klinické důsledky průjmu mohou zahrnovat dehydrataci, hypokalemii a akutní poškození ledvin, které byly všechny spolu se srdečními arytmiemi (s hypokalemií jako rizikovým faktorem) hlášeny během léčby přípravkem TRUQAP. Podle závažnosti průjmu může být podávání přípravku TRUQAP přerušeno, sníženo nebo trvale ukončeno (viz bod 4.2, tabulka 4). Pacientům má být doporučeno, aby při prvních příznacích průjmu zahájili léčbu průjmu a zvýšili objem tekutin přijímaných perorálně. U pacientů s průjmem je třeba udržovat normovolemii a elektrolytovou rovnováhu, aby se zabránilo komplikacím souvisejícím s hypovolemií a nízkou hladinou elektrolytů.

Vyrážka a jiné kožní lékové reakce

U pacientů užívajících přípravek TRUQAP byly hlášeny kožní reakce včetně multifornního erytému a generalizované exfoliativní dermatitidy (viz bod 4.8). U pacientů mají být sledovány známky a příznaky vyrážky nebo dermatitidy a podle závažnosti kožních lékových reakcí může být podávání přípravku přerušeno, sníženo nebo trvale ukončeno (viz bod 4.2, tabulka 5). K zajištění větší diagnostické přesnosti a odpovídající léčby se doporučuje včasná konzultace s dermatologem.

Pacienti vyloučení ze studie

Účinnost a bezpečnost tohoto léčivého přípravku nebyly studovány u pacientů se symptomatickým viscerálním onemocněním. Pacienti s anamnézou klinicky významného srdečního onemocnění, včetně prodloužení QTcF > 470 ms, jakýchkoli faktorů zvyšujících riziko prodloužení QTc intervalu nebo riziko arytmiických příhod nebo riziko poruchy srdeční funkce, nebo pacienti s již existujícím onemocněním diabetes mellitus 1. typu a 2. typu vyžadujícím podávání inzulínu, a pacienti s HbA1C > 8,0 % (63,9 mmol/mol) byli vyloučeni ze studie CAPItello 291. Toto je třeba zvážit, pokud je přípravek TRUQAP těmto pacientům předepisován.

Další léčivé přípravky

Souběžné podávání silných nebo středně silných inhibitorů CYP3A4 s přípravkem TRUQAP může vést ke zvýšené expozici kapivasertibu a následně k vyššímu riziku toxicity. Pokud je přípravek TRUQAP podáván souběžně s inhibitory CYP3A4, přečtěte si bod 4.2 týkající se úpravy dávkování.

Naopak, souběžné podávání silných a středně silných induktorů CYP3A4 může vést ke snížení expozice kapivasertibu. Je třeba se vyhnout souběžnému podávání silných a středně silných induktorů CYP3A4 a přípravku TRUQAP.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kapivasertib je primárně metabolizován enzymy CYP3A4 a UGT2B7. *In vivo* je kapivasertib slabým, na čas závislým inhibitorem CYP3A.

Léčivé přípravky, které mohou zvyšovat koncentraci kapivasertibu v plazmě

Silné CYP3A4 inhibitory

Souběžné podávání přípravku TRUQAP se silnými inhibitory CYP3A4 zvyšuje koncentraci kapivasertibu, což může zvýšit riziko toxicity přípravku TRUQAP. Je třeba se vyhnout se souběžnému podávání přípravku TRUQAP se silnými inhibitory CYP3A4 (např. boceprevirem, ceritinibem, klarithromycinem, kobicistatem, konivaptanem, ensitrelvirem, idelalisibem, indinavirem, itraconazolem, josamycinem, ketokonazolem, lonafarnibem, mibefradilem, mifepristonem, nefazodonem, nelfinavirem, posakonazolem, ribociklibem, ritonavir, sachinavirem, telaprevirem, telithromycinem, troleandomycinem, tukatinibem, vorikonazolem, grapefruitu nebo grapefruitovým džusem). Pokud se nelze souběžnému podání vyhnout, je třeba snížit dávku přípravku TRUQAP (viz bod 4.2). Souběžné podávání opakovaných dávek 200 mg silného inhibitoru CYP3A4 itraconazolu zvýšilo celkovou expozici kapivasertibu (AUC_{inf}) o 95 % a maximální koncentraci (C_{max}) o 70 % ve srovnání s podáním kapivasertibu samostatně.

Středně silné inhibitory CYP3A4

Souběžné podávání přípravku TRUQAP se středně silnými inhibitory CYP3A4 zvyšuje koncentraci kapivasertibu, což může zvýšit riziko toxicity přípravku TRUQAP. Je třeba snížit dávku přípravku TRUQAP, pokud je souběžně podáván se středně silným inhibitorem CYP3A4 (např. aprepitantem, ciprofloxacinem, cyklosporinem, diltiazemem, erythromycinem, flukonazolem, fluvoxaminem, tofisopamem, verapamilem) (viz bod 4.2).

Léčivé přípravky, které mohou snižovat koncentraci kapivasertibu v plazmě

Silné induktory CYP3A4

Je třeba se vyhnout souběžnému podávání přípravku TRUQAP se silnými induktory CYP3A4 (např. karbamazepinem, fenytoinem, rifampicinem, třezalkou tečkovanou). Souběžné podávání kapivasertibu se silným induktorem CYP3A4 enzalutamidem snížilo AUC kapivasertibu přibližně o 40–50 %

Středně silné induktory CYP3A4

Souběžné podávání kapivasertibu se středně silným induktorem CYP3A4 má potenciál snížit koncentraci kapivasertibu. To může snížit účinnost přípravku TRUQAP. Je třeba se vyhnout souběžnému podávání středně silných induktorů CYP3A4 (např. bosentanu, cenobamátu, dabrafenibu, elagolixu, etravirinu, lersivirinu, lesinuradu, lopinaviru, lorlatinibu, metamizolu, mitapivátu, modafinilu, nafcilinu, pexidartinibu, fenobarbitalu, rifabutin, semagacestatu, sotorasibu, talviralinu, ethyl-telotristátu, thioridazinu)

Léčivé přípravky, jejichž koncentrace v plazmě mohou být podáváním kapivasertibu změněny

Substráty CYP3A

Koncentrace léčivých přípravků, které jsou primárně eliminovány metabolismem CYP3A, se mohou při souběžném podávání s přípravkem TRUQAP zvýšit, což může vést ke zvýšené toxicitě v závislosti na terapeutickém oknu. Kapivasertib zvyšoval AUC midazolamu o 15–77 %, a je tedy slabým inhibítorem CYP3A (viz bod 5.2). U léčivých přípravků, které jsou primárně eliminovány metabolismem CYP3A a mají úzké terapeutické okno (např. karbamazepin, cyklosporin, fentanyl, pimozid, simvastatin, takrolimus), může být nutná úprava dávkování. Doporučení týkající se souběžného podávání přípravku TRUQAP se slabými inhibitory CYP3A4, BCRP je třeba prostudovat v souhrnu údajů o přípravku ostatních léčivých přípravků.

Substráty CYP2D6 s úzkým terapeutickým indexem

In vitro hodnocení ukázala, že kapivasertib má potenciál inhibovat aktivity enzymů CYP2D6. Kapivasertib má být používán s opatrností v kombinaci s citlivými substráty enzymů CYP2D6, které vykazují úzký terapeutický index, protože kapivasertib může zvýšit systémovou expozici těchto substrátů.

Substráty CYP2B6 s úzkým terapeutickým indexem

In vitro hodnocení ukázala, že kapivasertib má potenciál indukovat aktivity enzymů CYP2B6. Kapivasertib má být používán s opatrností v kombinaci s citlivými substráty enzymů CYP2B6, které vykazují úzký terapeutický index (např. bupropion), protože kapivasertib může snížit systémovou expozici těchto substrátů.

Substráty UGT1A1 s úzkým terapeutickým indexem

In vitro hodnocení ukázala, že kapivasertib má potenciál inhibovat aktivity enzymů UGT1A1. Kapivasertib má být používán s opatrností v kombinaci s citlivými substráty enzymů UGT1A1, které vykazují úzký terapeutický index (např. irinotekan), protože kapivasertib může zvýšit systémovou expozici těchto substrátů.

Interakce s jaterními transportéry (BCRP, OATP1B1, OATP1B3)

Expozice léčivých přípravků citlivých na inhibici BCRP, OATP1B1 a/nebo OATP1B3, pokud jsou metabolizovány CYP3A4, se může při souběžném podávání s přípravkem TRUQAP zvýšit. To může vést ke zvýšené toxicitě. V závislosti na terapeutickém oknu může být nutná úprava dávky u léčiv, která jsou citlivá na inhibici BCRP, OATP1B1 a/nebo OATP1B3, pokud jsou metabolizovány CYP3A4 (např. simvastatin). Doporučení týkající se souběžného podávání s inhibitory CYP3A4, OATP1B1 a OATP1B3 je třeba posuzovat zároveň se souhrnem údajů o přípravku ostatních léčivých přípravků.

Interakce s renálními transportéry (MATE1, MATE2K, OCT2)

Expozice léčiv citlivých na inhibici MATE1, MATE2K a/nebo OCT2 se může při souběžném podávání s přípravkem TRUQAP zvýšit. To může vést ke zvýšené toxicitě. V závislosti na

terapeutickém oknu může být nutná úprava dávkování u léčiv, která jsou citlivá na inhibici MATE1, MATE2K a OCT2 (např. dofetilid, prokainamid). Doporučení týkající se souběžného podávání inhibitorů MATE1, MATE2K a/nebo OCT2 je třeba posuzovat zároveň se souhrnem údajů o přípravku ostatních léčivých přípravků. Během léčby přípravkem TRUQAP může být pozorováno přechodné zvýšení hladiny kreatininu v séru v důsledku inhibice OCT2, MATE1 a MATE2K kapivasertibem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u mužů a žen

Ženám ve fertilním věku má být doporučeno, aby se během léčby přípravkem TRUQAP vyhnuly otěhotnění. Ženám ve fertilním věku má být před zahájením léčby proveden těhotenský test s potvrzeným negativním výsledkem. Je třeba zvážit opakované provádění testu během léčby. Pacienti mají být poučeni o nutnosti účinné antikoncepce během užívání přípravku TRUQAP a v následujícím období po ukončení léčby přípravkem TRUQAP: nejméně 4 týdny u žen a 16 týdnů u mužů.

Těhotenství

Nejsou k dispozici údaje o podávání přípravku TRUQAP těhotným ženám. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3), podávání přípravku TRUQAP se proto nedoporučuje v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci.

Kojení

Není známo, zda se kapivasertib nebo jeho metabolity vylučují do mateřského mléka. Expozice kapivasertibu byla potvrzena u kojených potkaních mláďat, což může naznačovat vylučování kapivasertibu do mléka. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit (viz bod 5.3). Během léčby přípravkem TRUQAP má být kojení přerušeno.

Fertilita Klinická data týkající se fertility nejsou k dispozici. Ve studiích na zvířatech nebyl pozorován nežádoucí účinek na samičí reprodukční orgány, ale účinek na samičí fertilitu u potkanů nebyl studován. Kapivasertib způsobuje testikulární toxicitu a může poškodit fertilitu u mužů s reprodukčním potenciálem.

Doporučení týkající se fertility, těhotenství a kojení při užívání přípravku obsahující fulvestrant viz bod 4.6 souhrnu údajů o přípravku pro fulvestrant.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Během léčby přípravkem TRUQAP byla hlášena únava, závratě a synkopa. Přípravek TRUQAP tedy může mít malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Shrnutí bezpečnostního profilu přípravku TRUQAP je založeno na datech od 355 pacientů, kteří užívali přípravek TRUQAP a fulvestrant ve studii fáze III (CAPItello-291). Medián trvání expozice kapivasertibu ve studii CAPItello-291 byl 5,42 měsíce, přičemž 27 % pacientů bylo přípravku vystaveno ≥ 12 měsíců.

Nejčastějšími nežádoucími účinky byly průjem (72,4 %), vyrážka (40,3 %), nauzea (34,6 %), únava (32,1 %), zvracení (20,6 %), stomatitida (17,2 %), hyperglykemie (16,9 %), bolest hlavy (16,9 %) a snížená chuť k jídlu (16,6 %).

Nejčastějšími nežádoucími účinky stupně 3 nebo 4 byly vyrážka (12,4 %), průjem (9,3 %), hyperglykemie (2,3 %), hypokalemie (2,3 %), anémie (2,0 %) a stomatitida (2,0 %).

Závažné nežádoucí účinky byly pozorovány u 6,8 % pacientů užívajících přípravky TRUQAP souběžně s fulvestrantem. Nejčastější závažné nežádoucí účinky hlášené u pacientů užívajících přípravky TRUQAP souběžně s fulvestrantem zahrnovaly vyrážku (2,3 %), průjem (1,7 %) a zvracení (1,1 %).

Snížení dávky v důsledku nežádoucích účinků bylo hlášeno u 17,7 % pacientů. Nejčastějšími nežádoucími účinky vedoucími ke snížení dávky přípravku TRUQAP byly průjem (7,9 %) a vyrážka (4,5 %).

Ukončení léčby z důvodu nežádoucích účinků se vyskytlo u 9,6 % pacientů. Nejčastějšími nežádoucími účinky vedoucími k ukončení léčby byly vyrážka (4,5 %), průjem (2 %) a zvracení (2 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

V tabulce 8 jsou uvedeny nežádoucí účinky založené na souhrnných údajích pacientů léčených přípravkem TRUQAP a fulvestrantem v klinických studiích v doporučené dávce.

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů (SOC) databáze MedDRA. V každé třídě orgánových systémů jsou nežádoucí účinky řazeny podle klesající frekvence a dále podle klesající závažnosti. Frekvence výskytu nežádoucích účinků jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 8 Nežádoucí účinky pozorované u pacientů léčených přípravkem TRUQAP

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Termín MedDRA	Jakýkoliv stupeň (%)
Infekce a infestace	Infekce močových cest ¹	Velmi časté
Poruchy krve a lymfatického systému	Anémie	Velmi časté
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita ²	Časté
Poruchy metabolismu a výživy	Hyperglykemie ²	Velmi časté
	Snížená chuť k jídlu	Velmi časté
	Hypokalemie	Časté
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Velmi časté
	Dysgeuzie	Časté
	Závrať	Časté
	Synkopa	Časté

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Termín MedDRA	Jakýkoliv stupeň (%)
Poruchy ledvin a močových cest	Akutní selhání ledvin	Časté
Gastrintestinální poruchy	Sucho v ústech	Časté
	Bolest břicha	Časté
	Průjem ²	Velmi časté
	Nauzea	Velmi časté
	Zvracení	Velmi časté
	Stomatitida ³	Velmi časté
	Dyspepsie	Časté
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka ⁴	Velmi časté
	Pruritus	Velmi časté
	Suchá kůže	Časté
	Erythema multiforme	Časté
	Lékové erupce	Méně časté
	Dermatitida	Méně časté
	Generalizovaná exfoliativní dermatitida	Méně časté
	Toxická kožní erupce	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava ⁵	Velmi časté
	Mukozitida	Časté
	Horečka	Časté
Vyšetření	Zvýšení hladiny kreatininu v krvi	Časté
	Zvýšení hladiny glykovaného hemoglobinu	Časté

¹ Infekce močových cest zahrnuje infekce močových cest a cystitidu.

² Zahrnuje další související termíny.

³ Stomatitida zahrnuje stomatitidu, aftózní vřed a ulceraci v ústech.

⁴ Vyrážka zahrnuje erytém, vyrážku, erytematózní vyrážku, makulární vyrážku, makulopapulární vyrážku, papulární vyrážku a svědivou vyrážku.

⁵ Únava zahrnuje únavu a astenii.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hyperglykemie

Hyperglykemie jakéhokoli stupně se objevila u 60 (16,9 %) pacientů a stupeň 3 nebo 4 se vyskytl u 8 pacientů (2,3 %) užívajících přípravek TRUQAP. Medián doby do prvního výskytu hyperglykemie byl 15 dnů (rozmezí: 1 až 367). Ve studii bylo nutné snížit dávku u 2 pacientů (0,60 %) a u 1 pacienta (0,30 %) bylo nutno léčbu z důvodu hyperglykemie ukončit. U 60 pacientů s hyperglykemií bylo 28 pacientů (46,7 %) léčeno hypoglykemiky (včetně inzulínu u 16,7 %). Viz bod 4.4.

Průjem

Průjem se vyskytl u 257 (72,4 %) pacientů léčených přípravkem TRUQAP. Průjem stupně 3 a/nebo 4 se vyskytl u 33 pacientů (9,3 %). Medián doby do prvního výskytu byl 8 dní (rozmezí 1 až 519). Snížení dávky bylo nutné u 28 pacientů (7,9 %) a u 7 pacientů (2,0 %) bylo podávání přípravku TRUQAP přerušeno z důvodu průjmu. Z 257 pacientů s průjmem byla k zvládnutí příznaků průjmu nutná léčba antidiaroiiky u 59 % pacientů (151/257).

Vyrážka

Vyrážka (zahrnující erytém, vyrážku, erytematózní vyrážku, makulární vyrážku, makulopapulární vyrážku, papulární vyrážku a svědivou vyrážku) byla hlášena u 143 pacientů (40,3 %). Medián doby do prvního výskytu vyrážky byl 12 dnů (rozmezí 1–226). Stupeň 3 a/nebo 4 se vyskytl u 44 (12,4 %) pacientů, kteří dostávali kapivasertib. Erythema multiforme se vyskytlo u 6 pacientů (1,7 %) a nejvyšší stupeň byl stupeň 3 u 3 pacientů (0,8 %). Exfoliativní generalizovaná dermatitida se vyskytla u 2 pacientů (0,6 %), tyto příhody měly závažnost stupně 3. Snížení dávky bylo nutné u 16 pacientů (4,5 %) a u 16 pacientů (4,5 %) bylo podávání přípravku TRUQAP z důvodu vyrážky ukončeno.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje nepřetržité sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili veškerá podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím vnitrostátního systému hlášení uvedeného v [Dodatku V](#)

4.9 Předávkování

V současné době neexistuje žádná specifická léčba v případě předávkování přípravkem TRUQAP. Vyšší než indikované dávkování kapivasertibu může zvýšit riziko nežádoucích účinků kapivasertibu včetně průjmu. Je třeba dodržovat obecná podpůrná opatření a v případě potřeby zahájit odpovídající symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, jiná cytostatika, ATC kód: L01EX27.

Mechanismus účinku

Kapivasertib je účinný selektivní inhibitor kinázové aktivity všech 3 izoform serin/threoninkinázy AKT (AKT1, AKT2 a AKT3). AKT je klíčový uzel signální kaskády fosfatidylinositol-3-kinázy (PI3K) regulující mnohočetné buněčné procesy včetně buněčného přežití, proliferace, buněčného cyklu, metabolismu, genové transkripce a buněčné migrace. Aktivace AKT v nádorech je výsledkem „up stream“ aktivace z jiných signálních drah, může být dána mutací/mutacemi AKT1, ztráty funkce PTEN (fosfatáza a homolog tensinu) a mutací/mutacemi v katalytické podjednotce PI3K (PIK3CA).

Kapivasertib snižuje růst buněčných linií odvozených od solidních nádorů a hematologických onemocnění, včetně buněčných linií karcinomu prsu s mutacemi PIK3CA nebo AKT1 nebo bez nich, nebo s alteracemi PTEN.

Léčba kapivasertibem a fulvestrantem prokázala protinádorovou odpověď v řadě PDX modelů ER+ lidského karcinomu prsu reprezentujících různé podskupiny karcinomu prsu. To zahrnovalo modely s detekovatelnými mutacemi nebo alteracemi *PIK3CA*, *PTEN* nebo *AKT1* a bez nich.

Srdeční elektrofyzilogie

Na základě analýzy dat závislosti odezvy na expozici získaných od 180 pacientů s pokročilými solidními malignitami, kteří užívali dávku kapivasertibu od 80 do 800 mg, byla při průměrné ustálené hodnotě C_{max} po dávce 400 mg dvakrát denně predikce prodloužení QTcF 3,87 ms.

Klinická účinnost

Studie CAPItello 291 byla randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie, do které bylo zařazeno 708 pacientů. Cílem studie bylo stanovit účinnost a bezpečnost přípravku TRUQAP podávaného v kombinaci s fulvestrantem u dospělých žen v pre- a postmenopauze a u dospělých mužů s lokálně pokročilým (inoperabilním) nebo metastazujícím ER pozitivním a HER2 negativním (definovaným jako IHC 0 nebo 1+, nebo IHC 2+/ISH-) karcinomem prsu, z nichž 289 pacientů mělo nádory s jednou nebo více relevantními alteracemi *PIK3CA/AKT1/PTEN*. Do studie byli zařazováni pacienti po rekurenci nebo progresi při nebo po léčbě na bázi inhibitorů aromatázy (AI).

Ze studie byli vyloučeni pacienti s více než 2 liniemi předchozí endokrinní terapie pro lokálně pokročilé (inoperabilní) nebo metastazující onemocnění, s více než 1 linií chemoterapie pro lokálně pokročilé (inoperabilní) nebo metastazující onemocnění, po předchozí léčbě AKT, PI3K, mTOR inhibitory, fulvestrantem a/nebo jinými SERD, dále pacienti s klinicky významnými abnormalitami glukózového metabolismu (definovanými jako diabetes mellitus 1. typu nebo 2. typu vyžadující léčbu inzulinem a/nebo s HbA1c > 8,0 % (63,9 mmol/mol)), s anamnézou klinicky významného srdečního onemocnění a se symptomatickým viscerálním onemocněním nebo jakýmkoliv jiným onemocněním, které činilo pacienta nevhodným k endokrinní terapii.

Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 buď do skupiny s přípravkem TRUQAP (n=355) 400 mg podávaným dvakrát denně nebo do skupiny s placebem (n=353) podávaným dvakrát denně. Přípravek TRUQAP či odpovídající placebo byly podávány po dobu 4 dnů, po nichž následovaly 3 dny bez léčby každý týden v průběhu 28denního léčebného cyklu. Fulvestrant v dávce 500 mg byl podáván v 1. cyklu v den 1, v den 15 a poté v následujících 28denních cyklech vždy v den 1. Ženy v premenopauze nebo perimenopauze byly léčeny agonistou LHRH. Randomizace byla stratifikována podle přítomnosti jatrních metastáz, předchozí léčby inhibitory CDK4/6 a podle geografické oblasti. Léčba byla podávána až do progresu onemocnění, úmrtí, odvolání souhlasu pacienta nebo do výskytu nepřijatelné toxicity. Před randomizací byly za účelem stanovení stavu alterace *PIK3CA/AKT1/PTEN* odesílány vzorky nádoru k retrospektivnímu testování v centrální laboratoři.

Demografické a základní charakteristiky byly mezi jednotlivými rameny vyrovnané. U 708 randomizovaných pacientů byly výchozí demografické údaje a charakteristiky onemocnění následující: medián věku 58 let (rozmezí 26 až 90; 30,7 % pacientů bylo ve věku nad 65 let); ženy (99 %); běloši (57,5 %), Asijci (26,7 %), černoši (1,1 %); výkonnostní status ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0 (65,7 %), 1 (34,2 %), pacientek v premenopauze nebo perimenopauze bylo 21,8 %. Všichni pacienti užívali předchozí endokrinní léčbu (100 % založená na AI a 44,1 % na tamoxifenu). Předchozí léčba inhibitory CDK4/6 byla hlášena u 70,1 % pacientů. Chemoterapie lokálně pokročilého (inoperabilního) nebo metastazujícího onemocnění byla hlášena u 18,2 % pacientů. Demografické údaje pacientů ve skupině s alteracemi *PIK3CA/AKT1/PTEN* byly obecně reprezentativní pro celou sledovanou populaci.

Duální primární cílové parametry byly přežití bez progresu onemocnění (PFS) v celé populaci a v podskupině s alterací/alteracemi *PIK3CA/AKT1/PTEN* hodnocené zkoušejícím. Doba přežití bez progresu (PFS) byla hodnocena podle kritérií hodnocení odpovědi u solidních nádorů (RECIST) v1.1.

K datu ukončení sběru dat (DCO) 15. srpna 2022 studie prokázala statisticky významné zlepšení PFS u pacientů užívajících přípravky TRUQAP plus fulvestrant ve srovnání s pacienty užívajícími placebo a fulvestrant, a to jak v celkové populaci, tak ve skupině s alteracemi *PIK3CA/AKT1/PTEN* (viz tabulka 9). Explorativní analýza PFS u 313 (44 %) pacientů, jejichž nádory neměly alterace *PIK3CA/AKT1/PTEN*, prokázala HR 0,79 (95% CI: 0,61; 1,02), což naznačuje, že rozdíl v celkové populaci byl primárně způsoben výsledky pozorovanými u pacientů, jejichž nádory nesly alterace v *PIK3CA/AKT1/PTEN*. Výsledky PFS podle posouzení zkoušejícím byly podpořeny konzistentními výsledky ze zaslepeného nezávislého centrálního posouzení (BICR). Data o celkovém přežití (OS) byla v době primární analýzy PFS nezralá. Četnost objektivních odpovědí (ORR) hodnocená zkoušejícími byla v celkové populaci u pacientů užívajících přípravky TRUQAP plus fulvestrant 22,9 %, u pacientů užívajících placebo plus fulvestrant 12,2 %. V podskupině a s genovými alteracemi byla ORR u pacientů užívajících přípravky TRUQAP plus fulvestrant 28,8%, u pacientů užívajících placebo plus fulvestrant 9,7 %.

Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 9 a na obrázku 1.

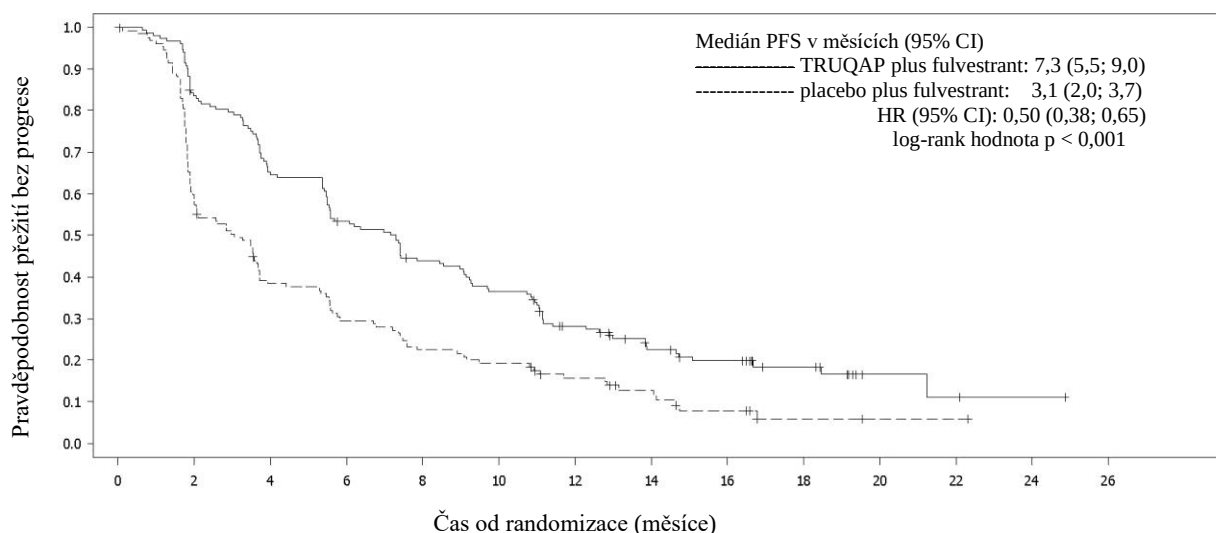
Tabulka 9 Přežití bez progresu podle hodnocení zkoušejícím v podskupině pacientů s alteracemi v *PIK3CA/AKT1/PTEN*

	Podskupina s alteracemi v <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> N = 289	
	TRUQAP plus fulvestrant n= 155	Placebo plus fulvestrant n = 134
Počet událostí PFS – n (%)	121 (78,1)	115 (85,8)
Medián PFS v měsících (95% CI)	7,3 (5,5; 9,0)	3,1 (2,0; 3,7)
Poměr rizik- (95% CI) ^a	0,50 (0,38; 0,65)	
p-hodnota ^b	< 0,001	

^a Stratifikovaný Coxův model proporcionálních rizik. Poměr rizik < 1 upřednostňuje kapivasertib + fulvestrant. Pro celkovou populaci, log-rank test a Coxův model stratifikace podle přítomnosti jaterních metastáz (ano vs. ne), předchozí léčby inhibitory CDK4/6 (ano vs. ne) a geografické oblasti (region 1: Spojené státy americké, Kanada, západní Evropa, Austrálie a Izrael, region 2: Latinská Amerika, východní Evropa a Rusko vs. region 3: Asie). Pro populaci s alteracemi log rank test a Coxův model stratifikují podle přítomnosti jaterních metastáz (ano vs. ne) a podle předchozí léčby inhibitory CDK4/6 (ano vs. ne).

^b Stratifikovaný log-rank test

Obrázek 1 – Kaplanův-Meierův graf přežití bez progresu – CAPItello-291 (hodnoceno zkoušejícími, podskupina s alteracemi *PIK3CA/AKT1/PTEN*)



TRUQAP plus fulvestrant	155	127	99	80	65	54	38	26	21	12	3	2	1	0
placebo plus fulvestrant	134	77	48	37	28	24	17	11	6	2	1	1	0	0

Pediatrická populace

Evropská léková agentura rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem TRUQAP u karcinomu prsu u všech podskupin pediatrické populace (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika kapivasertibu byla popsána u zdravých subjektů a pacientů se solidními tumory. Systémová expozice (AUC a $C_{\max}$) se po podání jednorázové dávky u pacientů proporcionálně zvyšovala v rozmezí dávek 80 mg až 800 mg. Po opakovaném podávání dávek 80 mg až 600 mg dvakrát denně se AUC zvýšila o něco více, než je úměrné dávce. Po intermitentním podávání 400 mg kapivasertibu dvakrát denně, 4 dny v týdnu, následovaném 3 dny bez podávání přípravku, je AUC kapivasertibu v ustáleném stavu 8 069 hng/ml (37 %) a ustálený stav $C_{\max}$ je 1 371 ng/ml (30 %), predikce dosažení ustáleného stavu koncentrace je ve 3. a 4. dni dávkování v každém týdnu, počínaje 2. týdnem. Během dnů bez podávání kapivasertibu jsou plazmatické koncentrace nízké (přibližně 0,5 % až 15 % $C_{\max}$ v ustáleném stavu).

Absorpce

Kapivasertib je rychle absorbován s vrcholem koncentrace ($C_{\max}$) pozorovaným u pacientů po přibližně 1-2 hodinách. Průměrná absolutní biologická dostupnost je 29 %.

Vliv jídla

Pokud byl kapivasertib podáván po velmi tučném jídle s vysokou kalorickou hodnotou (přibližně 1000 kcal), byl poměr po jídle a nalačno pro hodnotu AUC 1,32 a pro hodnotu $C_{\max}$ 1,23 ve srovnání s poměrem podání po celonočním půstu. Při podání kapivasertibu po nízkotučném nízkokalorickém jídle (přibližně 400 kcal) byla expozice podobná jako po podání kapivasertibu nalačno s poměrem podání po jídle 1,14 a nalačno 1,21 pro hodnoty AUC resp. $C_{\max}$. Souběžné podávání s jídlem nevedlo ke klinicky významným změnám expozice.

Distribuce

Průměrný distribuční objem byl 2,6 l/kg po intravenózním podání zdravým subjektům. Kapivasertib se neváže ve velké míře na plazmatické proteiny (procento nevázaného léčiva 22 %) a poměr plazma/krev je 0,71.

Biotransformace

Kapivasertib je primárně metabolizován enzymy CYP3A4 a UGT2B7. Hlavním metabolitem v lidské plazmě byl ether-glukuronid, který představoval 83 % celkového materiálu souvisejícího s léčivem. Minoritní oxidativní metabolit byl kvantifikován na 2 % a kapivasertib představoval 15 % z celkového cirkulujícího materiálu souvisejícího s léčivem. Nebyly identifikovány žádné aktivní metabolity.

Eliminace

Účinný poločas po opakovaném podávání byl u pacientů 8,3 h. Průměrná celková plazmatická clearance byla 38 l/h po jednorázovém intravenózním podání zdravým subjektům. Průměrná celková plazmatická clearance po jednorázovém perorálním podání byla 60 l/h a po opakovaném podání dávky 400 mg dvakrát denně se snížila o 8 %.

Po jednorázové perorální dávce 400 mg bylo průměrné celkové vyloučení radioaktivní dávky 45 % z moči a 50 % ze stolice. Renální clearance byla 2 % celkové clearance. Kapivasertib je primárně eliminován metabolismem.

Zvláštní populace

Vliv rasy, věku, pohlaví a tělesné hmotnosti

Na základě populační farmakokinetické analýzy AUC a C_{max} bylo prokázáno, že rasa (včetně bělochů a japonských pacientů), pohlaví nebo věk neměly signifikantní vliv na expozici kapivasertibu. Byla zjištěna statisticky významná korelace zjevné perorální clearance kapivasertibu s tělesnou hmotností. Ve srovnání s pacientem s tělesnou hmotností 66 kg má pacient s tělesnou hmotností 47 kg predikci AUC o 12 % vyšší. Není podložený důvod pro úpravu dávkování v závislosti na tělesné hmotnosti, protože předpokládaný účinek na expozici kapivasertibu je malý.

Porucha funkce ledvin

V rámci populačních farmakokinetických analýz se hodnoty AUC a C_{max} zvýšily o 1 % u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 60 až 89 ml/min) ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin. Hodnoty AUC a C_{max} byly o 16 % vyšší u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30 až 59 ml/min) ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin. Nejsou známy údaje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo v terminálním stadiu onemocnění ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min).

Porucha funkce jater

V rámci populačních farmakokinetických analýz se hodnoty AUC a C_{max} zvýšily AUC a C_{max} o 5 % u pacientů s lehkou poruchou funkce jater (bilirubin $\leq$ ULN a AST > ULN, nebo bilirubin > 1 ULN do $\leq$ 1,5 ULN), ve srovnání s pacienty s normální funkcí jater (bilirubin $\leq$ ULN a AST $\leq$ ULN). Hodnota AUC byla o 17 % a hodnota C_{max} o 13 % vyšší u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (bilirubin > 1,5 ULN do $\leq$ 3 ULN), ve srovnání s pacienty s normální funkcí jater (bilirubin > 1,5 ULN do $\leq$ 3 ULN). U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater jsou k dispozici pouze omezené údaje, u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nejsou k dispozici údaje žádné.

Lékové interakce

Souběžné podání jednorázové dávky 400 mg kapivasertibu po opakovaném podávání antacida rabeprazolu v dávce 20 mg 2x denně po dobu 3 dnů nevedlo u zdravých subjektů ke klinicky významným změnám expozice kapivasertibu.

Studie *in vitro* prokázaly, že kapivasertib je primárně metabolizován enzymy CYP3A4 a UGT2B7. Výsledky klinických studií lékových interakcí (DDI) zkoumajících potenciální lékové interakce založené na CYP3A4 (itakonazol a enzalutamid) jsou uvedeny v bodě 4.5 výše. Klinické studie zkoumající potenciální lékové interakce založené na UGT2B7 nebyly provedeny.

Ve studiích *in vitro* inhiboval kapivasertib metabolizující enzymy CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 a UGT1A1 a indukoval CYP1A2, CYP2B6 a CYP3A4. Inhiboval také *in vitro* transportéry léků BCRP,

OATP1B1, OATP1B3, OAT3, OCT2, MATE1 a MATE2K. Výsledky klinické studie zkoumající potenciální lékové interakce s léky, které jsou citlivými substráty CYP3A4 (midazolam) jsou uvedeny v bodě 4.5 výše. Klinické studie zkoumající potenciální interakce s CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6, UGT1A1, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT3, OCT2, MATE1 a MATE2K nebyly provedeny.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinická toxicita/toxicita po opakovaných dávkách

Hlavními orgány nebo systémy postiženými toxicitou byly inzulinová signalizace (zvýšená hladina glukózy a inzulinu u potkanů a psů), samčí reprodukční orgány (tubulární degenerace u potkanů a psů) a renální systém u potkanů (polyurie, snížená velikost tubulárních epitelových buněk, snížená velikost a hmotnost ledvin). Nález, který se objevil po 1 měsíci podávání, byly do 1 měsíce po ukončení podávání do značné míry reverzibilní. Nález se objevil při plazmatických koncentracích nižších nebo podobných těm, které byly zjištěny u lidí (přibližně 0,14 až 2krát) při doporučené dávce 400 mg dvakrát denně (stanoveno na základě celkové hodnoty AUC). Kardiiovaskulární účinky (prodloužení QTc intervalu, zvýšená srdeční kontraktilita a snížený krevní tlak) byly pozorovány u psů při plazmatických koncentracích přibližně 1,4 až 2,7krát vyšších, než je očekávaná klinická expozice u lidí při doporučené dávce 400 mg dvakrát denně (na základě C_{max} nevázané látky).

Mutagenita a karcinogenita

Nebyly pozorovány žádné mutagenní nebo genotoxické účinky kapivasertibu *in vitro*. Při perorálním podání potkanům kapivasertib indukoval vznik mikronukleů v kostní dřeni cestou aneugenního mechanismu účinku.

Nebyly provedeny studie karcinogenity kapivasertibu.

Reprodukční toxicita

Embryofetální/vývojová toxicita

V embryofetální studii na potkanech způsobil kapivasertib zvýšení postimplantačních ztrát, zvýšení časného embryonálního úmrtí spolu se sníženou hmotností dělohy a plodu v březosti a drobnými viscerálními změnami u plodů. Tyto účinky byly pozorovány při dávce 150 mg/kg/den, která způsobila toxicitu pro matku, a kde plazmatické koncentrace byly přibližně 0,8krát vyšší než expozice u lidí při doporučené dávce 400 mg dvakrát denně (na základě celkové AUC). Pokud byl kapivasertib podáván březím potkaním samicím v dávce 150 mg/kg/den v průběhu březosti a časné laktace, došlo k redukci vrhu a snížení hmotnosti mláďat.

Expozice kapivasertibu byla potvrzena u kojených mláďat, což může naznačovat možnost exkrece kapivasertibu do mateřského mléka.

Fertilita

Kapivasertib vedl k testikulární toxicitě a může poškodit fertilitu u samců s reprodukčním potenciálem. Účinky na fertilitu samic nebyly u zvířat zkoumány. Studie toxicity po opakovaném podávání u samic prokázaly u potkanů určité změny hmotnosti dělohy, které byly přisuzovány změnám estrálního cyklu. Histopatologické vyšetření prováděné ve studiích na potkanech a psech neprokázalo žádné účinky spojené s léčbou na samčí reprodukční orgány, které by indikovaly nežádoucí účinky na fertilitu samic.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrystalická celulóza (E 460i)

Hydrogenfosforečnan vápenatý

Sodná sůl kroskarmelózy (E 468)

Magnesium-stearát (E 470b)

Potahová vrstva

Hypromelóza

Oxid titaničitý (E 171)

Makrogol 3350

Polydextróza

Kopovidon

Triacylglyceroly se středním řetězcem

Černý oxid železitý (E 172)

Červený oxid železitý (E 172)

Žlutý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibilita

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/Al blistr obsahující 16 potahovaných tablet. Balení po 64 tabletách (4 blistrech).

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje

Švédsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLO

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

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

<Datum první registrace: {DD. měsíc RRRR} {DD. MM. RRRR}>

<Datum posledního prodloužení registrace: {DD. měsíc RRRR} {DD. MM. RRRR}>

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku naleznete na webové stránce Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCI
ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Švédsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
 - při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).
- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Datum
PASS a PAES: Databázová studie k posouzení účinnosti a bezpečnosti přípravku TRUQAP + fulvestrantu u pacientů s pokročilým karcinomem prsu a diabetem mellitem (typu 1 nebo typu 2; léčených nebo neléčených inzulinem), kteří dříve podstoupili endokrinní léčbu.	3. čtvrtletí 2030
Žadatel má předložit průběžné a závěrečné analýzy OS, jakmile budou k dispozici.	3. čtvrtletí 2024 4. čtvrtletí 2025

Žadatel má vyhodnotit účinnost u žen v premenopauze, konkrétně až budou k dispozici výsledky pro CAPItello-292 a CAPItello-290.	1. čtvrtletí 2028 4. čtvrtletí 2024
Jakmile budou k dispozici výsledky studie CAPItello-290, má být vyhodnocen vliv kapivasertibu na prodloužení QT intervalu.	4. čtvrtletí 2024
V souvislosti s programem kapivasertibu fáze IIIb (včetně studií CAPItana, CAPItrue a CAPIcorn) je třeba podporovat zařazování pacientů s klinicky stabilním onemocněním diabetes mellitus (splňujícím kritéria vhodnosti definovaná jako $HbA1c \leq 8,0 \%$ ($63,9 \text{ mmol/mol}$) při screeningu) a mají být naplánovány analýzy podskupin týkající se účinnosti (ORR, PFS, OS) u pacientů s diabetem v jednotlivých studiích a v kombinovaných analýzách.	4. čtvrtletí 2027 4. čtvrtletí 2026 4. čtvrtletí 2026

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU potahované tablety

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

TRUQAP 160 mg potahované tablety
kapivasertib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 160 mg kapivasertibu

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

64 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

Zaznamenejte den zahájení léčby zde:

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1820/001 160 mg potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

truqap 160 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU potahované tablety

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

TRUQAP 200 mg potahované tablety
kapivasertib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 200 mg kapivasertibu

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

64 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

Zaznamenejte den zahájení léčby zde:

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/24/1820/002 200 mg potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

truqap 200 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRU**BLISTER****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

TRUQAP 160 mg potahované tablety
kapivasertib

2. JMÉNO DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Den 1
Den 2
Den 3
Den 4

Symbol slunce/měsíce

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRU potahované tablety

BLISTER

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

TRUQAP 200 mg potahované tablety
kapivasertib

2. JMÉNO DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Den 1
Den 2
Den 3
Den 4

Symbol slunce/měsíce

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

TRUQAP 160 mg potahované tablety TRUQAP 200 mg potahované tablety kapivasertib

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek TRUQAP a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek TRUQAP používat
3. Jak se přípravek TRUQAP používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek TRUQAP uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek TRUQAP a k čemu se používá

Co je přípravek TRUQAP

Přípravek TRUQAP je přípravek k léčbě nádorových onemocnění. Obsahuje léčivou látku kapivasertib. Kapivasertib patří do skupiny léků nazývaných inhibitory AKT.

K čemu se přípravek TRUQAP používá

Přípravek TRUQAP se používá v kombinaci s fulvestrantem (jiný přípravek proti nádorovému onemocnění) k léčbě dospělých pacientů, kteří mají zhoubný nádor prsu s prokázanou pozitivitou estrogenových receptorů (ER), a negativitou receptorů pro lidský epidermální růstový faktor 2 (HER2), jejichž onemocnění je v pokročilém stádiu nebo se rozšířilo do jiných částí těla, nereaguje na jiné přípravky, které blokují působení hormonů (na tzv. hormonální léčbu) a u nichž byla v nádorové tkáni prokázána abnormalita v alespoň jednom z genů označovaných jako „*PIK3CA*“, „*AKT1*“ a „*PTEN*“. Ženy, u nichž ještě nenastala menopauza, budou zároveň léčeny lékem nazývaným agonista hormonu uvolňujícího luteinizační hormon (LHRH). U mužů rozhodne lékař, zda budou agonistou LHRH léčeni.

Lékař pomocí příslušných testů zjistí, zda je v nádoru obsažen alespoň jeden abnormální gen - *PIK3CA*, *AKT1* a/nebo *PTEN*, což mu umožní stanovit, zda je pro Vás přípravek TRUQAP vhodný.

Jak přípravek TRUQAP účinkuje

Přípravek TRUQAP působí tak, že blokuje účinky bílkovin nazývaných AKT kinázy. Tyto bílkoviny pomáhají nádorovým buňkám růst a množit se. Blokováním jejich účinku může přípravek TRUQAP snížit růst nádorových buněk. Máte-li jakékoli dotazy ohledně toho, jak přípravek TRUQAP účinkuje nebo proč Vám byl předepsán, zeptejte se svého lékaře.

S jakým dalším léčivým přípravkem se přípravek TRUQAP podává

Po dobu, co budete užívat tento léčivý přípravek, budete dostávat také další lék nazývaný fulvestrant.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek TRUQAP používat

Neužívejte přípravek TRUQAP

Jestliže jste alergický(á) na kapivasertib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku TRUQAP se porad'te se svým lékařem, jestliže:

- Máte nebo jste někdy měl(a) cukrovku nebo vysokou hladinu cukru v krvi (hyperglykemie) nebo známky vysoké hladiny cukru v krvi, jako je velká žízeň a sucho v ústech, potřeba močit častěji než obvykle, vylučování většího množství moči než obvykle, zvýšená chuť k jídlu spojená se ztrátou tělesné hmotnosti.
- Máte průjem nebo řídkou stolicí.
- Máte vyrážku nebo jiné kožní poruchy.
- Máte problémy s ledvinami nebo máte vysokou hladinu kreatininu nebo kyseliny močové v krvi (ve výsledcích krevních testů).
- Máte problémy s játry.

Požádejte lékaře, aby Vám poskytl příbalovou informaci léčivého přípravku obsahujícího fulvestrant, protože obsahuje důležité informace o tomto přípravku.

Během léčby přípravkem TRUQAP se ihned porad'te s lékařem, jestliže zaznamenáte níže uvedené nežádoucí účinky. Lékař Vám může podat další léky, které pomáhají léčit tyto nežádoucí účinky, dočasně přerušit léčbu, snížit dávku nebo trvale ukončit léčbu přípravkem TRUQAP:

Vysoká hladina cukru v krvi (hyperglykemie)

- Před zahájením léčby přípravkem TRUQAP a pravidelně v jejím průběhu bude lékař sledovat hladinu cukru v krvi. Na základě výsledků lékař přijme nezbytná opatření, např. předepíše léčivý přípravek ke snížení hladiny cukru v krvi. Pokud máte cukrovku, bude hladinu cukru v krvi a léčbu sledovat častěji.
- Lékař přesně řekne, kdy a kde máte podstoupit krevní testy. Léčba přípravkem TRUQAP může být zahájena pouze tehdy, pokud testy prokážou, že máte správnou hladinu cukru v krvi. Je to proto, že přípravek TRUQAP může zvýšit hladinu cukru v krvi (hyperglykemie).
- Mezi známky vysoké hladiny cukru v krvi patří velká žízeň, sucho v ústech, potřeba močit častěji než obvykle, vylučování většího množství moči než obvykle, zvýšená chuť k jídlu s úbytkem tělesné hmotnosti.

Jakékoli známky průjmu

- Lékař nebo lékárník Vám doporučí pít více tekutin nebo užívat léky k léčbě průjmu.
- Známkami průjmu jsou řídká nebo vodnatá stolice.

Vyrážka a jiné kožní lékové reakce

- Známkou vyrážky a jiných kožních lékových reakcí na léky zahrnují vyrážku, zarudnutí kůže, puchýře na rtech, očích nebo v ústech, olupování kůže, suchou kůži, zánět kůže s vyrážkou, olupování a/nebo šupinatění kůže.

Děti a dospívající

Podávání přípravku TRUQAP se nedoporučuje dětem a dospívajícím do 18 let. Bezpečnost přípravku TRUQAP a jeho účinnost nebyla v této věkové skupině studována.

Další léčivé přípravky a přípravek TRUQAP

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a), nebo které možná budete užívat, včetně přípravků vydávaných bez lékařského předpisu. Některé léky používané k léčbě infekce mohou zvýšit riziko nežádoucích účinků přípravku TRUQAP a lékař proto může snížit dávku přípravku TRUQAP. Viz níže uvedené příklady:

- Některá antibiotika (např. klarithromycin, telithromycin).
- Některá antimykotika (k léčbě plísňových onemocnění, např. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol).
- Některá antivirotika (k léčbě virových onemocnění, např. boceprevir, nelfinavir, ritonavir, telaprevir).

Některé léky mohou snižovat účinnost přípravku TRUQAP, například karbamazepin, fenytoin, třezalka tečkovaná (rostlinný přípravek) a rifampicin.

Přípravek TRUQAP může také zvýšit riziko nežádoucích účinků nebo změnit účinnost některých jiných přípravků, jako je bupropion, karbamazepin, cyklosporin, fentanyl, irinotekan, simvastatin. Lékař může upravit dávku těchto přípravků.

Léky uvedené výše nemusí být jediné, které ovlivňují účinek přípravku TRUQAP. Zeptejte se lékaře nebo lékárníka, pokud si nejste jistý(á), zda lék, který užíváte patří mezi výše uvedené léky.

Těhotenství a plodnost

Neužívejte přípravek TRUQAP, pokud jste těhotná nebo plánujete otěhotnět. Přípravek TRUQAP může poškodit nenarozené dítě. Pokud jste žena, která může otěhotnět, lékař Vás požádá o předložení negativního těhotenského testu před zahájením léčby a doporučí Vám, abyste si během léčby prováděla těhotenský test.

Antikoncepce pro muže a ženy

Pokud jste žena, je třeba, abyste neotěhotněla v průběhu léčby přípravkem TRUQAP. Pokud existuje jakákoli možnost, že můžete otěhotnět, poraďte se s lékařem ohledně antikoncepce. Pokud můžete otěhotnět, používejte během léčby přípravkem TRUQAP a po dobu 4 týdnů po poslední dávce účinnou antikoncepci. Lékař Vám může doporučit vhodnou metodu antikoncepce. Pokud během léčby otěhotníte, ihned to sdělte svému lékaři.

Pokud jste muž, musíte během užívání přípravku TRUQAP a po dobu 16 týdnů po poslední dávce při pohlavním styku s partnerkou, která je těhotná nebo může otěhotnět, používat kondom. Vaše partnerka také musí používat vhodnou antikoncepci. Informujte lékaře, pokud Vaše partnerka otěhotní.

Kojení

Pokud kojíte, informujte před zahájením užívání přípravku TRUQAP lékaře. Pro bezpečnost Vašeho dítěte nesmíte během léčby přípravkem TRUQAP kojit.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek TRUQAP může ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pokud se při užívání přípravku TRUQAP cítíte unaven(á), je třeba zvýšené opatrnosti při řízení nebo obsluze nástrojů nebo strojů.

Přípravek TRUQAP obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek TRUQAP používá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se s lékařem nebo lékárníkem.

- Obvyklá zahajovací dávka je 400 mg (dvě 200mg tablety) užívaná dvakrát denně (celkem 4 tablety každý den) po dobu čtyř dnů, po nichž následují tři dny bez dávky. Viz tabulka 1.
- Tablety polykejte celé a zapijte vodou. V den, kdy přípravek užíváte, dodržujte odstup mezi dávkami 12 hodin (užívejte 2 tablety ráno a 2 tablety večer, přibližně ve stejnou dobu).
- Před spolknutím tablety nežvýkejte, nedrťte ani nedělte. Nepolykejte tabletu, která je rozlomená, prasklá nebo jinak poškozená, protože hrozí, že neužijete celou dávku.
- Tablety můžete užívat s jídlem nebo nalačno.

Tabulka 1 Dávkovací schéma přípravku TRUQAP

Den	1	2	3	4	5*	6*	7*
Ráno	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg			
Večer	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg			

* Bez dávky v den 5, 6 a 7.

Zaznamenejte den, kdy jste užil(a) první dávku, na krabičku přípravku.

Během užívání přípravku TRUQAP budete také dostávat další lék nazývaný fulvestrant. Lékař určí dávku a dávkovací schéma fulvestrantu.

Jestliže zvracíte, neužívejte dodatečnou dávku přípravku. Další dávku přípravku TRUQAP užíjte v obvyklou dobu. Při užívání přípravku TRUQAP se vyhněte konzumaci grapefruitu a grapefruitové šťávy, protože může dojít ke zhoršení nežádoucích účinků přípravku TRUQAP.

V závislosti na tom, jak tělo reaguje na léčbu přípravkem TRUQAP, může lékař upravit dávku přípravku TRUQAP. Je velmi důležité dodržovat pokyny lékaře. Vyskytnou-li se u Vás určité nežádoucí účinky, lékař může snížit dávku přípravku TRUQAP, na čas přerušit léčbu nebo léčbu ukončit.

Počet tablet, které je třeba užít, závisí na předepsané dávce, jak je uvedeno níže:

- dávka 400 mg: dvě 200mg tablety dvakrát denně
- dávka 320 mg: dvě 160mg tablety dvakrát denně
- dávka 200 mg: jedna 200mg tableta dvakrát denně

Jak dlouho přípravek TRUQAP užívat

Užívejte přípravek TRUQAP tak dlouho, jak Vám řekne lékař.

Jedná se o dlouhodobou léčbu, která může trvat měsíce nebo roky. Lékař bude pravidelně sledovat Váš stav, aby zkontroloval, zda léčba účinkuje podle očekávání. Máte-li otázky, jak dlouho přípravek TRUQAP užívat, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

Jestliže jste užil(a) více přípravku TRUQAP, než jste měl(a)

Jestliže užijete příliš mnoho tablet nebo pokud někdo jiný užije Váš lék, ihned vyhledejte lékaře nebo nemocnici. Předložte krabičku přípravku TRUQAP a tuto příbalovou informaci. Může být nutné lékařské ošetření.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek TRUQAP

Jestliže vynecháte dávku, můžete dávku přípravku užít do 4 hodin od doby, kdy dávku přípravku obvykle užíváte.

Pokud uplynuly více než 4 hodiny od obvyklého užití dávky, tuto dávku vynechte. Užíjte další dávku v obvyklou dobu. Schéma dávkování přípravku viz tabulka 1. Neužívejte dvě dávky, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek TRUQAP

Nepřestávejte užívat přípravek TRUQAP, dokud Vám lékař neřekne. Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Ihned se poraďte s lékařem, pokud během léčby přípravkem TRUQAP zaznamenáte následující nežádoucí účinky. Lékař možná bude muset tyto příznaky léčit, dočasně přerušit léčbu, snížit dávku nebo trvale ukončit léčbu přípravkem TRUQAP.

Vysoká hladina cukru v krvi (hyperglykemie)

- Nadměrná žízeň a sucho v ústech
- Potřeba močit častěji než obvykle
- Produkce většího množství moči než obvykle
- Zvýšená chuť k jídlu doprovázená ztrátou tělesné hmotnosti

Před zahájením léčby přípravkem TRUQAP a v jejím průběhu bude lékař nebo lékárník sledovat hladinu cukru v krvi. Pokud máte cukrovku, bude hladina cukru v krvi sledována častěji.

Průjem

- řídká nebo vodnatá stolice

Lékař nebo lékárník Vám doporučí pít více tekutin nebo užívat léky k léčbě průjmu.

Vyrážka a další kožní lékové reakce

- Vyrážka
- Zarudnutí kůže
- Puchýře na rtech, očích nebo v ústech
- Olupování kůže
- Suchá kůže
- Zánět kůže s vyrážkou
- Olupování a/nebo šupinatění kůže

Informujte lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, pokud zaznamenáte kterýkoli z následujících nežádoucích účinků:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí)

- Infekce močových cest
- Nízká hladina hemoglobinu v krvi
- Ztráta chuti k jídlu
- Pocit na zvracení
- Zvracení
- Boláky nebo vředy v ústech se zánětem dásní
- Svědění
- Únava
- Bolest hlavy

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 lidí)

- Zvláštní chuť v ústech
- Žaludeční nevolnost, poruchy trávení
- Kožní vyrážka

- Bolest, zarudnutí a otok sliznice v různých částech těla, např. sliznice pohlavních orgánů (zánět sliznice)
- Vysoká hladina kreatininu v krvi zjištěná v krevních testech, což může být známkou problémů s ledvinami.
- Vysoká hladina glykovaného hemoglobinu v krvi (ukazatel hladiny cukru v krvi za posledních 8 až 12 týdnů)
- Snížená hladina draslíku v krvi
- Závrať
- Mdloby
- Bolest břicha
- Horečka
- Problémy s ledvinami včetně rychlé ztráty funkce ledvin (akutní selhání ledvin)

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí)

- Přecitlivělost
- Toxická kožní vyrážka (alergická vyrážka)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, **sdělte to svému lékaři**. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek TRUQAP uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a lahvičce za zkratkou „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete jakéhokoli poškození obalu nebo pokud je tableta rozlomená, prasklá nebo jinak poškozená.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nebudete užívat. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek TRUQAP obsahuje

Léčivou látkou přípravku TRUQAP je kapivasertib.

- Jedna potahovaná tableta přípravku TRUQAP 160 mg obsahuje 160 mg kapivasertibu.
- Jedna potahovaná tableta přípravku TRUQAP 200 mg obsahuje 200 mg kapivasertibu.

Další pomocné látky jsou:

- Jádru tablety: mikrokrytalická celulóza (E 460i), hydrogenfosforečnan vápenatý, sodná sůl kroskarmelózy (E 468) a magnesium-stearát (E470b) (viz bod 2 „Přípravek TRUQAP obsahuje sodík“).
- Potahová vrstva: hypromelóza, oxid titaničitý (E171), makrogol 3350, polydextróza, kopovidon, triacylglyceroly se středním řetězcem, černý oxid železitý (E 172), červený oxid železitý (E 172), žlutý oxid železitý (E 172).

Jak přípravek TRUQAP vypadá a co obsahuje toto balení

Co obsahuje přípravek TRUQAP

TRUQAP 160 mg potahované tablety

Kulaté, bikonvexní, béžové potahované tablety s vyraženým „CAV“ nad „160“ na jedné straně a hladké na druhé straně. Přibližný průměr: 10 mm.

TRUQAP 200 mg potahované tablety

Bikonvexní béžové potahované tablety ve tvaru tobolky s vyraženým „CAV 200“ na jedné straně a hladké na druhé straně. Přibližná velikost: 14,5 mm (délka), 7,25 mm (šířka).

Přípravek TRUQAP se dodává v Al blistrech (se symboly slunce pro ranní dávku/měsíce pro večerní dávku) obsahujících 16 potahovaných tablet. Jedno balení obsahuje 64 tablet (4 blistry).

Držitel rozhodnutí o registraci

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

Výrobce

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Švédsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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.

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH

Τηλ: +30 210 6871500

Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

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

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>
