KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TRUQAP 200 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her bir film kaplı tablet 200 mg kapivasertib içerir.

Yardımcı maddeler:
Kroskarmelloz sodyum 25 mg

Yardımcı maddelerin tam listesi için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet (tablet)

Kapsül şeklinde, bikonveks, bir tarafında "CAV 200" baskılı, diğer tarafı düz, bej film kaplı tablet. Yaklaşık boyut: 14.5 mm (uzunluk), 7.25 mm (genişlik).

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

TRUQAP, östrojen reseptörü (ER) pozitif, insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) negatif, aktive edici PIK3CA ve/veya aktive edici AKT1 ve/veya inaktive edici PTEN mutasyonlu ileri evre veya metastatik meme kanseri olan ve kontrolsüz diyabeti olmayan ve adjuvan dönemde aromataz inhibitörü alırken ya da adjuvan aromataz tedavinin bitiminden sonraki 12 ay içinde progresyon gösteren veya metastatik hastalıkta en az bir basamak aromataz inhibitörü tedavi alan ve sonrasında progresyon gelişen kadın veya erkek hastalarda fulvestrant ile kombinasyon halinde endikedir.

Premenopozal veya perimenopozal kadınlarda ve erkek hastalarda TRUQAP artı fulvestrant, bir luteinizan hormon salgılatıcı hormon (LHRH) agonisti ile kombine edilmesi gerekmektedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

TRUQAP ile tedavi, antikanser tıbbi ürünlerin kullanımında deneyimli bir doktor tarafından başlatılmalı ve gözetilmelidir.

ER pozitif, HER2 negatif ileri evre meme kanseri tanılı hastaların TRUQAP ile tedavi edilme seçimi, ilgili kullanım için CE işaretli bir IVD cihazı ile değerlendirilmesi gereken, bir veya

daha fazla PIK3CA/AKT1/PTEN değişikliğinin varlığına dayanarak yapılmalıdır. Eğer CE işaretli IVD cihazı mevcut değilse, alternatif bir valide edilmiş test kullanılmalıdır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

TRUQAP, 160 mg ve 200 mg'lık tabletler halinde mevcuttur. Önerilen TRUQAP dozu, 4 gün boyunca yaklaşık 12 saat arayla günde iki kez 400 mg'dır (iki adet 200 mg tablet) (toplam günlük doz 800 mg), ardından 3 gün tedavi durdurulur. Tablo 1'e bakınız.

160 mg tablet, dozun azaltılması için kullanılmalıdır.

Tablo 1 Her hafta için TRUQAP dozaj programı

Gün	**1**	**2**	**3**	**4**	**5***	**6***	**7***
Sabah	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg			
Akşam	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg			

* 5, 6 ve 7. günde dozlama yapılmamaktadır.

TRUQAP fulvestrant ile birlikte uygulanmalıdır. Önerilen fulvestrant dozu, 1., 15. ve 29. günlerde ve sonrasında ayda bir kez uygulanan 500 mg'dır. Daha fazla bilgi için fulvestrantın Kısa Ürün Bilgisine (KÜB) bakınız.

Kaçırılan doz
Bir TRUQAP dozunun kaçırılması durumunda, doz normalde alındığı saatten sonraki 4 saat içinde alınabilir. 4 saatten fazla süre geçtiyse, bu doz atlanmalıdır. Bir sonraki TRUQAP dozu normal zamanında alınmalıdır. Dozlar arasında en az 8 saat olmalıdır.

Kusma
Hasta kusarsa, ilave doz alınmamalıdır. Bir sonraki TRUQAP dozu normal zamanında alınmalıdır.

Tedavi süresi
Kapivasertib tedavisi, hastalığın progresyonuna veya kabul edilemez toksisite ortaya çıkana kadar devam etmelidir.

Doz ayarlamaları
Advers reaksiyonları yönetmek için TRUQAP tedavisine ara verilebilir ve dozun azaltılması düşünülebilir. TRUQAP için doz azaltımları Tablo 2'de açıklandığı gibi yapılmalıdır. TRUQAP dozu iki basamağa kadar azaltılabilir. Spesifik advers reaksiyonlara yönelik doz değişikliği kılavuzu Tablo 3-5'te sunulmaktadır.

Tablo 2 Advers reaksiyonlar için TRUQAP doz azaltma kılavuzları

TRUQAP	**Doz ve program**	**Tablet sayısı ve dozu**
Başlangıç dozu	4 gün boyunca günde iki kez 400 mg, ardından 3 gün tedaviye ara verilir.	Günde iki kez iki adet 200 mg tablet
İlk doz azaltımı	4 gün boyunca günde iki kez 320 mg, ardından 3 gün tedaviye ara verilir.	Günde iki kez iki adet 160 mg tablet

İkinci doz azaltımı	4 gün boyunca günde iki kez 200 mg, ardından 3 gün tedaviye ara verilir.	Günde iki kez bir adet 200 mg tablet

Hiperglisemi

Tablo 3 Hiperglisemide TRUQAP için önerilen doz değişikliği [a]

TRUQAP dozu öncesinde CTCAE Derecesi[b] ve açlık glikozu (FG)[c] değerleri	**Tavsiyeler[d]**
Derece 1 Açlık glikozu : >ULN*-160 mg/dL veya >ULN-8,9 mmol/L veya HbA1c : > %7	TRUQAP dozunun ayarlanması gerekli değildir. Oral anti diyabetik tedavinin başlatılması veya yoğunlaştırılması düşünülür[e].
Derece 2 Açlık glikozu: 160-250 mg/dL veya 8,9-13,9 mmol/L	TRUQAP'a ara verilir ve oral antidiyabetik tedavi başlatılır veya yoğunlaştırılır. 28 gün içinde açlık glikozunda ≤ 160 mg/dL'ye (veya ≤ 8,9 mmol/L) kadar iyileşme sağlanırsa, TRUQAP aynı doz seviyesinde yeniden başlatılır ve başlatılan veya yoğunlaştırılan antidiyabetik tedaviye devam edilir. 28 günden sonra açlık glikozunda ≤ 160 mg/dL'ye (veya ≤ 8,9 mmol/L) kadar iyileşme sağlanırsa, TRUQAP daha düşük bir doz seviyesinde yeniden başlatılır ve başlatılan veya yoğunlaştırılmış antidiyabetik tedaviye devam edilir.
Derece 3 Açlık glikozu: 250-500 mg/dL veya 13,9-27,8 mmol/L	TRUQAP kesilir ve bir diyabet uzmanına danışılır. Oral anti-diyabetik tedavi başlatılır veya yoğunlaştırılır. Klinik olarak endike olduğunda, insülin[f] gibi ilave anti-diyabetik tıbbi ürünler düşünülür. İntravenöz hidrasyon düşünülür ve yerel kılavuzlara göre uygun klinik tedavi sağlanır. FG 28 günde ≤ 160 mg/dL'ye (veya ≤ 8,9 mmol/L) kadar düşerse, TRUQAP daha düşük bir doz seviyesinde yeniden başlatılır ve başlatılan veya yoğunlaştırılan anti-diyabetik tedaviye devam edilir. Uygun tedaviyi takiben 28 günde FG ≤ 160 mg/dL'ye (veya ≤ 8,9 mmol/L) kadar düşmezse, TRUQAP kalıcı olarak sonlandırılır.

TRUQAP dozu öncesinde CTCAE Derecesi[b] ve açlık glikozu (FG)[c] değerleri	Tavsiyeler[d]
Derece 4 > 500 mg/dL veya > 27,8 mmol/L	TRUQAP kesilir ve bir diyabet uzmanına danışılır. Uygun anti-diyabetik tedavi başlatılır veya yoğunlaştırılır. İnsülin[f] (klinik olarak endike olan doz ve süre), intravenöz hidrasyon düşünülür ve yerel kılavuzlara göre uygun klinik tedavi sağlanır. FG 24 saat içinde ≤ 500 mg/dL'ye (veya ≤ 27,8 mmol/L) kadar düşerse, sonrasında ilgili dereceye ait tablodaki kılavuz izlenir. 24 saat sonra FG'nin > 500 mg/dL (veya > 27,8 mmol/L) olduğu doğrulanırsa, TRUQAP tedavisi kalıcı olarak sonlandırılır.

ULN: normalin üst sınırı, FG: açlık glikozu

[a] Şüpheli veya doğrulanmış diyabetik ketoasidoz (DKA) tedavisi için Bölüm 4.4'e başvurunuz.

[b] NCI CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events - Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterleri) Versiyon 4.03'e göre derecelendirme.

[c] HbA1c'deki artışlar da dikkate alınmalıdır.

[d] Glisemi ve diğer metabolik parametrelerin izlenmesine ilişkin daha fazla öneri için Bölüm 4.4'e bakınız.

[e] Antidiyabetik tıbbi ürünü seçerken bir diyabet uzmanına danışılmalıdır. Antidiyabetik tıbbi ürünün TRUQAP dışı doz günlerinde uygulanmasıyla ortaya çıkabilecek hipoglisemi potansiyeli dikkate alınmalıdır. Ayrıca hastalar, hiperglisemiyi azaltabilecek yaşam tarzı değişiklikleri yapmak için bir diyetisyene danışmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Metformin şu anda kapivasertib çalışmalarına katılan hastalarda meydana gelen hipergliseminin tedavisinde tercih edilen oral antidiyabetiktir. Metformin ve kapivasertib kombinasyonu almakta olan hastalarda doz uygulaması ve tedavi dikkat gerektirmektedir. Metformin ve kapivasertibin potansiyel etkileşimi (metformin atılımında renal taşıyıcıların (örn. OCT2) inhibisyonundan kaynaklanan) eş zamanlı olarak kapivasertib ve metformin alırken metformine başlanmasından sonra 3 haftaya kadar haftada bir kez ve sonrasında her bir siklusun 1.gününde kreatinin izlemi önerilmektedir.

Metformin sadece kapivasertib uygulanan günlerde verilmelidir (kapivasertib yarı ömrü yaklaşık 8 saattir) ve klinik olarak endike olmadıkça kapivasertib tedavisi kesildiğinde metformin kesilmelidir.

[f] TRUQAP ile tedavi edilirken insülin almakta olan hastalarla deneyim sınırlıdır.

Diyare

Tekrarlayan diyaresi olan hastalarda sekonder profilaksi düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Tablo 4 Diyare için önerilen TRUQAP doz değişikliği

CTCAE Derecesi[a]	Tavsiyeler
Derece 1	TRUQAP dozunun ayarlanması gerekli değildir. Uygun anti-diyare tedavisi başlatılır, destekleyici tedavi en üst düzeye çıkarılır ve klinik olarak endike olduğu şekilde takip edilir.
Derece 2	Uygun anti-diyare tedavisi başlatılır veya yoğunlaştırılır, hasta takip edilir ve klinik olarak endike ise ≤ Derece 1'e düzelinceye kadar TRUQAP dozuna 28 güne kadar ara verilir ve TRUQAP dozlamasına aynı dozda veya klinik olarak endike olduğu şekilde bir kademe daha düşük doz seviyesinde devam edilir. Derece 2 diyare kalıcıysa veya tekrarlıyorsa, uygun tıbbi tedavi sürdürülür ve TRUQAP klinik olarak endike olduğu şekilde bir sonraki daha düşük doz seviyesinde yeniden başlatılır.
Derece 3	TRUQAP'a ara verilir. Uygun anti-diyare tedavisi başlatılır veya yoğunlaştırılır ve klinik olarak endike olduğu şekilde takip edilir. Semptomlar 28 günde ≤ Derece 1'e düzelirse, TRUQAP'a bir kademe daha düşük doz seviyesinde devam edilir. Semptomlar 28 günde ≤ Derece 1'e düzelmezse, TRUQAP kalıcı olarak sonlandırılır.
Derece 4	TRUQAP kalıcı olarak sonlandırılır.

[a] NCI CTCAE Versiyon 5.0'a göre derecelendirme.

Döküntü ve cildteki diğer ilaç reaksiyonları
Şiddetine bakılmaksızın cildteki her derecede ilaç reaksiyonu için bir dermatoloğa danışılmalıdır. İnatçı döküntüsü olan ve/veya daha önce Derece 3 döküntü ortaya çıkan hastalarda, oral antihistaminlere ve/veya topikal steroidlere devam edilerek sekonder profilaksi düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Tablo 5 Döküntü ve ciltteki diğer ilaç reaksiyonları için önerilen TRUQAP doz değişikliği

CTCAE Derecesi[a]	Tavsiyeler
Derece 1	TRUQAP dozunun ayarlanması gerekli değildir. Cilt yatıştırıcı başlatılır ve semptomları tedavi etmek için klinik olarak endike olduğu şekilde oral sedatif olmayan antihistamin tedavisinin eklenmesi düşünülür.
Derece 2	Topikal steroid tedavisi başlatılır veya yoğunlaştırılır ve sedatif olmayan oral antihistaminler düşünülür. Tedaviyle iyileşme olmazsa, TRUQAP'a ara verilir. Döküntü klinik olarak tolere edilebilir hale geldiğinde aynı doz seviyesinde devam edilir.
Derece 3	TRUQAP'a ara verilir. Orta/yüksek dozda topikal steroid, sedatif olmayan oral antihistaminler ve/veya sistemik steroidlerle uygun dermatolojik tedavi başlatılır. Semptomlar 28 günde ≤ Derece 1'e kadar düzelmezse, TRUQAP bir kademe düşük doz seviyesinde yeniden başlatılır. Semptomlar 28 günde ≤ Derece 1'e kadar düzelmezse, TRUQAP kesilir. Tolere edilemez ≥ Derece 3 döküntünün tekrar ortaya çıktığı hastalarda TRUQAP'ın kalıcı olarak kesilmesi düşünülür.
Derece 4	TRUQAP kalıcı olarak kesilir.

[a] CTCAE Versiyon 5.0'a göre derecelendirme.

Diğer toksisiteler

Tablo 6 Diğer toksisiteler için (hiperglisemi, diyare, döküntü ve ciltteki diğer ilaç reaksiyonları hariç) önerilen doz değişikliği ve yönetimi

CTCAE Derecesi[a]	Tavsiyeler
Derece 1	TRUQAP doz ayarlaması gerekli değildir; uygun tıbbi tedavi başlatılır ve klinik olarak endike olduğu şekilde takip edilir.
Derece 2	Semptomlar ≤ Derece 1'e iyileşene kadar TRUQAP'a ara verilir.
Derece 3	Semptomlar ≤ Derece 1'e iyileşene kadar TRUQAP'a ara verilir. Semptomlar düzelirse TRUQAP klinik olarak uygun şekilde aynı dozda veya bir kademe daha düşük bir doz seviyesinde yeniden başlatılır.
Derece 4	TRUQAP kalıcı olarak sonlandırılır.

[a] CTCAE Versiyon 5.0'a göre derecelendirme.

Güçlü ve orta dereceli CYP3A4 inhibitörleriyle birlikte uygulama
TRUQAP'ın güçlü CYP3A4 inhibitörleriyle birlikte uygulanmasından kaçınılmalıdır. Birlikte uygulamadan kaçınılamazsa, TRUQAP dozu günde iki kez 320 mg'a (toplam 640 mg günlük doza eşdeğer) azaltılmalıdır.

Orta dereceli CYP3A4 inhibitörleriyle birlikte uygulandığında TRUQAP dozu günde iki kez 320 mg'a (toplam günlük 640 mg doza eşdeğer) azaltılmalıdır.

Güçlü veya orta dereceli bir CYP3A4 inhibitörünün kesilmesinden sonra, güçlü veya orta dereceli CYP3A4 inhibitörüne başlanmadan önceki alınan TRUQAP dozuyla (inhibitörün 3 ila 5 yarılanma ömründen sonra) devam edilmelidir.

Daha fazla bilgi için Bölüm 4.5'e bakınız.

Uygulama şekli:
TRUQAP oral kullanıma yöneliktir. Tabletler yemekle birlikte veya yemeksiz alınabilir (bkz. Bölüm 5.2). Bütün olarak su ile yutulmalı, çiğnenmemeli, ezilmemeli, çözünmemeli veya bölünmemelidir. Bu uygulama şekilleri klinik çalışmalarda incelenmediğinden; kırılmış, çatlamış veya herhangi bir şekilde sağlam olmayan tabletler yutulmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:
Hafif veya orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda güvenlilik ve farmakokinetik araştırılmadığından TRUQAP önerilmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:
Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalar için sınırlı veri mevcuttur; TRUQAP, orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalara yalnızca yarar riskten ağır basıyorsa uygulanmalı ve bu hastalar toksisite belirtileri açısından yakından izlenmelidir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda güvenlilik ve farmakokinetik araştırılmadığından TRUQAP önerilmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:
TRUQAP'ın 0-18 yaş arası çocuklarda güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Herhangi bir veri mevcut değildir.

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2). 75 yaş ve üzeri hastalarla ilgili sınırlı veri mevcuttur.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hiperglisemi

Önceden var olan insülin gerektiren Tip 1 diyabet veya Tip 2 diyabeti olan hastalar ve/veya HbA1c > %8 (63,9 mmol/mol) olan hastalar, faz III klinik çalışmanın dışında tutulduğundan, bu hastalarda TRUQAP'ın güvenliliği ve etkililiği araştırılmamıştır. Bu çalışmada, TRUQAP + fulvestrant kolunda HbA1c ≥ %6,5 olan 21 (%5,9) hasta yer almıştır. Hiperglisemi başlangıç HbA1c ≥ %6,5 hastalarda (hastaların %28,6'sı) başlangıç HbA1c < %6,5'ten küçük hastalardan (hastaların %15,4'ü) daha sık bildirilmiştir. TRUQAP ile tedavi edilen hastalarda diyabetik ketoasidoz (DKA) ile ilişkili ve ölümcül sonuçlara yol açan şiddetli hiperglisemi meydana gelmiştir (bkz. Bölüm 4.8). DKA, TRUQAP tedavisi sırasında herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir. Bildirilen bazı olgularda, DKA 10 günden kısa sürede gelişmiştir. Diyabet öyküsü bulunan hastalar daha yoğun anti-diyabetik tedavi gerektirebilir ve yakından izlenmelidir. Diyabeti olan hastalarda, bir diyabet uzmanına veya hipergliseminin tedavisinde deneyimli bir sağlık çalışanına danışılması önerilmektedir.

TRUQAP tedavisine başlamadan önce hastalar, TRUQAP'ın hiperglisemiye neden olma potansiyeli (bkz. Bölüm 4.8) konusunda bilgilendirilmeli ve hiperglisemi semptomları (örn. aşırı susama, normalden daha sık idrara çıkma veya normalden daha fazla miktarda idrar yapma veya kilo kaybıyla birlikte iştah artışı) görülme durumunda derhal sağlık mesleği mensupları ile iletişime geçmeleri istenmelidir. Başka komorbid durumlar ve tedavilerin (örn. dehidrasyon, malnütrisyon, eş zamanlı kemoterapi/steroidler, sepsis) varlığında, diyabetik ketoasidoza ilerleyen hiperglisemi riski daha yüksek olabilir. Bulantı, kusma, karın ağrısı, solunum güçlüğü, nefeste meyve kokusu, konfüzyon, olağan dışı halsizlik ve uykululuk gibi spesifik olmayan ek bulgular durumunda ayırıcı tanıda DKA düşünülmelidir. DKA şüphesi bulunan hastalarda TRUQAP tedavisi hemen kesilmelidir. DKA doğrulanırsa, TRUQAP kalıcı olarak kesilmelidir.

Hastalar TRUQAP tedavisine başlamadan önce ve Tablo 7'de belirtilen aralıklara uygun olarak açlık kan şekeri (FG) ve HbA1c için test edilmelidir. Hipergliseminin şiddetine bağlı olarak TRUQAP dozuna ara verilebilir, doz azaltılabilir veya kalıcı olarak sonlandırılabilir (bkz. Bölüm 4.2, Tablo 3).

Tedavi sırasında hiperglisemi geliştiren hastalarda, DKA için başlangıç risk faktörleri olanlarda (ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere diyabet, pre-diyabet, düzenli oral steroid alanlar) ve tedavi sırasında DKA için risk faktörleri geliştirenlerde (örn. enfeksiyon, sepsis, yükselmiş HbA1c) daha sık kan şekeri ölçümü önerilmektedir (bkz. Tablo 7). FG'ye ek olarak, bir hasta hiperglisemi yaşadığında ketonların (tercihen kanda) ve diğer metabolik parametrelerin (belirtildiği şekilde) izlenmesi önerilmektedir.

Bölüm 4.2 Tablo 3'te tanımlandığı şekli ile önerilen hiperglisemi tedavisine ek olarak başlangıç risk faktörleri bulunan hastalarda ve TRUQAP tedavisi sırasında hiperglisemi gelişen hastalarda yaşam tarzı değişikliklerine ilişkin danışılması önerilmektedir.

Tablo 7 TRUQAP ile tedavi edilen hastalarda açlık glikozu ve HbA1c düzeyleri için takip çizelgesi

<table>
<tr><th></th><th colspan="2">TRUQAP ile tedavi edilen tüm hastalarda açlık glikozu ve HbA1c düzeyleri için önerilen takip çizelgesi</th><th>Diyabeti bulunan ve TRUQAP ile tedavi edilen hastalarda açlık glikozu ve HbA1c düzeyleri için takip çizelgesi [1]</th></tr>
<tr><td>TRUQAP tedavisine başlamadan önce, taramada</td><td colspan="3">Açlık kan glikozu (FG) düzeyleri, HbA1c düzeyini test ediniz ve hastanın kan şekeri düzeyini optimize ediniz (bkz. Tablo 3).</td></tr>
<tr><td rowspan="2">TRUQAP tedavisine başladıktan sonra</td><td colspan="3">Tedavinin başlamasından sonraki 1, 2, 4, 6 ve 8. haftalarda ve sonrasında ayda bir kez açlık kan şekerini takip ediniz.

Doz öncesinde, doz uygulama haftasındaki 3 veya 4. günde açlık glikozunun ölçülmesi önerilmektedir.

HbA1c, 3 ayda bir izlenmelidir.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Açlık glikozunuzu düzenli olarak, özellikle tedavinin ilk 4 haftasında ve ilk 2 haftasında sağlık uzmanının talimatlarına uygun olarak daha sık ölçünüz/kendi kendinize ölçünüz*.</td><td>Tedavinin ilk 2 haftasında açlık glikozunuzu günlük olarak izleyiniz/kendi kendinize izleyiniz. Daha sonra, bir sağlık uzmanının talimatlarına göre hiperglisemiyi yönetmek için açlık glikozunuzu gerektiği sıklıkta izlemeye devam ediniz*.

Başlangıçta diyabet, pre-diyabet veya hiperglisemi varlığında 4. haftada ek HbA1c testi önerilmektedir.</td></tr>
<tr><td>TRUQAP tedavisine başladıktan sonra hiperglisemi gelişirse</td><td colspan="3">Açlık glikozu başlangıç seviyesine düşene kadar klinik açıdan endike olduğu sürece açık şekerini takip ediniz (en az haftada iki kez, örneğin, kapivasertib tedavisinin olduğu ve olmadığı günler)[2].

Hiperglisemi tedavisinde uzman bir sağlık çalışanına danışılması değerlendirilmelidir.

Hipergliseminin şiddetine bağlı olarak, TRUQAP dozu kesilebilir, düşürülebilir veya kalıcı olarak durdurulabilir (bkz Bölüm 4.2 Tablo 3).</td></tr>
</table>

	TRUQAP ile tedavi edilen tüm hastalarda açlık glikozu ve HbA1c düzeyleri için önerilen takip çizelgesi	**Diyabeti bulunan ve TRUQAP ile tedavi edilen hastalarda açlık glikozu ve HbA1c düzeyleri için takip çizelgesi [1]**
	Anti-diyabetik ilaç ile tedavi sırasında, açlık glikozu 2 ay süre ile en az haftada bir kez ve sonrasında 2 haftada bir kez ve klinik olarak endike olduğunda ölçülmelidir[2].	
*Tüm glikoz izlemi klinik olarak endike ise hekimin takdirine göre uygulanmalıdır. [1]Diyabet öyküsü bulunan hastalarda, daha öncesinde diyabet öyküsü olmayan ve tedavi sırasında açlık glikozu > ULN 160 mg/dL (>ULN 8,9 mmol/L) görülen hastalarda, eş zamanlı kortikosteroid kullanan hastalarda veya araya giren enfeksiyonlarda veya bozulan glikoz metabolizmasının kötüleşmesini önlemek için daha yoğun glisemi tedavi gerektiren durumların ve diyabetik ketoasidoz gibi potansiyel komplikasyonların bulunduğu hastalarda açlık glikozu daha sık test edilmelidir. [2] Doz öncesinde doz uygulama haftasındaki 3 veya 4. günde açlık glikozunun ölçülmesi önerilmektedir.		

Diyare

TRUQAP ile tedavi edilen hastaların çoğunda diyare bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Diyarenin klinik sonuçları dehidrasyon, hipokalemi ve akut böbrek hasarını içermektedir; kardiyak aritmiler (risk faktörü olarak hipokalemi ile beraber) ile birlikte bunların tamamı TRUQAP tedavisi sırasında bildirilmiştir. Diyarenin şiddetine bağlı olarak TRUQAP dozuna ara verilebilir, doz azaltılabilir veya kalıcı olarak sonlandırılabilir (bkz. Bölüm 4.2, Tablo 4). Hastalara diyarenin ilk belirtisinde anti-diyare tedavisine başlamalarını, TRUQAP alırken diyare semptomları ortaya çıkarsa ağızdan alınan sıvıları artırmalarını tavsiye ediniz. Diyaresi olan hastalarda hipovolemi ve düşük elektrolit düzeylerine bağlı komplikasyonları önlemek için normovolemi ve elektrolit dengesinin korunması gerekir.

Döküntü ve ciltteki diğer ilaç reaksiyonları

TRUQAP alan hastalarda eritema multiforme ve jeneralize eksfolyatif dermatit dahil olmak üzere cilt ilaç reaksiyonları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar döküntü veya dermatit belirti ve semptomları açısından izlenmelidir ve ciltteki ilaç reaksiyonlarının şiddetine bağlı olarak doza ara verilebilir, doz azaltılabilir veya kalıcı olarak sonlandırılabilir (bkz. Bölüm 4.2, Tablo 5). Daha yüksek tanı doğruluğu ve uygun tedavi sağlamak için bir dermatologla erken konsültasyon yapılması önerilmektedir.

Çalışmaya dahil edilmeyen hastalar

Semptomatik viseral hastalığı olan hastalarda bu tıbbi ürünün etkililiği ve güvenliliği araştırılmamıştır. Düzeltilmiş QT aralığı > 470 milisaniye olan, QTc uzaması riskini veya aritmik olay riskini veya kalp fonksiyon bozukluğu riskini artıran herhangi bir faktöre sahip

olan veya insülin gerektiren önceden var olan Tip 1 diyabet ve Tip 2 diyabet hastaları ve HbA1c> %8 (63,9 mmol/mol) olan hastalar CAPItello 291'den hariç tutulmuştur. Bu hastalara TRUQAP reçete edilmesi durumunda bu durum dikkate alınmalıdır.

Diğer tıbbi ürünler

Güçlü veya orta düzeyde CYP3A4 inhibitörlerinin TRUQAP ile birlikte kullanılması, kapivasertib maruziyetinin artmasına ve dolayısıyla daha yüksek toksisite riskine yol açabilir. CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında TRUQAP doz değişikliği için Bölüm 4.2'ye bakınız.

Aksine, güçlü ve orta düzeyde CYP3A4 indükleyicilerinin birlikte kullanılması kapivasertib maruziyetinin azalmasına yol açabilir. Güçlü ve orta düzeyde CYP3A4 indükleyicileri ile TRUQAP'ın birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

Sodyum içeriği
Bu tıbbi ürün her "doz"unda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında "sodyum içermez".

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Kapivasertib primer olarak CYP3A4 ve UGT2B7 enzimleri tarafından metabolize edilir. *İn vivo* olarak kapivasertib, CYP3A'nın zayıf, zamana bağlı bir inhibitörüdür.

Kapivasertibin plazma konsantrasyonlarını artırabilecek tıbbi ürünler

Güçlü CYP3A4 inhibitörleri
TRUQAP'ın güçlü CYP3A4 inhibitörleriyle birlikte kullanılması kapivasertib konsantrasyonunu artırdığından TRUQAP toksisitesi riskini artırabilir. Güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır (örn. boseprevir, seritinib, klaritromisin, kobisistat, konivaptan, ensitrelvir, idelalisib, indinavir, itrakonazol, josamisin, ketokonazol, lonafarnib, mibefradil, mifepriston, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, ribosiklib, ritonavir, sakinavir, telaprevir, telitromisin, troleandomisin, tukatinib, vorikonazol, greyfurt veya greyfurt suyu). Birlikte kullanım kaçınılmaz ise, TRUQAP dozu azaltılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2). Güçlü CYP3A4 inhibitörü itrakonazolün 200 mg'lık çoklu dozlarının birlikte uygulanması, kapivasertibin tek başına verilmesine kıyasla toplam kapivasertib maruziyetini (EAA_{∞}) ve pik konsantrasyonunu (C_{maks}) sırasıyla %95 ve %70 artırmıştır.

Orta CYP3A4 inhibitörleri
TRUQAP'ın orta düzeyde CYP3A4 inhibitörleriyle birlikte kullanılması, kapivasertib konsantrasyonunu artırır ve bu da TRUQAP toksisitesi riskini artırabilir. Orta düzeyde CYP3A4 inhibitörleriyle (örn. aprepitant, siprofloksasin, siklosporin, diltiazem, eritromisin, flukonazol, fluvoksamin, tofisopam, verapamil) birlikte kullanıldığında TRUQAP dozu azaltılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Kapivasertibin plazma konsantrasyonlarını azaltabilecek tıbbi ürünler

Güçlü CYP3A4 indükleyicileri
TRUQAP'ın güçlü CYP3A4 indükleyicileri (örn. karbamazepin, fenitoin, rifampisin, St. John's wort) ile birlikte uygulanmasından kaçınılmalıdır. Kapivasertibin güçlü CYP3A4 indükleyicisi

enzalutamid ile birlikte kullanılması, kapivasertibin EAA'sını yaklaşık %40 ila %50 oranında azaltmıştır.

Orta derecede CYP3A4 indükleyicileri
Kapivasertibin orta dereceli CYP3A4 indükleyicisi ile birlikte kullanılması, kapivasertib konsantrasyonunu azaltma potansiyeline sahiptir. Bu, TRUQAP'ın etkililiğini azaltabilir. Orta derecede CYP3A4 indükleyicilerinin (örn. bosentan, senobamat, dabrafenib, elagoliks, etravirin, lersivirin, lesinurad, lopinavir, lorlatinib, metamizol, mitapivat, modafinil, nafsilin, peksidartinib, fenobarbital, rifabutin, semagasestat, sotorasib, talviralin, telotristat, etil, tioridazin) birlikte kullanılmasından kaçınılmalıdır.

Kapivasertib tarafından plazma konsantrasyonları değiştirilebilen tıbbi ürünler

CYP3A substratları

Primer olarak CYP3A metabolizması yoluyla elimine edilen tıbbi ürünlerin konsantrasyonu, TRUQAP ile birlikte uygulandığında artabilir ve bu da sonrasında terapötik pencerelerine bağlı olarak toksisitenin artmasına yol açabilir. Kapivasertib, midazolamın EAA değerini %15 ila %77 oranında artırmıştır ve bu nedenle zayıf bir CYP3A inhibitörüdür (bkz. Bölüm 5.2). Primer olarak CYP3A metabolizması yoluyla elimine edilen ve dar terapötik pencereye sahip tıbbi ürünler (örn. karbamazepin, siklosporin, fentanil, pimozid, simvastatin, takrolimus) için doz ayarlaması gerekebilir. Zayıf CYP3A4 inhibitörleriyle birlikte uygulamaya ilişkin tavsiyeler için diğer tıbbi ürünlerin KÜB'lerine başvurulmalıdır.

Dar terapötik indekse sahip CYP2D6 substratları

In vitro değerlendirmeler, kapivasertibin CYP2D6 enzimlerinin aktivitelerini inhibe etme potansiyeline sahip olduğunu göstermiştir. Kapivasertib, dar terapötik indekse sahip CYP2D6 enzimlerinin hassas substratlarıyla birlikte kullanıldığında dikkatli kullanılmalıdır çünkü kapivasertib, bu substratların sistemik maruziyetini artırabilir.

Dar terapötik indekse sahip CYP2B6 substratları

In vitro değerlendirmeler, kapivasertibin CYP2B6 enzimlerinin aktivitelerini indükleme potansiyeline sahip olduğunu göstermiştir. Kapivasertib, dar terapötik indekse sahip CYP2B6 enzimlerinin hassas substratlarıyla birlikte kullanıldığında dikkatli kullanılmalıdır çünkü kapivasertib, bu substratların sistemik maruziyetini azaltabilir.

Dar terapötik indekse sahip UGT1A1 substratları

In vitro değerlendirmeler, kapivasertibin UGT1A1 enzimlerinin aktivitelerini inhibe etme potansiyeline sahip olduğunu göstermiştir. Kapivasertib, dar bir terapötik indekse sahip olan UGT1A1 enzimlerinin hassas substratlarıyla (örn. irinotekan) birlikte kullanıldığında dikkatli kullanılmalıdır çünkü kapivasertib bu substratların sistemik maruziyetini artırabilir.

Hepatik taşıyıcılar (BCRP, OATP1B1, OATP1B3) ile etkileşimler
BCRP, OATP1B1 ve/veya OATP1B3 inhibisyonuna duyarlı tıbbi ürünlerin maruziyeti, eğer CYP3A4 tarafından metabolize edilirlerse, TRUQAP ile birlikte uygulandığında artabilir. Bu, toksisitenin artmasına neden olabilir. Terapötik pencerelerine bağlı olarak, CYP3A4 tarafından metabolize edilen (örn. simvastatin), BCRP, OATP1B1 ve/veya OATP1B3 inhibisyonuna duyarlı tıbbi ürünler için doz ayarlaması gerekli olabilir. CYP3A4, BCRP, OATP1B1 ve

OATP1B3 inhibitörleriyle birlikte uygulamaya ilişkin tavsiyeler için diğer tıbbi ürünlerin KÜB'lerine başvurulmalıdır.

Renal taşıyıcılar (MATE1, MATE2K, OCT2) ile etkileşimler
MATE1, MATE2K ve/veya OCT2 inhibisyonuna duyarlı tıbbi ürünlerin maruziyeti, TRUQAP ile birlikte uygulandığında artabilir. Bu, toksisitenin artmasına neden olabilir. Terapötik pencerelerine bağlı olarak, MATE1, MATE2K ve OCT2 inhibisyonuna duyarlı tıbbi ürünler için (örn. dofetilid, prokainamid) doz ayarlaması gerekebilir. MATE1, MATE2K ve/veya OCT2 inhibitörleriyle birlikte uygulamaya ilişkin tavsiyeler için diğer tıbbi ürünlerin KÜB'lerine başvurulmalıdır. OCT2, MATE1 ve MATE2K'nin kapivasertib tarafından inhibisyonuna bağlı olarak TRUQAP tedavisi sırasında geçici serum kreatinin artışları gözlemlenebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar /Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara TRUQAP alırken hamile kalmaktan kaçınmaları tavsiye edilmelidir. Tedaviye başlamadan önce çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara gebelik testi yapılmalı ve sonucun negatif olduğu doğrulanmalıdır. Tedavi boyunca yeniden test yapılması düşünülmelidir.

Hastalara TRUQAP kullanımı sırasında ve TRUQAP tedavisinin tamamlanmasından sonraki dönemlerde etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmaları önerilmelidir: kadınlarda en az 4 hafta, erkeklerde ise en az 16 hafta.

Gebelik dönemi

TRUQAP'ın hamile kadınlarda kullanımına ilişkin veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesini göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). Bu nedenle gebelik sırasında ve doğum kontrolü kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda TRUQAP önerilmemektedir.

Laktasyon dönemi

Kapivasertibin veya metabolitlerinin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Kapivasertibe maruz kalma, emziren sıçan yavrularında doğrulanmıştır; bu durum, kapivasertibin süte geçtiğini gösterebilir. Emzirilen çocuğa yönelik risk göz ardı edilemez (bkz. Bölüm 5.3). TRUQAP tedavisi sırasında emzirmeye son verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Fertiliteye ilişkin klinik veri bulunmamaktadır. Hayvan çalışmalarında dişi üreme organları üzerinde advers bir etki gözlemlenmemiş ancak sıçanlarda dişi fertilitesi üzerindeki etkisi araştırılmamıştır. Kapivasertib testis toksisitesine yol açmıştır ve üreme potansiyeli olan erkeklerde doğurganlığı bozabilir (bkz. Bölüm 5.3).

Fulvestrant KÜB'ü, Bölüm 4.6'ya bakınız.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Kapivasertib tedavisi sırasında yorgunluk, baş dönmesi ve senkop bildirildiğinden TRUQAP'ın araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde küçük bir etkisi olabilir (bkz. Bölüm 4.8).

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti
TRUQAP'ın güvenlik profilinin özeti, faz III (CAPItello 291) çalışmasında TRUQAP artı fulvestrant alan 355 hastadan elde edilen verilere dayanmaktadır. CAPItello 291'de kapivasertibe maruz kalmanın medyan süresi 5,42 ay olup, hastaların %27'si ≥ 12 ay maruz kalmıştır.

En yaygın görülen advers reaksiyonlar diyare (%72,4), döküntü (%40,3), bulantı (%34,6), yorgunluk (%32,1), kusma (%20,6), stomatit (%17,2), hiperglisemi (%16,9), baş ağrısı (%16,9) ve iştah azalması (%16,6) olmuştur.

En yaygın Derece 3 veya 4 advers reaksiyonlar döküntü (%12,4), diyare (%9,3), hiperglisemi (%2,3), hipokalemi (%2,3), anemi (%2) ve stomatit (%2) olmuştur.

Fulvestrant ile birlikte TRUQAP alan hastaların %6,8'inde ciddi advers reaksiyonlar görülmüştür. TRUQAP artı fulvestrant alan hastalarda bildirilen en yaygın ciddi advers reaksiyonlar arasında döküntü (%2,3), diyare (%1,7) ve kusma (%1,1) yer almaktadır.

Hastaların %17,7'sinde advers reaksiyonlar nedeniyle doz azaltımı bildirilmiştir. TRUQAP dozunun azaltılmasına yol açan en yaygın advers reaksiyonlar diyare (%7,9) ve döküntü (%4,5) olmuştur.

Hastaların %9,6'sında advers reaksiyonlar nedeniyle tedavi sonlandırılmıştır. Tedavinin sonlandırılmasına neden olan en yaygın advers reaksiyonlar döküntü (%4,5), diyare (%2) ve kusma (%2) olmuştur.

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Tablo 8'de, klinik çalışmalarda önerilen dozda fulvestrant ile TRUQAP tedavisi gören hastalardan elde edilen birleştirilmiş verilere dayalı advers etkiler listelenmiştir.

Advers ilaç reaksiyonları (ADR'ler), MedDRA Sistem Organ Sınıfına (SOC) göre düzenlenmektedir. Her bir SOC dahilindeki tercih edilen terimler, sıklığı azalarak ve ardından ciddiyeti azalarak düzenlenmektedir. Advers reaksiyonların meydana gelme sıklıkları şu şekilde tanımlanmaktadır: çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan

(≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo 8 TRUQAP ile tedavi edilen hastalarda gözlenen advers ilaç reaksiyonları

MedDRA SOC	MedDRA terimi	Herhangi bir derece (%)
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	İdrar Yolu Enfeksiyonu[1]	Çok yaygın
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Anemi	Çok yaygın
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Hipersensitive[2]	Yaygın
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Hiperglisemi[2]	Çok yaygın
	İştah azalması	Çok yaygın
	Hipokalemi	Yaygın
	Diyabetik ketoasidoz[3]	Yaygın olmayan
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı	Çok yaygın
	Disguzi	Yaygın
	Baş dönmesi	Yaygın
	Senkop	Yaygın
Gastrointestinal hastalıkları	Ağız kuruluğu	Yaygın
	Karın ağrısı	Yaygın
	İshal[2]	Çok yaygın
	Mide bulantısı	Çok yaygın
	Kusma	Çok yaygın
	Stomatit[4]	Çok yaygın
	Dispepsi	Yaygın
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Döküntü[5]	Çok yaygın
	Pruritus	Çok yaygın
	Cilt kuruluğu	Yaygın
	Eritema multiforme	Yaygın
	İlaç döküntüsü	Yaygın olmayan

MedDRA SOC	MedDRA terimi	Herhangi bir derece (%)
	Dermatit	Yaygın olmayan
	Jeneralize eksfolyatif dermatit	Yaygın olmayan
	Toksik deri döküntüsü	Yaygın olmayan
Böbrek ve idrar hastalıkları	Akut böbrek hasarı	Yaygın
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	Yorgunluk[6]	Çok yaygın
	Mukozal inflamasyon	Yaygın
	Pireksi	Yaygın
Araştırmalar	Kan kreatininde artış	Yaygın
	Glikozile hemoglobin artışı	Yaygın

[1] İdrar yolu enfeksiyonu; idrar yolu enfeksiyonu ve sistiti içerir.
[2] Diğer ilgili terimleri içerir.
[3] Diyabetik ketoasidoz, ketoasidozu içerir.
[4] Stomatit; stomatit, aftöz ülser ve ağız ülserasyonunu içerir.
[5] Döküntü; eritem, döküntü, eritematöz döküntü, maküler döküntü, makülopapüler döküntü, papüler döküntü ve pruritik döküntüyü içerir.
[6] Yorgunluk; yorgunluk ve asteniyi içerir.

Seçilen advers reaksiyonların açıklaması

Hiperglisemi
TRUQAP alan 60 hastada (%16,9) herhangi bir derecede hiperglisemi ve 8 hastada (%2,3) derece 3 veya 4 hiperglisemi meydana gelmiştir. Hipergliseminin ilk ortaya çıkışına kadar geçen medyan süre 15 gündür (aralık: 1 - 367). Çalışmada, 2 hastada (%0,6) doz azaltımı gerekmiş, 1 hastada (%0,3) ise hiperglisemi nedeniyle tedaviyi sonlandırılmıştır. Hiperglisemisi olan 60 hastadan 28'i (%46,7) anti-hiperglisemik tedavi (%16,7'sinde insülin dahil) kullanılarak tedavi edilmiştir. Bkz. Bölüm 4.4.

Diyare
TRUQAP alan hastaların 257 (%72,4)'sinde diyare meydana gelmiştir. 33 hastada (%9,3) derece 3 ve/veya 4 diyare meydana gelmiştir. İlk meydana gelmeye kadar geçen medyan süre 8 gündür (aralık: 1 - 519). 28 hastada (%7,9) dozun azaltımı gerekmiş ve 7 hastada (%2) diyare nedeniyle TRUQAP sonlandırılmıştır. Diyaresi olan 257 hastanın %59'unda (151/257) diyare semptomlarını tedavi etmek için anti-diyare ilaç kullanmak gerekmiştir.

Döküntü
143 hastada (%40,3) döküntü (eritem, döküntü, eritematöz döküntü, maküler döküntü, makülo-papüler döküntü, papüler döküntü ve kaşıntılı döküntü dahil) bildirilmiştir. İlk döküntü oluşumuna kadar geçen medyan süre 12 gündür (aralık: 1-226). Kapivasertib alan hastaların 44'ünde (%12,4) derece 3 ve/veya 4 ortaya çıkmıştır. 6 hastada (%1,7) eritema multiforme ortaya çıkmış ve en yüksek derece, 3 hastada (%0,8) derece 3 olarak görülmüştür. 2 hastada (%0,6) jeneralize eksfolyatif dermatit meydana gelmiştir, bu olaylar derece 3 şiddetinde saptanmıştır. 16 hastada (%4,5) dozun azaltımı gerekmiş ve 16 hasta (%4,5) döküntü nedeniyle TRUQAP sonlandırılmıştır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

TRUQAP ile doz aşımı durumunda spesifik bir tedavi şu anda mevcut değildir. Endike kapivasertib dozundan daha yüksek doz, diyare de dahil olmak üzere kapivasertib advers reaksiyon riskini artırabilir. Doktorlar genel destekleyici önlemleri uygulamalı ve hastalar semptomatik olarak tedavi edilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajanlar, diğer protein kinaz inhibitörleri
ATC kodu: L01EX27

Etki mekanizması

Kapivasertib, serin/treonin kinaz AKT'nin (AKT1, AKT2 ve AKT3) 3 izoformunun tamamının kinaz aktivitesinin güçlü, seçici bir inhibitörüdür. AKT, hücresel hayatta kalma, proliferasyon, hücre döngüsü, metabolizma, gen transkripsiyonu ve hücre göçü dahil olmak üzere çoklu hücresel prosesleri düzenleyen fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K) sinyalleme kademesinde pivotal bir noddur. Tümörlerdeki AKT aktivasyonu, diğer sinyal yolaklarından yukarı yönde aktivasyonun, *AKT1* mutasyonlarının, Fosfataz ve Tensin Homolog (PTEN) fonksiyonunun kaybının ve PI3K'nin katalitik alt birimindeki (*PIK3CA*) mutasyonların bir sonucudur.

Kapivasertib, PIK3CA veya AKT1 mutasyonları veya PTEN değişiklikleri olan veya olmayan meme kanseri hücre hatları da dahil olmak üzere solid tümörlerden ve hematolojik hastalıklardan türetilen hücre dizilerinin büyümesini azaltır.

Kapivasertib ve fulvestrant ile tedavi, farklı meme kanseri alt gruplarını temsil eden bir dizi ER+ insan meme kanseri PDX modelinde anti-tümör yanıtı göstermiştir. Bu, *PIK3CA, PTEN* veya *AKT1*'de tespit edilebilir mutasyon veya değişiklik olan ve olmayan modelleri içermiştir.

Kardiyak elektrofizyoloji
Kapivasertib 80 - 800 mg dozları alan ileri evre solid maligniteli 180 hastadan alınan verilerin maruziyet-yanıt analizine dayanarak, günde iki kez 400 mg'ın ardından tahmin edilen düzeltilmiş QT aralığı uzaması ortalama kararlı hal C_{maks}'ta 3,87 ms bulunmuştur.

Klinik etkililik

CAPItello 291, aromataz inhibitörü (AI) bazlı tedavi sırasında veya sonrasında nüksetmeyi veya progresyonu takiben lokal ileri evre (ameliyat edilemeyen) veya metastatik ER pozitif ve HER2 negatif (IHC 0 veya 1+ ya da IHC 2+/ISH- olarak tanımlanan), çalışmaya katılan

hastaların 289'unda bir veya daha fazla uygun *PIK3CA/AKT1/PTEN* değişikliği olan, meme kanseri olan premenopozal veya post-menopozal yetişkin kadınlarda ve yetişkin erkeklerde TRUQAP'ın fulvestrant ile kombinasyon halinde etkililiğini ve güvenliliğini değerlendirmek üzere tasarlanmış, 708 hastayı kapsayan, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmadır.

Lokal ileri evre (ameliyat edilemeyen) veya metastatik hastalık için 2 basamaktan fazla endokrin tedavisi gören, lokal ileri evre (ameliyat edilemeyen) veya metastatik hastalık için 1 basamaktan fazla kemoterapi alan, daha önce AKT, PI3K, mTOR inhibitörleri, fulvestrant ve/veya diğer SERD'ler ile tedavi görmüş, klinik olarak anlamlı glukoz metabolizması anormallikleri (insülin tedavisi gerektiren Tip 1 veya Tip 2 diyabetli hastalar ve/veya HbA1c > %8 (63,9 mmol/mol)), klinik olarak anlamlı kalp hastalığı öyküsü ve hastayı endokrin tedavi için uygunsuz hale getiren semptomatik viseral hastalık veya hastayı endokrin tedavisi için uygunsuz kılan herhangi bir hastalık yükü olan hastalar hariç tutulmuştur.

Hastalar, 28 günlük tedavi siklusunun her bir haftasında 4 gün boyunca günde iki kez 400 mg TRUQAP (N=355) veya plasebo (N=353) almak ve ardından 3 gün tedaviye ara vermek üzere 1:1 randomize edilmiştir. Fulvestrant 500 mg, 1. siklusun 1. ve 15. günlerinde ve ardından 28 günlük siklusun 1. gününde uygulanmıştır. Premenopozal veya perimenopozal kadınlar bir LHRH agonisti ile tedavi edilmiştir. Randomizasyon, karaciğer metastazlarının varlığına, CDK4/6 inhibitörleriyle önceki tedaviye ve coğrafi bölgeye göre sınıflandırılmıştır. Tedavi, hastalık progresyonuna, ölüme, rızanın geri çekilmesine veya kabul edilemez toksisiteye kadar uygulanmıştır. *PIK3CA/AKT1/PTEN* ile değişiklik durumunu merkezi testle geriye dönük olarak belirlemek için randomizasyondan önce bir tümör örneği toplanmıştır.

Demografik ve başlangıç özellikler kollar arasında iyi dengelenmiştir. 708 hastanın medyan yaşı 58'dir (aralık: 26 - 90 ve %30,7'si 65 yaşın üzerinde); hastaların %99'u kadın, %57,5'i Beyaz, %26,7'si Asyalı, %1,1'i Siyahidir; Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (ECOG) performans durumu hastaların %65,7'sinde 0, %34,2'sinde 1'dir, hastaların %21,8'i premenopozal veya perimenopozaldir. Tüm hastalar daha önce endokrin bazlı tedavi almıştır (%100'ü AI bazlı tedavi ve %44,1'i tamoksifen almıştır). Hastaların %70,1'inde daha önce CDK4/6 inhibitörü ile tedavi uygulandığı bildirilmiştir. Hastaların %18,2'sinde lokal olarak ileri evre (ameliyat edilemeyen) veya metastatik hastalık için kemoterapi bildirilmiştir. *PIK3CA/AKT1/PTEN* ile değiştirilmiş alt gruptaki hastaların hasta demografik özellikleri genel olarak çalışma popülasyonunun tamamını temsil etmiştir.

Çift primer sonlanım noktası, genel popülasyonda araştırmacı tarafından değerlendirilen progresyonsuz sağkalım (PFS) ve Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri (RECIST) v1.1'e göre *PIK3CA/AKT1/PTEN* ile değiştirilmiş alt grupta PFS olmuştur.

15 Ağustos 2022 tarihli veri kesme tarihinde (DCO), çalışma hem genel popülasyonda hem de *PIK3CA/AKT1/PTEN* ile değiştirilmiş alt grupta plasebo artı fulvestrant alan hastalara kıyasla TRUQAP artı fulvestrant alan hastaların PFS'sinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme göstermiştir (bkz. Tablo 9). Tümörlerinde *PIK3CA/AKT1/PTEN* değişikliği olmayan 313 (%44) hastada PFS'nin keşifsel analizi 0,79'luk bir HR göstermiştir (95% GA: 0,61, 1,02); bu da genel popülasyondaki farklılığın öncelikle tümörlerinde *PIK3CA/AKT1/PTEN* değişikliği olan hasta popülasyonunda görülen sonuçlara atfedilebileceğini göstermektedir. Araştırmacı değerlendirmesine göre PFS sonuçları, körleştirilmiş bağımsız merkezi inceleme (BICR) değerlendirmesinden elde edilen tutarlı sonuçlarla desteklenmiştir. TRUQAP artı fulvestrant ve plasebo artı fulvestrant alan hastalarda araştırmacı tarafından değerlendirilen ORR, genel

popülasyonda sırasıyla %22,9 ve %12,2 ve değiştirilmiş alt grupta sırasıyla %28,8 ve %9,7 bulunmuştur.

OS'nin önceden belirlenmiş bir ara analizi (DCO 15 Nisan 2024, hastaların %59'u ölmüştür) *PIK3CA/AKT1/PTEN*'de değişiklik saptanmış alt grupta 0,88'lik bir HR göstermiştir (95% GA: 0,65, 1,19).

Etkinlik sonuçları Tablo 9 ve Şekil 1'de sunulmaktadır.

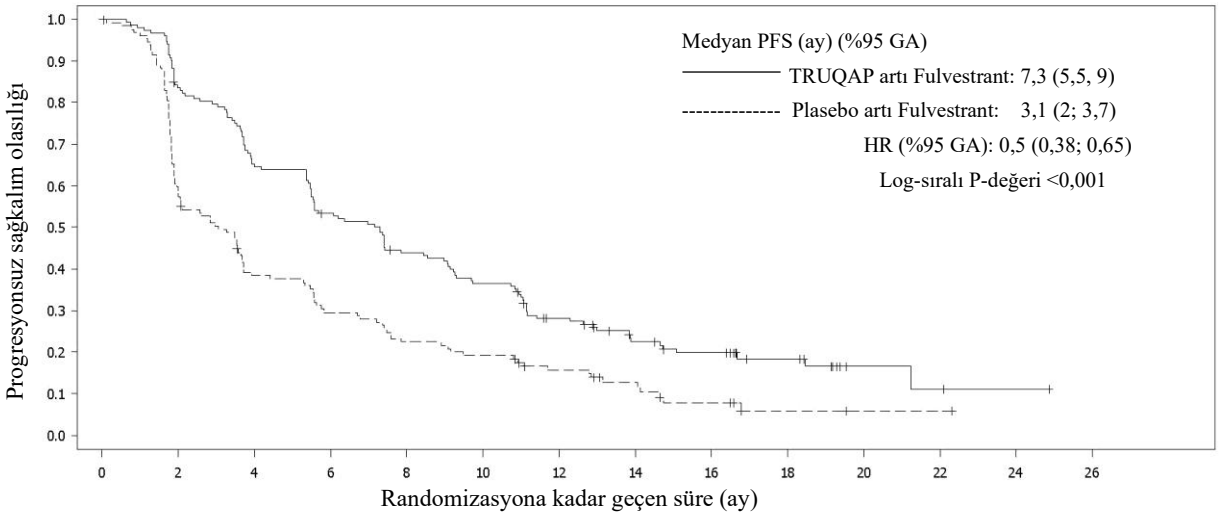
Tablo 9 *PIK3CA/AKT1/PTEN* ile değiştirilmiş alt grupta araştırmacı değerlendirmesine göre progresyonsuz sağkalım

	***PIK3CA/AKT1/PTEN* ile değiştirilmiş alt grup N = 289**	
	TRUQAP artı fulvestrant N = 155	**Plasebo artı fulvestrant N = 134**
PFS olayı sayısı – n (%)	121 (78,1)	115 (85,8)
Medyan PFS ay (%95 GA)	7,3 (5,5; 9)	3,1 (2; 3,7)
Tehlike oranı (%95 GA)[a]	0,5 (0,38; 0,65)	
p-değeri[b]	<0,001	

[a] Sınıflandırılmış Cox orantılı tehlikeler modeli. Tehlike oranı < 1, Kapivasertib + fulvestrantı lehinedir. Genel popülasyon için log-sıra testi ve Cox modeli, karaciğer metastazlarının varlığına (evet ve hayır), daha önce CDK4/6 inhibitörlerinin kullanımına (evet ve hayır) ve coğrafi bölgeye (Bölge 1: Amerika Birleşik Devletleri, Kanada, Batı Avrupa, Avustralya ve İsrail, Bölge 2: Latin Amerika, Doğu Avrupa ve Rusya ve Bölge 3: Asya) göre sınıflandırılmıştır. Değiştirilen popülasyon için log-sıra testi ve Cox modeli, karaciğer metastazlarının varlığına (evet ve hayır) ve daha önce CDK4/6 inhibitörlerinin kullanımına (evet ve hayır) göre sınıflandırılmıştır.

[b] Sınıflandırılmış log-sıra testi.

Şekil 1 – Kaplan-Meier progresyonsuz sağkalım grafiği – CAPItello-291 (araştırmacı değerlendirmesi, *PIK3CA/AKT1/PTEN* ile değiştirilmiş alt grup)



Risk altındaki hasta sayısı

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

Pediyatrik popülasyon

Ürünümüzün ruhsatlı olduğu Avrupa ülkelerinde, meme kanserinde pediyatrik popülasyonun tüm alt gruplarında TRUQAP ile yapılan çalışmaların sonuçlarını sunma yükümlülüğünden feragat edilmiştir (pediyatrik kullanıma ilişkin bilgilendirme için bkz. Bölüm 4.2).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Kapivasertibin farmakokinetiği sağlıklı gönüllülerde ve solid tümörlü hastalarda tanımlanmıştır. Sistemik maruziyet (EAA ve C_{maks}), hastalara tek doz uygulamadan sonra 80 ila 800 mg doz aralığı boyunca orantılı olarak artmıştır. Günde iki kez 80 ila 600 mg'lık çoklu doz uygulamasından sonra, EAA, doz orantılı olandan biraz daha fazla artmıştır. Kapivasertibin 4 gün günde iki kez 400 mg uygulanıp ve 3 gün ara verilerek aralıklı dozlanmasının ardından, 2. haftadan itibaren her hafta her 3. ve 4. dozlama gününde, EAA 8.069 hng/mL (%37) ve C_{maks} 1.371 ng/mL (%30) olarak kararlı hal konsantrasyonlarına ulaşılması öngörülmektedir. Dozun kesildiği günlerde, plazma konsantrasyonları düşüktür (kararlı durum C_{maks}'ın yaklaşık %0,5 ila %15'i).

Emilim:

Kapivasertib, hastalarda yaklaşık 1-2 saatte gözlemlenen pik konsantrasyonu (C_{maks}) ile hızlıca emilir. Ortalama mutlak biyoyararlanım %29'dur.

Gıda etkisi

Kapivasertib, yüksek yağlı, yüksek kalorili bir yemekten (yaklaşık 1000 kcal) sonra uygulandığında, tokluk/açlık oranı, gece boyunca aç kaldıktan sonra verildiği zamana kıyasla EAA ve C_{maks} için sırasıyla 1,32 ve 1,23 olmuştur. Kapivasertib az yağlı, düşük kalorili bir yemekten (yaklaşık 400 kcal) sonra uygulandığında, maruziyet, EAA ve C_{maks} için sırasıyla 1,14 ve 1,21'lik tokluk/açlık oranlarıyla aç karnına uygulamadan sonraki maruziyete benzer olmuştur. Gıda ile birlikte uygulama, maruziyette klinik olarak anlamlı değişikliklere yol açmamıştır.

Dağılım:

Sağlıklı gönüllülere intravenöz uygulamadan sonra ortalama dağılım hacmi 2,6 L/kg olmuştur. Kapivasertib, plazma proteinine geniş ölçüde bağlanmamaktadır (bağlanmayan yüzde %22) ve plazma/kan oranı 0,71'dir.

Biyotransformasyon:

Kapivasertib primer olarak CYP3A4 ve UGT2B7 enzimleri tarafından metabolize edilir. İnsan plazmasındaki ana metabolit, ilaç ilgili toplam materyalin %83'ünü oluşturan eter glukuroniddir. Minör bir oksidatif metabolitin miktarı %2 olarak belirlenmiş ve kapivasertib, dolaşımdaki toplam ilaç ilgili materyalin %15'ini oluşturmuştur. Hiçbir aktif metabolit tanımlanmamıştır.

Eliminasyon:

Hastalarda çoklu dozlama sonrasında etkin yarılanma ömrü 8,3 saattir. Sağlıklı gönüllülere tek bir IV uygulama sonrasında ortalama toplam plazma klirensi 38 L/saat olmuştur. Ortalama toplam oral plazma klirensi, tek oral uygulamadan sonra 60 L/saat olmuştur ve günde iki kez 400 mg'lık tekrarlı dozlamanın ardından %8 oranında azalmıştır.

Tek 400 mg'lık oral dozun ardından, radyoaktif dozun ortalama toplam geri kazanımı idrardan %45 ve dışkıdan %50 olmuştur. Renal klirens toplam klirensin %21'i olmuştur. Kapivasertib primer olarak metabolizma yoluyla elimine edilir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Irk, yaş, cinsiyet ve kilonun etkisi
Popülasyon farmakokinetik analizine dayalı olarak EAA ve C_{maks}, ırkın (Beyaz ve Japon hastalar dahil), cinsiyetin veya yaşın kapivasertib maruziyetini anlamlı düzeyde etkilemediğini göstermiştir. Kapivasertibin görünür oral klirensi ile vücut ağırlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon görülmüştür. Vücut ağırlığı 66 kg olan bir hastayla karşılaştırıldığında, 47 kg'lık bir hastanın %12 daha yüksek EAA'ya sahip olacağı tahmin edilmektedir. Kapivasertib maruziyeti üzerindeki öngörülen etki küçük olduğundan, vücut ağırlığına dayalı doz modifikasyonu için herhangi bir temel bulunmamaktadır.

Böbrek yetmezliği
Popülasyon farmakokinetik analizlerine göre, hafif böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi 60 ila 89 mL/dak) EAA ve C_{maks} değerleri normal böbrek fonksiyonu olan hastalarla karşılaştırıldığında %1 daha yüksek olmuştur. Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda

(kreatinin klirensi 30 ila 59 mL/dak) normal böbrek fonksiyonu olan hastalarla karşılaştırıldığında EAA ve C_{maks} %16 daha yüksek olmuştur.

Şiddetli böbrek yetmezliği veya son evre böbrek hastalığına (kreatinin klirensi < 30 ml/dak) ilişkin veri bulunmamaktadır.

Karaciğer yetmezliği
Popülasyon farmakokinetik analizlerine göre, EAA ve C_{maks}, hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda (bilirubin ≤ ULN ve AST (Aspartat Aminotransferaz) > ULN veya bilirubin > 1 ULN ila ≤ 1,5 ULN), karaciğer fonksiyonu normal olan hastalarla (bilirubin ≤ ULN ve AST ≤ ULN)) karşılaştırıldığında %5 daha yüksek olmuştur. Orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda (bilirubin > 1,5 ULN ila ≤ 3 ULN), karaciğer fonksiyonu normal olan hastalara kıyasla EAA %17 ve C_{maks} %13 daha yüksek olmuştur. Orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarla ilgili sınırlı veri bulunmaktadır ve ciddi karaciğer yetmezliğiyle ilgili veri bulunmamaktadır.

İlaç-ilaç etkileşimleri

Sağlıklı gönüllülerde 3 gün boyunca asit azaltıcı ajan rabeprazol 20 mg BID'nin tekrarlanan dozlamasından sonra tek doz 400 mg kapivasertibin birlikte uygulanması, kapivasertib maruziyetinde klinik olarak anlamlı değişikliklere yol açmamıştır.

İn vitro çalışmalar kapivasertibin primer olarak CYP3A4 ve UGT2B7 enzimleri tarafından metabolize edildiğini göstermiştir. CYP3A4 etkileşimlerine (itrakonazol ve enzalutamid) dayalı olası ilaç ilaç etkileşimini (DDI) araştıran klinik DDI çalışmalarının sonuçları yukarıdaki Bölüm 4.5'te yer almaktadır. UGT2B7 etkileşimlerine dayalı olası DDI'leri araştıran klinik DDI çalışmaları yapılmamıştır.

Kapivasertib *in vitro* çalışmalarda CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 ve UGT1A1'i inhibe etmiştir ve CYP1A2, CYP2B6 ve CYP3A4 metabolize eden enzimleri indüklemiştir. Ayrıca *in vitro* BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT3, OCT2, MATE1 ve MATE2K ilaç taşıyıcılarını inhibe etmiştir. CYP3A4 etkileşimlerine (midazolam) dayalı olası DDI'leri araştıran klinik DDI çalışmasının sonuçları yukarıdaki Bölüm 4.5'te yer almaktadır. CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6, UGT1A1, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT3, OCT2, MATE1 ve MATE2K etkileşimlerine dayalı olası DDI'leri araştıran klinik DDI çalışmaları yapılmamıştır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik dışı/Tekrarlanan doz toksisitesi

Toksisitenin ana hedef organları veya sistemleri insülin sinyallemesi (sıçanlarda ve köpeklerde artan glikoz ve insülin seviyeleri), erkek üreme organları (sıçanlarda ve köpeklerde tübüler dejenerasyon) ve sıçanlarda böbrek sistemi (poliüri, tübüler epitel hücre boyutunda azalma, böbrek boyutunda ve ağırlığında azalma) olmuştur. Bir aylık dozlamayı takiben mevcut olan bulgular, dozun kesilmesinden sonraki 1 ay içinde büyük ölçüde düzelmiştir. Bulgular, önerilen günde iki kez 400 mg dozunda (toplam EAA'ya dayalı olarak) insanlardakine benzer veya daha düşük plazma konsantrasyonlarında (yaklaşık 0,14 ila 2 kat) ortaya çıkmıştır. Köpeklerde, önerilen günde iki kez 400 mg dozda (bağlanmayan C_{maks}'a dayalı olarak) insanlarda beklenen klinik maruziyetin yaklaşık 1,4 ila 2,7 katı plazma konsantrasyonlarında kardiyovasküler etkiler (QTc aralığının uzaması, kardiyak kontraktilite artışı ve kan basıncının azalması) görülmüştür.

Mutajenisite ve karsinojenisite

Kapivasertib *in vitro* mutajenik veya genotoksik potansiyel göstermemiştir. Sıçanlara oral olarak dozlama yapıldığında, kapivasertib anöjenik etki mekanizması yoluyla kemik iliğinde mikronükleusları indüklemiştir.

Kapivasertib ile karsinojenisite çalışmaları yapılmamıştır.

Üreme toksisitesi

Embriyofetal/Gelişimsel toksisite
Sıçanlarda yapılan bir embriyofetal çalışmada kapivasertib, implantasyon sonrası kayıpta artışa, erken embriyonik ölümlerde artışa, ayrıca gravid uterus ve fetal ağırlıkta azalmaya ve minör fetal viseral varyasyonlarına neden olmuştur. Bu etkiler, maternal toksisiteye yol açan ve plazma konsantrasyonları, önerilen günde iki kez 400 mg dozunda (toplam EAA'ya dayalı olarak) insanlardaki maruziyetin yaklaşık 0,8 katı olduğu 150 mg/kg/gün doz seviyesinde görülmüştür. Kapivasertib, hamile sıçanlara gestasyon boyunca ve erken laktasyon boyunca 150 mg/kg/gün dozunda uygulandığında, döküntü ve yavru ağırlıklarında azalma meydana gelmiştir.

Emzirilen yavrularda kapivasertibe maruziyet, kapivasertibin insan sütüne geçme potansiyeli gösterilerek doğrulanmıştır.

Fertilite

Kapivasertib, testis toksisitesine neden olmuştur ve üreme potansiyeli olan erkeklerde fertiliteyi bozabilir. Dişi fertilitesi üzerindeki etkiler hayvanlarda araştırılmamıştır. Dişilerde yapılan tekrarlanan doz toksisite çalışmaları, sıçanlarda uterusta bazı ağırlık değişikliklerinin olduğunu ve bunların östrus döngüsü değişikliklerine atfedildiğini bildirmiştir. Sıçan ve köpek çalışmalarında yapılan histopatolojik inceleme, dişi üreme organları üzerinde tedaviye bağlı herhangi bir etki göstermemiştir; bu değişiklikler, dişi fertilitesi üzerinde advers bir etkinin göstergesi olabilir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği
Mikrokristalin selüloz
Kalsiyum hidrojen fosfat
Kroskarmelloz sodyum
Magnezyum stearat

Film kaplama
Hipromelloz
Titanyum dioksit
Makrogol 3350
Polidekstroz
Kopovidon
Trigliseritler, orta zincirli

Demir oksit siyah
Demir oksit kırmızı
Demir oksit sarı

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf Ömrü

48 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Alüminyum/alüminyum blister 16 film kaplı tablet içerir. Ambalaj 64 tablet (4 blister) içerir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürün ya da atık materyaller, "Tıbbi Atıkların Kontrolü" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü" yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

AstraZeneca İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti.
Şişli/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2026/311

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 31.07.2026
Ruhsat yenileme tarihi:-

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ