

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλέπε παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

TRUQAP 160 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

TRUQAP 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

TRUQAP 160 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 160 mg καπιβασερτίμη.

TRUQAP 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 200 mg καπιβασερτίμη.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (δισκίο).

TRUQAP 160 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κυκλικά, αμφίκυρτα, μπεζ επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία που φέρουν τη χάραξη «CAV» πάνω από την ένδειξη «160» από τη μία πλευρά και δε φέρουν ενδείξεις στην άλλη πλευρά. Διαμέτρου περίπου: 10 mm.

TRUQAP 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Αμφίκυρτα, μπεζ επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σχήματος καψακίου που φέρουν τη χάραξη «CAV 200» από τη μία πλευρά και δε φέρουν ενδείξεις στην άλλη πλευρά. Μέγεθος κατά προσέγγιση: 14,5 mm (μήκος), 7,25 mm (πλάτος).

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το TRUQAP ενδείκνυται σε συνδυασμό με φουλβεστράντη για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με θετικό στους οιστρογονικούς υποδοχείς (ER), HER2 αρνητικό τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού με μία ή περισσότερες μεταλλάξεις στα *PIK3CA/AKT1/PTEN*, έπειτα από υποτροπή ή εξέλιξη κατά τη διάρκεια ή μετά από ένα σχήμα βασισμένο σε ενδοκρινική θεραπεία (βλ. παράγραφο 5.1).

Σε προ- ή περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, το TRUQAP με τη φουλβεστράντη πρέπει να συνδυάζεται με έναν αγωνιστή εκλυτικής ορμόνης της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LHRH).

Για τους άνδρες, το ενδεχόμενο χορήγησης ενός αγωνιστή της LHRH σύμφωνα με τα τρέχοντα πρότυπα κλινικής πρακτικής θα πρέπει να εξετάζεται.

## 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με TRUQAP πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται από ιατρό έμπειρο στη χρήση αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Οι ασθενείς με ER θετικό, HER2 αρνητικό προχωρημένο καρκίνο του μαστού πρέπει να επιλέγονται για θεραπεία με TRUQAP με βάση την παρουσία μίας ή περισσότερων μεταλλαγών στα *PIK3CA/AKT1/PTEN* κατόπιν αξιολόγησης με IVD που φέρει σήμανση CE με τον αντίστοιχο επιδιωκόμενο σκοπό. Εάν δεν υπάρχει διαθέσιμο IVD με σήμανση CE, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί μια εναλλακτική επικυρωμένη δοκιμή.

### Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του TRUQAP είναι 400 mg (δύο δισκία των 200 mg) δις ημερησίως, με διαφορά περίπου 12 ωρών (συνολική ημερήσια δόση 800 mg), για 4 ημέρες ακολουθούμενες από 3 ημέρες χωρίς θεραπεία. Βλέπε Πίνακα 1.

**Πίνακας 1 Δοσολογικό σχήμα του TRUQAP για κάθε εβδομάδα**

| Ημέρα | 1          | 2          | 3          | 4          | 5* | 6* | 7* |
|-------|------------|------------|------------|------------|----|----|----|
| Πρωί  | 2 x 200 mg | 2 x 200 mg | 2 x 200 mg | 2 x 200 mg |    |    |    |
| Βράδυ | 2 x 200 mg | 2 x 200 mg | 2 x 200 mg | 2 x 200 mg |    |    |    |

\* Δε λαμβάνεται δόση την ημέρα 5, 6 και 7.

Το TRUQAP πρέπει να συγχωρηγείται με φουλβεστράντη. Η συνιστώμενη δόση της φουλβεστράντης είναι 500 mg χορηγούμενη τις Ημέρες 1, 15 και 29 και μία φορά το μήνα στη συνέχεια. Ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) της φουλβεστράντης για περισσότερες πληροφορίες.

### Παράλειψη δόσης

Εάν μια δόση του TRUQAP παραληφθεί, μπορεί να ληφθεί εντός 4 ωρών μετά από την ώρα που συνήθως λαμβάνεται. Μετά από περισσότερες από 4 ώρες, η δόση πρέπει να παραληφθεί. Η επόμενη δόση του TRUQAP πρέπει να ληφθεί τη συνήθη ώρα. Πρέπει να μεσολαβούν τουλάχιστον 8 ώρες μεταξύ των δόσεων.

### Έμετος

Εάν ο ασθενής κάνει έμετο, δεν πρέπει να ληφθεί επιπρόσθετη δόση. Η επόμενη δόση του TRUQAP πρέπει να ληφθεί τη συνήθη ώρα.

### Διάρκεια θεραπείας

Η θεραπεία με καπιβασερτίμπη πρέπει να συνεχιστεί μέχρι να εμφανιστεί εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα.

### Προσαρμογές της δόσης

Η θεραπεία με TRUQAP μπορεί να διακοπεί για τη διαχείριση ανεπιθύμητων ενεργειών και μπορεί να εξεταστεί η μείωση της δόσης. Οι μειώσεις της δόσης για το TRUQAP πρέπει να πραγματοποιούνται όπως περιγράφεται στον Πίνακα 2. Η δόση της καπιβασερτίμπης μπορεί να μειωθεί έως και δύο φορές. Οδηγίες τροποποίησης της δόσης για συγκεκριμένες ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθεται στους Πίνακες 3-5.

**Πίνακας 2 Οδηγίες μείωσης της δόσης του TRUQAP για ανεπιθύμητες ενέργειες**

| TRUQAP                   | Δόση και πρόγραμμα                                                           | Αριθμός και περιεκτικότητα των δισκίων |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| Δόση έναρξης             | 400 mg δις ημερησίως για 4 ημέρες ακολουθούμενες από 3 ημέρες χωρίς θεραπεία | Δύο δισκία των 200 mg δις ημερησίως    |
| Πρώτη μείωση της δόσης   | 320 mg δις ημερησίως για 4 ημέρες ακολουθούμενες από 3 ημέρες χωρίς θεραπεία | Δύο δισκία των 160 mg δις ημερησίως    |
| Δεύτερη μείωση της δόσης | 200 mg δις ημερησίως για 4 ημέρες ακολουθούμενες από 3 ημέρες χωρίς θεραπεία | Ένα δισκίο των 200 mg δις ημερησίως    |

*Υπεργλυκαιμία*

**Πίνακας 3 Συνιστώμενη τροποποίηση της δόσης για το TRUQAP για υπεργλυκαιμία<sup>α</sup>**

| Βαθμός κατά CTCAE <sup>β</sup> και τιμές γλυκόζης νηστείας (FG) <sup>γ</sup> πριν τη δόση του TRUQAP | Συστάσεις <sup>δ</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Βαθμός 1</b><br>> ULN-160 mg/dL ή > ULN-8,9 mmol/L                                                | Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του TRUQAP.<br>Εξετάστε το ενδεχόμενο έναρξης ή εντατικοποίησης της από στόματος αντιδιαβητικής θεραπείας <sup>ε</sup> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Βαθμός 2</b><br>> 160-250 mg/dL ή > 8,9-13,9 mmol/L                                               | Διακόψτε προσωρινά το TRUQAP και ξεκινήστε ή εντατικοποιήστε την από στόματος αντιδιαβητική θεραπεία.<br>Εάν επιτευχθεί βελτίωση σε $\leq 160$ mg/dL (ή $\leq 8,9$ mmol/L) εντός 28 ημερών, ξεκινήστε εκ νέου το TRUQAP στο ίδιο επίπεδο δόσης και διατηρήστε την αρχική ή την εντατικοποιημένη αντιδιαβητική θεραπεία.<br>Εάν επιτευχθεί βελτίωση σε $\leq 160$ mg/dL (ή $\leq 8,9$ mmol/L) μετά από 28 ημέρες, ξεκινήστε εκ νέου το TRUQAP σε ένα χαμηλότερο δοσολογικό επίπεδο και διατηρήστε την αρχική ή την εντατικοποιημένη αντιδιαβητική θεραπεία.                                                                                                                                                              |
| <b>Βαθμός 3</b><br>> 250-500 mg/dL ή > 13,9-27,8 mmol/L                                              | Διακόψτε προσωρινά το TRUQAP και συμβουλευτείτε διαβητολόγο.<br>Ξεκινήστε ή εντατικοποιήστε την από στόματος αντιδιαβητική θεραπεία. Εξετάστε, επιπρόσθετα αντιδιαβητικά φαρμακευτικά προϊόντα όπως η ινσουλίνη <sup>στ</sup> , ως ενδείκνυνται κλινικά.<br>Εξετάστε το ενδεχόμενο ενδοφλέβιας ενυδάτωσης και παρέχετε κατάλληλη κλινική διαχείριση σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες γραμμές.<br>Εάν η FG μειωθεί σε $\leq 160$ mg/dL (ή $\leq 8,9$ mmol/L) εντός 28 ημερών, ξεκινήστε εκ νέου το TRUQAP σε ένα χαμηλότερο δοσολογικό επίπεδο και διατηρήστε την αρχική ή την εντατικοποιημένη αντιδιαβητική θεραπεία.<br>Εάν η FG δε μειωθεί σε $\leq 160$ mg/dL (ή $\leq 8,9$ mmol/L) εντός 28 ημερών ύστερα από |

| Βαθμός κατά CTCAE <sup>β</sup> και τιμές γλυκόζης νηστείας (FG) <sup>γ</sup> πριν τη δόση του TRUQAP | Συστάσεις <sup>δ</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                      | κατάλληλη θεραπεία, διακόψτε οριστικά το TRUQAP.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Βαθμός 4</b><br>> 500 mg/dL ή > 27,8 mmol/L                                                       | Διακόψτε προσωρινά το TRUQAP και συμβουλευτείτε διαβητολόγο.<br>Ξεκινήστε ή εντατικοποιήστε κατάλληλη αντιδιαβητική θεραπεία.<br>Εξετάστε το ενδεχόμενο της ινσουλίνης <sup>στ</sup> , (δοσολογία και διάρκεια, ως ενδείκνυται κλινικά), την ενδοφλέβια ενυδάτωση και παρέχετε την κατάλληλη κλινική διαχείριση σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες γραμμές.<br>Εάν η FG μειωθεί σε ≤ 500 mg/dL (ή ≤ 27,8 mmol/L) εντός 24 ωρών, τότε ακολουθήστε την οδηγία στον πίνακα για τον αντίστοιχο βαθμό.<br>Εάν η FG επιβεβαιωθεί στα > 500 mg/dL (ή > 27,8 mmol/L) μετά από 24 ώρες, διακόψτε οριστικά το TRUQAP. |

<sup>α</sup> Για τη διαχείριση πιθανολογούμενης ή επιβεβαιωμένης διαβητικής κετοξέωσης (DKA) ανατρέξτε στην παράγραφο 4.4.

<sup>β</sup> Βαθμολογία σύμφωνα με τα NCI CTCAE Έκδοση 4.03.

<sup>γ</sup> Πρέπει να ληφθούν επίσης υπόψη αυξήσεις της HbA1C.

<sup>δ</sup> Βλέπε παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση για περαιτέρω συστάσεις σχετικά με την παρακολούθηση της γλυκαιμίας και άλλων μεταβολικών παραμέτρων.

<sup>ε</sup> Πρέπει να εξετάζεται η διαβούλευση με διαβητολόγο, όταν επιλέγεται το αντιδιαβητικό φαρμακευτικό προϊόν. Η πιθανότητα υπογλυκαιμίας από τη χορήγηση του αντιδιαβητικού φαρμακευτικού προϊόντος στις ημέρες που δεν χορηγείται το TRUQAP, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη. Οι ασθενείς πρέπει επίσης να εξετάζουν το ενδεχόμενο λήψης συμβουλής από διαιτολόγο ώστε να προβούν σε αλλαγές στον τρόπο ζωής, οι οποίες μπορεί να μειώσουν την υπεργλυκαιμία (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η μετφορμίνη είναι επί του παρόντος το προτιμώμενο από του στόματος αντιδιαβητικό που συνιστάται για τη διαχείριση της υπεργλυκαιμίας που εμφανίζεται σε ασθενείς που συμμετέχουν σε μελέτες για την καπιβασερτίμπη. Η δοσολογία και η διαχείριση των ασθενών που λαμβάνουν το συνδυασμό μετφορμίνης και καπιβασερτίμπης απαιτεί προσοχή. Λόγω της πιθανής αλληλεπίδρασης της μετφορμίνης και της καπιβασερτίμπης (που προκαλείται από την αναστολή των νεφρικών μεταφορέων [π.χ. OCT2] που εμπλέκονται στην απέκκριση της μετφορμίνης), όταν λαμβάνετε ταυτόχρονα καπιβασερτίμπη και μετφορμίνη, συνιστάται εβδομαδιαία παρακολούθηση της κρεατινίνης μετά την έναρξη της μετφορμίνης, για έως και 3 εβδομάδες και στη συνέχεια την Ημέρα 1 κάθε κύκλου μετέπειτα.

Η μετφορμίνη θα πρέπει να χορηγείται μόνο τις ημέρες που χορηγείται επίσης η καπιβασερτίμπη (ο χρόνος ημιζωής της καπιβασερτίμπης είναι περίπου 8 ώρες) και θα πρέπει να διακόπτεται όταν διακοπεί η θεραπεία με καπιβασερτίμπη, εκτός εάν ενδείκνυται διαφορετικά κλινικά.

<sup>στ</sup> Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία σε ασθενείς που λαμβάνουν ινσουλίνη όταν λαμβάνουν θεραπεία με TRUQAP.

#### Διάρροια

Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης δευτερογενούς προφύλαξης σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα διάρροια (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Πίνακας 4 Συνιστώμενη τροποποίηση της δόσης για το TRUQAP για διάρροια

| Βαθμός κατά CTCAE <sup>α</sup> | Συστάσεις                                                                                                                                                                            |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Βαθμός 1</b>                | Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του TRUQAP.<br>Ξεκινήστε κατάλληλη αντιδιαρροϊκή θεραπεία, μεγιστοποιήστε την υποστηρικτική φροντίδα και παρακολουθήστε, ως ενδείκνυται κλινικά. |
| <b>Βαθμός 2</b>                | Ξεκινήστε ή εντατικοποιήστε κατάλληλη αντιδιαρροϊκή θεραπεία, παρακολουθήστε τον ασθενή και, εάν ενδείκνυται κλινικά,                                                                |

| Βαθμός κατά CTCAE <sup>a</sup> | Συστάσεις                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                | διακόψτε τη δόση του TRUQAP για έως και 28 ημέρες έως ότου επανέλθει σε ≤ Βαθμό 1 και συνεχίστε τη χορήγηση του TRUQAP στην ίδια δόση, ή σε ένα χαμηλότερο δοσολογικό επίπεδο, ως ενδείκνυται κλινικά.<br>Εάν η διάρροια Βαθμού 2 είναι εμμένουσα ή υποτροπιάζουσα, διατηρήστε κατάλληλη φαρμακευτική θεραπεία και ξεκινήστε εκ νέου το TRUQAP στο επόμενο χαμηλότερο δοσολογικό επίπεδο, ως ενδείκνυται κλινικά. |
| <b>Βαθμός 3</b>                | Διακόψτε το TRUQAP.<br>Ξεκινήστε ή εντατικοποιήστε κατάλληλη αντιδιαρροϊκή θεραπεία και παρακολουθήστε, ως ενδείκνυται κλινικά.<br>Εάν τα συμπτώματα βελτιωθούν σε ≤ Βαθμό 1 σε 28 ημέρες, συνεχίστε το TRUQAP σε ένα χαμηλότερο δοσολογικό επίπεδο.<br>Εάν το σύμπτωμα δε βελτιωθεί σε ≤ Βαθμό 1 σε 28 ημέρες, διακόψτε οριστικά το TRUQAP.                                                                      |
| <b>Βαθμός 4</b>                | Διακόψτε οριστικά το TRUQAP.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

<sup>a</sup> Βαθμολογία σύμφωνα με τα NCI CTCAE Έκδοση 5.0.

#### *Εξάνθημα και άλλες δερματικές αντιδράσεις στο φάρμακο*

Πρέπει να εξετάζεται η διαβούλευση με δερματολόγο για όλους τους βαθμούς των δερματικών αντιδράσεων στο φάρμακο, ανεξάρτητα από τη σοβαρότητα. Σε ασθενείς με επίμονο εξάνθημα και/ή προηγούμενη εμφάνιση εξανθήματος βαθμού 3, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο δευτερογενούς προφύλαξης με τη συνέχιση των από στόματος αντισταμινικών και/ή τοπικών στεροειδών (βλ. παράγραφο 4.4).

#### **Πίνακας 5 Συνιστώμενη τροποποίηση της δόσης για το TRUQAP για εξάνθημα και άλλες δερματικές αντιδράσεις στο φάρμακο**

| Βαθμός κατά CTCAE <sup>a</sup> | Συστάσεις                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Βαθμός 1</b>                | Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του TRUQAP.<br>Ξεκινήστε τις μαλακτικές κρέμες και εξετάστε το ενδεχόμενο της προσθήκης από στόματος μη κατασταλτικής αντισταμινικής θεραπείας για τη διαχείριση των συμπτωμάτων, ως ενδείκνυται κλινικά.                                             |
| <b>Βαθμός 2</b>                | Ξεκινήστε ή εντατικοποιήστε την τοπική θεραπεία με στεροειδή και εξετάστε το ενδεχόμενο μη κατασταλτικών από στόματος αντισταμινικών.<br>Εάν δεν υπάρχει βελτίωση με τη θεραπεία, διακόψτε το TRUQAP.<br>Συνεχίστε στο ίδιο δοσολογικό επίπεδο μέχρι το εξάνθημα να γίνει κλινικά ανεκτό. |
| <b>Βαθμός 3</b>                | Διακόψτε το TRUQAP.<br>Ξεκινήστε κατάλληλη δερματολογική θεραπεία με τοπικό στεροειδές μέτριας/υψηλότερης περιεκτικότητας, μη κατασταλτικά από στόματος αντισταμινικά και/ή συστηματικά στεροειδή.                                                                                        |

| Βαθμός κατά CTCAE <sup>a</sup> | Συστάσεις                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                | Εάν τα συμπτώματα βελτιωθούν εντός 28 ημερών σε ≤ Βαθμό 1, αρχίστε εκ νέου το TRUQAP σε ένα χαμηλότερο δοσολογικό επίπεδο.<br>Εάν τα συμπτώματα δε βελτιωθούν σε ≤ Βαθμό 1 σε 28 ημέρες, διακόψτε το TRUQAP.<br>Σε ασθενείς με επανεμφάνιση μη ανεκτού εξανθήματος ≥ Βαθμό 3, εξετάστε το ενδεχόμενο της οριστικής διακοπής του TRUQAP. |
| <b>Βαθμός 4</b>                | Διακόψτε οριστικά το TRUQAP.                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

<sup>a</sup> Βαθμολογία σύμφωνα με τα CTCAE Έκδοση 5.0.

*Άλλες τοξικότητες*

**Πίνακας 6 Συνιστώμενη τροποποίηση της δόσης και διαχείριση άλλων τοξικοτήτων (αποκλείοντας την υπεργλυκαιμία, τη διάρροια, το εξάνθημα και άλλες δερματικές αντιδράσεις στο φάρμακο)**

| Βαθμός κατά CTCAE <sup>a</sup> | Συστάσεις                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Βαθμός 1</b>                | Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του TRUQAP, ξεκινήστε κατάλληλη ιατρική θεραπεία και παρακολουθήστε, ως ενδείκνυται κλινικά.                                                                          |
| <b>Βαθμός 2</b>                | Διακόψτε το TRUQAP μέχρι τα συμπτώματα να βελτιωθούν σε ≤ Βαθμό 1.                                                                                                                                        |
| <b>Βαθμός 3</b>                | Διακόψτε το TRUQAP μέχρι τα συμπτώματα να βελτιωθούν σε ≤ Βαθμό 1. Εάν τα συμπτώματα βελτιωθούν, αρχίστε εκ νέου το TRUQAP στην ίδια δόση ή σε ένα χαμηλότερο δοσολογικό επίπεδο, ως ενδείκνυται κλινικά. |
| <b>Βαθμός 4</b>                | Διακόψτε οριστικά το TRUQAP.                                                                                                                                                                              |

<sup>a</sup> Βαθμολογία σύμφωνα με τα CTCAE Έκδοση 5.0.

#### Συγχορήγηση με ισχυρούς και μέτριους αναστολείς του CYP3A4

Η συγχορήγηση του TRUQAP με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 πρέπει να αποφεύγεται. Εάν η συγχορήγηση δεν μπορεί να αποφευχθεί, η δόση του TRUQAP πρέπει να μειωθεί σε 320 mg δις ημερησίως (ισοδύναμη με μια συνολική ημερήσια δόση των 640 mg).

Η δόση του TRUQAP πρέπει να μειωθεί σε 320 mg δις ημερησίως (ισοδύναμη με μια συνολική ημερήσια δόση 640 mg), όταν συγχορηγείται με μέτριους αναστολείς του CYP3A4.

Μετά τη διακοπή ενός ισχυρού ή μέτριου αναστολέα CYP3A4, η δοσολογία του TRUQAP (μετά από 3 έως 5 χρόνους ημιζωής του αναστολέα) που λαμβανόταν πριν από την έναρξη του ισχυρού ή μέτριου αναστολέα CYP3A4, θα πρέπει να συνεχίζεται.

Βλ. παράγραφο 4.5 για περισσότερες πληροφορίες.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2). Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών.

##### Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Το TRUQAP δεν συνιστάται για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, καθώς η ασφάλεια και η φαρμακοκινητική δεν έχουν μελετηθεί σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

### Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Περιορισμένα δεδομένα είναι διαθέσιμα για ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Το TRUQAP πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία μόνο εάν το όφελος υπερτερεί του κινδύνου και αυτοί οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για συμπτώματα τοξικότητας. Το TRUQAP δεν συνιστάται για ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, καθώς η ασφάλεια και η φαρμακοκινητική δεν έχουν μελετηθεί σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του TRUQAP σε παιδιά ηλικίας 0-18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

### Τρόπος χορήγησης

Το TRUQAP προορίζεται για από στόματος χρήση. Τα δισκία μπορούν να ληφθούν με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 5.2). Πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό και να μη μασώνται, συνθλίβονται, διαλύονται ή διχοτομούνται. Κανένα δισκίο δεν πρέπει να ληφθεί εάν είναι σπασμένο, ραγισμένο, ή αν δεν είναι από οποιαδήποτε άποψη ακέραιο, διότι αυτές οι μέθοδοι δεν έχουν μελετηθεί σε κλινικές δοκιμές.

## **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

## **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

### Υπεργλυκαιμία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του TRUQAP σε ασθενείς με προϋπάρχοντα διαβήτη Τύπου 1 ή διαβήτη Τύπου 2 που χρειάζονται ινσουλίνη και/ή σε ασθενείς με  $HbA1C > 8,0\%$  ( $63,9 \text{ mmol/mol}$ ) δεν έχει μελετηθεί καθώς οι ασθενείς αυτοί αποκλείστηκαν από την κλινική μελέτη φάσης III. Η μελέτη αυτή περιλάμβανε 21 (5,9%) ασθενείς στο σκέλος TRUQAP μαζί με φουλβεστράντη με  $HbA1C \geq 6,5\%$ . Η υπεργλυκαιμία αναφέρθηκε συχνότερα σε ασθενείς με αρχική τιμή  $HbA1C \geq 6,5\%$  (38,1% των ασθενών) σε σχέση με αυτούς με αρχική τιμή  $HbA1C < 6,5\%$  (17,8%). Σοβαρή υπεργλυκαιμία, που σχετίζεται με διαβητική κετοξέωση (DKA) και με θανατηφόρες εκβάσεις, εμφανίστηκε σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με TRUQAP (βλ. παράγραφο 4.8). Η DKA μπορεί να εμφανιστεί οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με TRUQAP. Σε ορισμένες περιπτώσεις που αναφέρθηκαν, η DKA αναπτύχθηκε σε λιγότερο από 10 ημέρες. Οι ασθενείς με ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη μπορεί να χρειαστούν εντατικοποιημένη αντιδιαβητική θεραπεία και πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Συνιστάται η διαβούλευση με διαβητολόγο ή επαγγελματία υγείας με εμπειρία στη θεραπεία της υπεργλυκαιμίας σε ασθενείς με διαβήτη.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με το TRUQAP, οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για την πιθανότητα το TRUQAP να προκαλέσει υπεργλυκαιμία (βλ. παράγραφο 4.8) και να τους ζητείται να επικοινωνούν αμέσως με τον επαγγελματία υγείας τους, εάν παρουσιάσουν συμπτώματα υπεργλυκαιμίας (π.χ. υπερβολική δίψα, ούρηση συχνότερη από το συνηθισμένο ή μεγαλύτερη ποσότητα ούρων από το συνηθισμένο, ή αυξημένη όρεξη με απώλεια βάρους). Σε ένα πλαίσιο πρόσθετων συννοσηροτήτων και θεραπειών (π.χ. αφυδάτωση, υποσιτισμός, ταυτόχρονη χημειοθεραπεία/στεροειδή, σηψαιμία), ο κίνδυνος εξέλιξης της υπεργλυκαιμίας σε διαβητική κετοξέωση μπορεί να είναι υψηλότερος. Η DKA πρέπει να θεωρείται ως μία από τις διαφορικές διαγνώσεις σε περίπτωση πρόσθετων μη ειδικών συμπτωμάτων όπως ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος, δυσκολία στην αναπνοή, φρουτώδης οσμή αναπνοής, σύγχυση, ασυνήθιστη κόπωση ή υπνηλία. Σε ασθενείς στους οποίους πιθανολογείται DKA, η θεραπεία με TRUQAP πρέπει να διακόπτεται αμέσως. Εάν η DKA επιβεβαιωθεί, τότε το TRUQAP πρέπει να διακοπεί οριστικά.

Οι ασθενείς πρέπει να ελεγχθούν για τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας (FG) στο αίμα και της HbA1C πριν την έναρξη της θεραπείας με TRUQAP και σύμφωνα με τα χρονικά διαστήματα που αναφέρονται στον Πίνακα 7. Με βάση τη σοβαρότητα της υπεργλυκαιμίας, η δόση του TRUQAP μπορεί να διακοπεί προσωρινά, να μειωθεί ή να διακοπεί οριστικά (βλ. παράγραφο 4.2, Πίνακας 3).

Συνιστάται συχνότερη παρακολούθηση της γλυκόζης στο αίμα σε ασθενείς που αναπτύσσουν υπεργλυκαιμία κατά τη διάρκεια της θεραπείας, σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου κατά την έναρξη για DKA (συμπεριλαμβανομένων αλλά όχι αποκλειστικά του σακχαρώδη διαβήτη, προδιαβήτη, αυτών που λαμβάνουν συστηματικά από στόματος στεροειδή) και σε εκείνους που αναπτύσσουν παράγοντες κινδύνου για DKA κατά τη διάρκεια της θεραπείας (π.χ. λοίμωξη, σηψαιμία, αυξημένη HbA1c) (βλ. Πίνακα 7). Επιπρόσθετα της FG, συνιστάται η παρακολούθηση κετονών (κατά προτίμηση στο αίμα) και άλλων μεταβολικών παραμέτρων (όπως ενδείκνυται) όταν ένας ασθενής εμφανίζει υπεργλυκαιμία.

Επιπλέον της συνιστώμενης διαχείρισης της υπεργλυκαιμίας που περιγράφεται στην Παράγραφο 4.2 Πίνακας 3, συνιστάται η παροχή συμβουλών σχετικά με αλλαγές στον τρόπο ζωής σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου κατά την έναρξη και σε εκείνους που αναπτύσσουν υπεργλυκαιμία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με TRUQAP.

**Πίνακας 7 Πρόγραμμα παρακολούθησης επιπέδων γλυκόζης νηστείας και HbA1c σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με TRUQAP**

|                                                                              | Συνιστώμενο πρόγραμμα παρακολούθησης των επιπέδων γλυκόζης νηστείας και HbA1c σε όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με TRUQAP                                                                                                                                              | Συνιστώμενο πρόγραμμα παρακολούθησης των επιπέδων γλυκόζης νηστείας και HbA1c σε ασθενείς με διαβήτη και οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με TRUQAP <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Κατά την περίοδο ελέγχου, πριν από την έναρξη της θεραπείας με TRUQAP</b> | Ελέγξτε για επίπεδα γλυκόζης νηστείας (FG), HbA1c και βελτιστοποιήστε το επίπεδο γλυκόζης στο αίμα του ασθενούς (βλ. Πίνακα 3).                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Μετά την έναρξη της θεραπείας με TRUQAP</b>                               | <p>Παρακολουθήστε τη γλυκόζη νηστείας τις εβδομάδες 1, 2, 4, 6 και 8 μετά την έναρξη της θεραπείας και μηνιαίως στη συνέχεια.</p> <p>Συνιστάται ο έλεγχος της FG πριν τη δόση την Ημέρα 3 ή 4 της εβδομάδας δοσολογίας.</p> <p>Η HbA1c πρέπει να παρακολουθείται κάθε 3 μήνες.</p> | <p>Παρακολουθήση/αυτοπαρακολούθηση της γλυκόζης νηστείας καθημερινά για τις πρώτες 2 εβδομάδες θεραπείας. Ακολουθώντας, συνέχιση της παρακολούθησης της γλυκόζης νηστείας όσο συχνά χρειάζεται για τη διαχείριση της υπεργλυκαιμίας σύμφωνα με τις οδηγίες ενός επαγγελματία υγείας*.</p> <p>Επιπρόσθετος έλεγχος της HbA1c συνιστάται την εβδομάδα 4 με διαβήτη, προδιαβήτη ή υπεργλυκαιμία κατά την έναρξη.</p> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Η HbA1c πρέπει να παρακολουθείται κάθε 3 μήνες.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Εάν εμφανιστεί υπεργλυκαιμία μετά την έναρξη της θεραπείας με TRUQAP</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <p>Παρακολούθηση της γλυκόζης νηστείας όπως ενδείκνυται κλινικά (τουλάχιστον δύο φορές την εβδομάδα, δηλαδή τις ημέρες κατά τη διάρκεια και εκτός θεραπείας με καπιβασερτίμη) έως ότου η FG μειωθεί στα αρχικά επίπεδα<sup>2</sup>.</p> <p>Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διαβούλευσης με επαγγελματία υγείας με εμπειρία στη θεραπεία της υπεργλυκαιμίας.</p> <p>Με βάση τη σοβαρότητα της υπεργλυκαιμίας, η δόση του TRUQAP μπορεί να διακοπεί προσωρινά, να μειωθεί ή να διακοπεί οριστικά (βλ. παράγραφο 4.2, Πίνακας 3).</p> <p>Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αντιδιαβητικά φάρμακα, η FG θα πρέπει να παρακολουθείται για τουλάχιστον μία φορά την εβδομάδα για 2 μήνες, ακολουθούμενη από μία φορά κάθε 2 εβδομάδες ή όπως ενδείκνυται κλινικά<sup>2</sup>.</p> |
| <p>* Όλη η διαδικασία παρακολούθησης της γλυκόζης θα πρέπει να γίνεται κατά την κρίση του γιατρού, όπως ενδείκνυται κλινικά.</p> <p><sup>1</sup> Απαιτείται συχνότερος έλεγχος της FG σε ασθενείς με ιατρικό ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη, σε ασθενείς χωρίς προηγούμενο ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη οι οποίοι παρουσιάζουν FG &gt; ULN 160 mg/dL (&gt; ULN 8,9 mmol/L) κατά τη διάρκεια της θεραπείας, σε ασθενείς στους οποίους χορηγούνται ταυτόχρονα κορτικοστεροειδή ή σε εκείνους με διαμεσολαβούσες λοιμώξεις ή άλλες καταστάσεις που μπορεί να απαιτούν εντατική διαχείριση της γλυκαιμίας για την πρόληψη της επιδείνωσης του μειωμένου μεταβολισμού της γλυκόζης και πιθανών επιπλοκών, συγκεκριμένα της διαβητικής κετοξέωσης.</p> <p><sup>2</sup> Συνιστάται ο έλεγχος της FG πριν τη δόση την Ημέρα 3 ή 4 της εβδομάδας δοσολογίας.</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

## Διάρροια

Η διάρροια έχει αναφερθεί στην πλειονότητα των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με TRUQAP (βλ. παράγραφο 4.8). Οι κλινικές συνέπειες της διάρροιας μπορεί να περιλαμβάνουν αφυδάτωση, υποκαλιαιμία και οξεία νεφρική βλάβη, τα οποία έχουν αναφερθεί όλα, μαζί με καρδιακές αρρυθμίες (με υποκαλιαιμία ως παράγοντα κινδύνου) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με TRUQAP. Με βάση τη σοβαρότητα της διάρροιας, η δόση του TRUQAP μπορεί να διακοπεί προσωρινά, να μειωθεί ή να διακοπεί οριστικά (βλ. παράγραφο 4.2, Πίνακας 4). Συμβουλευτείτε τους ασθενείς να ξεκινήσουν αντιδιαρροϊκή θεραπεία με το πρώτο σημείο διάρροιας, αυξήστε τα από στόματος υγρά, εάν παρουσιαστούν συμπτώματα διάρροιας κατά τη λήψη του TRUQAP. Απαιτείται διατήρηση της νορμογαιμίας και της ισορροπίας των ηλεκτρολυτών σε ασθενείς με διάρροια για την αποφυγή επιπλοκών που σχετίζονται με την υποογκαιμία και τα χαμηλά επίπεδα ηλεκτρολυτών.

## Εξάνθημα και άλλες δερματικές αντιδράσεις στο φάρμακο

Δερματικές αντιδράσεις στο φάρμακο, συμπεριλαμβανομένου του πολύμορφου ερυθήματος και της γενικευμένης αποφολιδωτικής δερματίτιδας, αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν το TRUQAP (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα εξανθήματος ή δερματίτιδας και με βάση τη σοβαρότητα των δερματικών αντιδράσεων στο φάρμακο, η δόση μπορεί να διακοπεί προσωρινά, να μειωθεί ή να σταματήσει οριστικά (παράγραφος 4.2, Πίνακας 5). Συνιστάται η έγκαιρη διαβούλευση με δερματολόγο για να διασφαλιστεί μεγαλύτερη διαγνωστική ακρίβεια και κατάλληλη διαχείριση.

## Ασθενείς που αποκλείστηκαν από τη μελέτη

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με συμπτωματική σπλαχνική νόσο. Οι ασθενείς με ιστορικό κλινικά σημαντικής καρδιακής νόσου περιλαμβανομένου QTcF > 470 msec, τυχόν παραγόντων που αυξάνουν τον κίνδυνο παράτασης του διαστήματος QTc ή τον κίνδυνο επεισοδίων αρρυθμίας ή τον κίνδυνο διαταραχής της καρδιακής λειτουργίας, ή ασθενείς με προϋπάρχοντα διαβήτη Τύπου 1 και διαβήτη Τύπου 2 που χρειάζονται ινσουλίνη και ασθενείς με HbA1C > 8,0% (63,9 mmol/mol) αποκλείστηκαν από την

CAPitello-291. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη, εάν το TRUQAP συνταγογραφείται σε αυτούς τους ασθενείς.

#### Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η συγχορήγηση ισχυρών ή μέτριων αναστολέων του CYP3A4 με το TRUQAP μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη έκθεση στην καπιβασερτίμπη και κατά συνέπεια σε υψηλότερο κίνδυνο τοξικότητας. Ανατρέξτε στην παράγραφο 4.2 σχετικά με την τροποποίηση της δόσης του TRUQAP, όταν συγχορηγείται με αναστολείς του CYP3A4.

Αντίθετα, η συγχορήγηση ισχυρών και μέτριων επαγωγέων του CYP3A4 μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη έκθεση στην καπιβασερτίμπη. Η ταυτόχρονη χορήγηση ισχυρών και μέτριων επαγωγέων του CYP3A4 και του TRUQAP πρέπει να αποφεύγεται.

#### Περιεκτικότητα σε νάτριο

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά μονάδα δόσης, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

### **4.5 Άλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Η καπιβασερτίμπη μεταβολίζεται κυρίως από τα ένζυμα CYP3A4 και UGT2B7. *In vivo*, η καπιβασερτίμπη είναι ένας ασθενής, χρονοεξαρτώμενος αναστολέας του CYP3A.

#### Φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της καπιβασερτίμπης στο πλάσμα

##### Ισχυροί αναστολείς του CYP3A4

Η συγχορήγηση του TRUQAP με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 αυξάνει τη συγκέντρωση της καπιβασερτίμπης, γεγονός που μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο τοξικότητας του TRUQAP. Η συγχορήγηση με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 θα πρέπει να αποφεύγεται (π.χ. μποσεπρεβίρη, σεριτινίμπη, κλαριθρομυκίνη, κομπισιστάτη, κονιβαπτάνη, ενσιτρελβίρη, ιδεαλισίμπη, ινδιναβίρη, ιτρακοναζόλη, ιωσαμυκίνη, κετοκοναζόλη, λοναφαρνίμπη, μιβεφραδίλη, μιφεπριστόνη, νεφαζοδόνη, νελφίναβιρη, ποσακοναζόλη, ριμποσικλίμπη, ριτοναβίρη, σακουιναβίρη, τελαπρεβίρη, τελιθρομυκίνη, τρολεανδομυκίνη, τουκατινίμπη, βορικοναζόλη, γκρέιπφρουτ ή χυμό γκρέιπφρουτ). Εάν η συγχορήγηση δεν μπορεί να αποφευχθεί, η δόση του TRUQAP θα πρέπει να μειωθεί (βλ. παράγραφο 4.2). Η συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων 200 mg του ισχυρού αναστολέα του CYP3A4 ιτρακοναζόλη αύξησε τη συνολική έκθεση στην καπιβασερτίμπη ( $AUC_{inf}$ ) και τη μέγιστη συγκέντρωση ( $C_{max}$ ) κατά 95% και 70%, αντίστοιχα, σε σχέση με την καπιβασερτίμπη χορηγούμενη ως μονοθεραπεία.

##### Μέτριοι αναστολείς του CYP3A4

Η συγχορήγηση του TRUQAP με μέτριους αναστολείς του CYP3A4 αυξάνει τη συγκέντρωση της καπιβασερτίμπης, γεγονός που μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο τοξικότητας του TRUQAP. Η δόση του TRUQAP θα πρέπει να μειωθεί, όταν συγχορηγείται με μέτριο αναστολέα του CYP3A4 (π.χ. απρεπιτάνη, σιπροφλοξασίνη, κυκλοσπορίνη, διλτιαζέμη, ερυθρομυκίνη, φλουκοναζόλη, φλουβοξαμίνη, τοφισοπάμη, βεραπαμίλη) (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να μειώσουν τις συγκεντρώσεις της καπιβασερτίμπης στο πλάσμα

##### Ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4

Η συγχορήγηση του TRUQAP με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, ριφαμπικίνη, βαλσαμόχορτο) πρέπει να αποφεύγεται. Η συγχορήγηση της καπιβασερτίμπης με τον ισχυρό επαγωγέα του CYP3A4 ενζαλουταμίδη μείωσε την  $AUC$  της καπιβασερτίμπης κατά περίπου 40% με 50%.

#### Μέτριοι επαγωγείς του CYP3A4

Η συγχωρήγηση της καπιβασερτίμπης με μέτριο επαγωγέα του CYP3A4 έχει το δυναμικό να μειώσει τη συγκέντρωση της καπιβασερτίμπης. Αυτό μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα του TRUQAP. Η συγχωρήγηση ήπιων επαγωγέων του CYP3A4 πρέπει να αποφεύγεται (π.χ. βοσεντάνη, κενομπαμάτη, δαμπραφενίμπη, ελαγολίξη, ετραβιρίνη, λερσιβιρίνη, λεσινουράδη, λοπιναβίρη, λορλατινίμπη, μεταμιζόλη, μιταπιβάτη, μοδαφινίλη, ναφκιλλίνη, πεξιδαρτινίμπη, φαινοβαρβιτάλη, ριφαμπουτίνη, σεμαγασεστάτη, σοτορασίμπη, ταλβιραλίνη, τελοτριστατή αιθυλική, θειοριδαζίνη).

Φαρμακευτικά προϊόντα των οποίων οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα μπορεί να μεταβληθούν από την καπιβασερτίμπη

#### Υποστρώματα του CYP3A

Η συγκέντρωση φαρμακευτικών προϊόντων που αποβάλλονται κυρίως μέσω του μεταβολισμού του CYP3A μπορεί να αυξηθεί, όταν συγχωρηγούνται με TRUQAP, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει στη συνέχεια σε αυξημένη τοξικότητα ανάλογα με το θεραπευτικό τους δείκτη. Η καπιβασερτίμπη αύξησε την AUC της μιδαζολάμης από 15% έως 77% και επομένως είναι ένας ασθενής αναστολέας του CYP3A (βλ. παράγραφο 5.2). Μπορεί να απαιτείται προσαρμογή της δόσης για φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία αποβάλλονται κυρίως μέσω του μεταβολισμού του CYP3A και έχουν στενό θεραπευτικό δείκτη (π.χ. καρβαμαζεπίνη, κυκλοσπορίνη, φαιντανύλη, πιμοζίδη, σιμβαστατίνη, τακρόλιμους). Η ΠΧΠ των άλλων φαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για τις συστάσεις που αφορούν στη συγχωρήγηση με ασθενείς αναστολείς του CYP3A4.

#### Υποστρώματα CYP2D6 με στενό θεραπευτικό δείκτη

Οι *in vitro* αξιολογήσεις έδειξαν ότι η καπιβασερτίμπη έχει τη δυνατότητα να αναστέλλει τις δραστηριότητες των ενζύμων CYP2D6. Η καπιβασερτίμπη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε συνδυασμό με ευαίσθητα υποστρώματα των ενζύμων CYP2D6 που εμφανίζουν στενό θεραπευτικό δείκτη, επειδή η καπιβασερτίμπη μπορεί να αυξήσει τη συστηματική έκθεση αυτών των υποστρωμάτων.

#### Υποστρώματα CYP2B6 με στενό θεραπευτικό δείκτη

Οι *in vitro* αξιολογήσεις έδειξαν ότι η καπιβασερτίμπη έχει τη δυνατότητα να επάγει τις δραστηριότητες των ενζύμων CYP2B6. Η καπιβασερτίμπη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε συνδυασμό με ευαίσθητα υποστρώματα των ενζύμων CYP2B6 που εμφανίζουν στενό θεραπευτικό δείκτη (π.χ. βουπροπιόνη), επειδή η καπιβασερτίμπη μπορεί να μειώσει τη συστηματική έκθεση αυτών των υποστρωμάτων.

#### Υποστρώματα UGT1A1 με στενό θεραπευτικό δείκτη

Οι *in vitro* αξιολογήσεις έδειξαν ότι η καπιβασερτίμπη έχει τη δυνατότητα να αναστέλλει τις δραστηριότητες των ενζύμων UGT1A1. Η καπιβασερτίμπη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε συνδυασμό με ευαίσθητα υποστρώματα των ενζύμων UGT1A1 που παρουσιάζουν στενό θεραπευτικό δείκτη (π.χ. ιρινοτεκάνη), επειδή η καπιβασερτίμπη μπορεί να αυξήσει τη συστηματική έκθεση αυτών των υποστρωμάτων.

#### Αλληλεπιδράσεις με ηπατικούς μεταφορείς (BCRP, OATP1B1, OATP1B3)

Η έκθεση σε φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ευαίσθητα στην αναστολή της BCRP, του OATP1B1 και/ή του OATP1B3, εάν μεταβολίζονται από το CYP3A4, μπορεί να αυξηθεί με τη συγχωρήγηση του TRUQAP. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη τοξικότητα. Ανάλογα με το θεραπευτικό τους δείκτη, μπορεί να απαιτείται προσαρμογή της δόσης για φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ευαίσθητα στην αναστολή της BCRP, του OATP1B1 και/ή του OATP1B3 εάν μεταβολίζονται από το CYP3A4 (π.χ. σιμβαστατίνη). Η ΠΧΠ των άλλων φαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για τις συστάσεις που αφορούν στη συγχωρήγηση με αναστολείς CYP3A4, BCRP, OATP1B1 και OATP1B3.

#### Αλληλεπιδράσεις με νεφρικούς μεταφορείς (MATE1, MATE2K, OCT2)

Η έκθεση σε φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ευαίσθητα στην αναστολή του MATE1, του MATE2K και/ή του OCT2 μπορεί να αυξηθεί με τη συγχορήγηση του TRUQAP. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη τοξικότητα. Ανάλογα με το θεραπευτικό τους δείκτη, μπορεί να χρειαστεί προσαρμογή της δόσης για φαρμακευτικά προϊόντα που είναι ευαίσθητα στην αναστολή των MATE1, MATE2K και OCT2 (π.χ. δοφετιλίδη, προκαϊναμίδη). Η ΠΧΠ των άλλων φαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για τις συστάσεις που αφορούν στη συγχορήγηση με αναστολείς MATE1, MATE2K και/ή OCT2. Παροδικές αυξήσεις της κρεατινίνης ορού μπορεί να παρατηρηθούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το TRUQAP, λόγω αναστολής των OCT2, MATE1 και MATE2K από την καπιβασερτίμη.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες για την αποφυγή εγκυμοσύνης κατά τη διάρκεια λήψης του TRUQAP. Σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να διενεργείται τεστ εγκυμοσύνης πριν την έναρξη της θεραπείας και να επαληθεύεται ως αρνητικό. Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο επανελέγχου καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας.

Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες για τη χρήση αποτελεσματικής αντισύλληψης κατά τη διάρκεια χρήσης του TRUQAP και για τις ακόλουθες χρονικές περιόδους μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με το TRUQAP: τουλάχιστον 4 εβδομάδες για τις γυναίκες και 16 εβδομάδες για τους άνδρες.

##### Κύηση

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χρήση του TRUQAP σε εγκύους. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Επομένως, το TRUQAP δε συνίσταται κατά τη διάρκεια της κύησης και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη.

##### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η καπιβασερτίμη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Η έκθεση στην καπιβασερτίμη επιβεβαιώθηκε σε θηλάζοντα νεογνά αρουραίων, γεγονός που μπορεί να υποδεικνύει την απέκκριση της καπιβασερτίμης στο γάλα. Ο κίνδυνος για το θηλάζον παιδί δεν μπορεί να αποκλειστεί (βλ. παράγραφο 5.3). Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το TRUQAP.

##### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για τη γονιμότητα. Σε μελέτες σε ζώα, δεν παρατηρήθηκε καμία ανεπιθύμητη ενέργεια στα γυναικεία αναπαραγωγικά όργανα, αλλά η επίδραση στη γυναικεία γονιμότητα δεν μελετήθηκε σε αρουραίους. Η καπιβασερτίμη έχει οδηγήσει σε τοξικότητα των όρχεων και μπορεί να βλάψει τη γονιμότητα σε άνδρες σε αναπαραγωγική ηλικία (βλ. παράγραφο 5.3).

Παρακαλείστε όπως ανατρέξετε στην παράγραφο 4.6 των πληροφοριών συνταγογράφησης για τη φουλβεστράντη.

#### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το TRUQAP μπορεί να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων επειδή έχουν αναφερθεί κόπωση, ζάλη και συγκοπή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με καπιβασερτίμη (βλ. παράγραφο 4.8).

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

### Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Η περίληψη του προφίλ ασφαλείας του TRUQAP βασίζεται σε δεδομένα από 355 ασθενείς που έλαβαν TRUQAP μαζί με φουλβεστράντη στη μελέτη φάσης III (CAPItello-291). Η διάμεση διάρκεια έκθεσης στην καπιβασερτίμπη στην CAPItello-291 ήταν 5,4 μήνες, με το 28,2% των ασθενών να εκτίθενται για  $\geq 12$  μήνες.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν διάρροια (72,4%), εξάνθημα (40,6%), ναυτία (34,6%), κόπωση (32,1%), έμετος (21,4%), υπεργλυκαιμία (19,2%), στοματίτιδα (18,6%), κεφαλαλγία (17,2%), μειωμένη όρεξη (16,9%) και λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος (16,6%).

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 ή 4 ήταν εξάνθημα (12,4%), διάρροια (10,4%), αναιμία (3,4%), υποκαλιαιμία (2,8%), υπεργλυκαιμία (2,5%) και στοματίτιδα (2,3%).

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν στο 9% των ασθενών που έλαβαν το TRUQAP μαζί με φουλβεστράντη. Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν το TRUQAP μαζί με φουλβεστράντη περιλάμβαναν εξάνθημα (2,3%), διάρροια (2,5%) και έμετο (1,1%).

Μειώσεις της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών αναφέρθηκαν στο 18,9% των ασθενών. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε μείωση της δόσης του TRUQAP ήταν διάρροια (8,7%) και εξάνθημα (4,5%).

Διακοπή της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών παρουσιάστηκε στο 10,4% των ασθενών. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας ήταν εξάνθημα (4,5%), διάρροια (2,3%) και έμετος (2%).

### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο πίνακας 8 περιλαμβάνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες με βάση συγκεντρωτικά δεδομένα από ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με TRUQAP μαζί με φουλβεστράντη σε κλινικές μελέτες στη συνιστώμενη δόση.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου (ADRs) παρατίθενται σύμφωνα με την Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα (SOC) κατά MedDRA. Εντός κάθε κατηγορίας/οργανικού συστήματος, οι προτιμώμενοι όροι ταξινομούνται κατά σειρά φθίνουσας συχνότητας και στη συνέχεια κατά σειρά φθίνουσας σοβαρότητας. Οι συχνότητες εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών ορίζονται ως: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ) και μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα).

### **Πίνακας 8 Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με TRUQAP**

| <b>Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα κατά MedDRA</b>            | <b>Όρος MedDRA</b>                            | <b>Οποιοσδήποτε βαθμός (%)</b> |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------|
| <b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>                         | Λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος <sup>1</sup> | Πολύ συχνές                    |
| <b>Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος</b> | Αναιμία                                       | Πολύ συχνές                    |
| <b>Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος</b>               | Υπερευαισθησία <sup>2</sup>                   | Συχνές                         |
|                                                           | Υπεργλυκαιμία <sup>3</sup>                    | Πολύ συχνές                    |

| Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα κατά MedDRA                      | Όρος MedDRA                           | Οποιοσδήποτε βαθμός (%) |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|
| <b>Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές</b>                |                                       |                         |
|                                                              | Μειωμένη όρεξη                        | Πολύ συχνές             |
|                                                              | Υποκαλιαιμία <sup>4</sup>             | Συχνές                  |
|                                                              | Διαβητική κετοξέωση <sup>5</sup>      | Όχι συχνές              |
| <b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>                    | Κεφαλαλγία                            | Πολύ συχνές             |
|                                                              | Δυσγευσία                             | Συχνές                  |
|                                                              | Ζάλη                                  | Συχνές                  |
|                                                              | Συγκοπή                               | Συχνές                  |
| <b>Γαστρεντερικές διαταραχές</b>                             | Διάρροια <sup>2</sup>                 | Πολύ συχνές             |
|                                                              | Ναυτία                                | Πολύ συχνές             |
|                                                              | Έμετος                                | Πολύ συχνές             |
|                                                              | Στοματίτιδα <sup>6</sup>              | Πολύ συχνές             |
|                                                              | Δυσπεψία                              | Συχνές                  |
|                                                              | Ξηρό στόμα                            | Συχνές                  |
|                                                              | Κοιλιακό άλγος                        | Συχνές                  |
| <b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>       | Εξάνθημα <sup>7</sup>                 | Πολύ συχνές             |
|                                                              | Κνησμός                               | Πολύ συχνές             |
|                                                              | Ξηροδερμία                            | Συχνές                  |
|                                                              | Πολύμορφο ερύθημα                     | Συχνές                  |
|                                                              | Εξάνθημα από φάρμακο                  | Όχι συχνές              |
|                                                              | Δερματίτιδα                           | Όχι συχνές              |
|                                                              | Γενικευμένη αποφολιδωτική δερματίτιδα | Όχι συχνές              |
|                                                              | Τοξικό εξάνθημα δέρματος              | Όχι συχνές              |
| <b>Διαταραχές νεφρών και ουροποιητικού συστήματος</b>        | Οξεία νεφρική βλάβη                   | Συχνές                  |
| <b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης</b> | Κόπωση <sup>8</sup>                   | Πολύ συχνές             |
|                                                              | Φλεγμονή βλεννογόνου                  | Συχνές                  |

| Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα κατά MedDRA | Όρος MedDRA                          | Οποιοσδήποτε βαθμός (%) |
|-----------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------|
|                                         | Πυρεξία <sup>9</sup>                 | Συχνές                  |
| Διερευνήσεις                            | Κρεατινίνη αίματος αυξημένη          | Συχνές                  |
|                                         | Σωματικό βάρος μειωμένο              | Συχνές                  |
|                                         | Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη αυξημένη | Συχνές                  |

<sup>1</sup> Η λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος περιλαμβάνει λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος και κυστίτιδα.

<sup>2</sup> Περιλαμβάνει άλλους σχετικούς όρους.

<sup>3</sup> Η υπεργλυκαιμία περιλαμβάνει αυξημένη γλυκόζη αίματος, σακχαρώδη διαβήτη, υπεργλυκαιμία, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

<sup>4</sup> Η υποκαλιαιμία περιλαμβάνει μειωμένο κάλιο αίματος και υποκαλιαιμία.

<sup>5</sup> Η διαβητική κετοξέωση περιλαμβάνει διαβητική κετοξέωση και κετοξέωση.

<sup>6</sup> Η στοματίτιδα περιλαμβάνει αφθώδες έλκος, εξέλκωση στόματος και στοματίτιδα.

<sup>7</sup> Το εξάνθημα περιλαμβάνει ερύθημα, εξάνθημα, ερυθηματώδες εξάνθημα, εξάνθημα κηλιδώδες, εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, εξάνθημα βλατιδώδες και εξάνθημα κνησμώδες.

<sup>8</sup> Η κόπωση περιλαμβάνει εξασθένιση και κόπωση.

<sup>9</sup> Η πυρεξία περιλαμβάνει αυξημένη θερμοκρασία του σώματος και πυρεξία.

### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

#### Υπεργλυκαιμία

Η υπεργλυκαιμία οποιουδήποτε βαθμού παρουσιάστηκε σε 68 (19,2%) ασθενείς και η βαθμού 3 ή 4 παρουσιάστηκε σε 9 (2,5%) ασθενείς που έλαβαν το TRUQAP. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την πρώτη εμφάνιση υπεργλυκαιμίας ήταν 16 ημέρες (εύρος: 1 έως 1.221). Στη μελέτη, απαιτήθηκε μείωση της δόσης σε 4 (1,1%) ασθενείς και 2 (0,6%) ασθενείς διέκοψαν τη θεραπεία λόγω υπεργλυκαιμίας. Στους 68 ασθενείς με υπεργλυκαιμία, οι 35 (51,5%) ασθενείς έλαβαν θεραπεία με αντι-υπεργλυκαιμική αγωγή (συμπεριλαμβανομένης της ινσουλίνης σε 17,6%). Βλ. παράγραφο 4.4.

#### Διάρροια

Η διάρροια παρουσιάστηκε σε 257 (72,4%) ασθενείς που έλαβαν το TRUQAP. Διάρροια βαθμού 3 και/ή 4 παρουσιάστηκε σε 37 (10,4%) ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την πρώτη εμφάνιση ήταν 8 ημέρες (εύρος 1 έως 519). Απαιτήθηκε μείωση της δόσης σε 31 (8,7%) ασθενείς και 8 (2,3%) ασθενείς διέκοψαν το TRUQAP λόγω διάρροιας. Στους 257 ασθενείς με διάρροια, απαιτήθηκε αντι-διαρροϊκή αγωγή στο 59,5% (153/257) των ασθενών για τη διαχείριση των συμπτωμάτων διάρροιας.

#### Εξάνθημα

Εξάνθημα (συμπεριλαμβανομένου ερυθήματος, εξανθήματος, ερυθηματώδους εξανθήματος, εξανθήματος κηλιδώδους, εξανθήματος κηλιδοβλατιδώδους, εξανθήματος βλατιδώδους και εξανθήματος κνησμώδους) αναφέρθηκε σε 144 (40,6%) ασθενείς. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την πρώτη εμφάνιση εξανθήματος ήταν 12 ημέρες (εύρος 1-1.529). Βαθμού 3 και/ή 4 παρουσιάστηκε σε 44 (12,4%) ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν καπιβασερίμπη. Πολύμορφο ερύθημα παρουσιάστηκε σε 6 (1,7%) ασθενείς και ο υψηλότερος βαθμός ήταν βαθμού 3 σε 3 (0,8%) από τους ασθενείς. Γενικευμένη αποφολιδωτική δερματίτιδα παρουσιάστηκε σε 2 (0,6%) ασθενείς, τα συμβάντα αυτά ήταν βαθμού 3 σε σοβαρότητα. Απαιτήθηκε μείωση της δόσης σε 16 (4,5%) ασθενείς και 16 (4,5%) ασθενείς διέκοψαν το TRUQAP λόγω εξανθήματος.

### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να

αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## 4.9 Υπερδοσολογία

Επί του παρόντος δεν υπάρχει συγκεκριμένη θεραπεία σε περίπτωση υπερδοσολογίας με το TRUQAP. Υψηλότερη από την ενδεικνυόμενη δόση της καπιβασερτίμπης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών της καπιβασερτίμπης, συμπεριλαμβανομένης της διάρροιας. Οι ιατροί πρέπει να ακολουθούν γενικά υποστηρικτικά μέτρα και οι ασθενείς πρέπει να αντιμετωπίζονται συμπτωματικά.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, άλλοι αντινεοπλασματικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L01EX27.

#### Μηχανισμός δράσης

Η καπιβασερτίμπη είναι ένας ισχυρός, εκλεκτικός αναστολέας της δραστηριότητας της κινάσης και των 3 ισομορφών της κινάσης σερίνης/θρεονίνης AKT (AKT1, AKT2 και AKT3). Η AKT είναι ένας βασικός κόμβος στο σηματοδοτικό καταρράκτη της φωσφατιδυλνινοσιτόλης 3-κινάσης (PI3K) που ρυθμίζει πολλαπλές κυτταρικές διεργασίες, συμπεριλαμβανομένης της κυτταρικής επιβίωσης, του πολλαπλασιασμού, του κυτταρικού κύκλου, του μεταβολισμού, της γονιδιακής μεταγραφής και της κυτταρικής μετανάστευσης. Η ενεργοποίηση της AKT σε όγκους είναι αποτέλεσμα της ανωφερούς ενεργοποίησης από άλλα σηματοδοτικά μονοπάτια, μεταλλάξεων του AKT1, απώλειας της λειτουργίας της ομόλογης της τενσίνης, φωσφατάσης (PTEN) και μεταλλάξεων στην καταλυτική υπομονάδα της PI3K (PIK3CA).

Η καπιβασερτίμπη μειώνει την ανάπτυξη κυτταρικών σειρών που προέρχονται από συμπαγείς όγκους και αιματολογική πάθηση, συμπεριλαμβανομένων κυτταρικών σειρών καρκίνου του μαστού με και χωρίς μεταλλάξεις PIK3CA ή AKT1 ή μεταλλάξεις του PTEN.

Η θεραπεία με καπιβασερτίμπη και φουλβεστράντη έδειξε αντικαρκινική δράση σε ένα εύρος μοντέλων PDX του ER+ ανθρώπινου καρκίνου του μαστού, αντιπροσωπευτική διαφόρων υποκατηγοριών καρκίνου του μαστού. Αυτό περιελάμβανε μοντέλα με και χωρίς ανιχνεύσιμες μεταλλάξεις ή μεταλλάξεις στα PIK3CA, PTEN ή AKT1.

#### Ηλεκτροφυσιολογία της καρδιάς

Με βάση την ανάλυση έκθεσης-ανταπόκρισης δεδομένων από 180 ασθενείς με προχωρημένες συμπαγείς κακοήθειες που έλαβαν δόσεις καπιβασερτίμπης από 80 έως 800 mg, η προβλεπόμενη παράταση του QTcF ήταν 3,87 ms στη μέση C<sub>max</sub> σταθερής κατάστασης μετά από 400 mg δις ημερησίως.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα

Η μελέτη CAPItello-291 ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη στην οποία εντάχθηκαν 708 ασθενείς, σχεδιασμένη για να μελετήσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του TRUQAP σε συνδυασμό με φουλβεστράντη σε ενήλικες γυναίκες, προ- ή μετεμμηνοπαυσιακές και σε ενήλικες άνδρες με τοπικά προχωρημένο (μη χειρουργήσιμο) ή μεταστατικό ER-θετικό και HER2-αρνητικό (που ορίζεται ως IHC 0 ή 1+, ή IHC 2+/ISH-) καρκίνο του μαστού, από τους οποίους 289 ασθενείς είχαν όγκους με μία ή περισσότερες επιλέξιμες μεταλλάξεις των PIK3CA/AKT1/PTEN έπειτα από υποτροπή ή εξέλιξη κατά τη διάρκεια ή μετά από θεραπεία με βάση αναστολέα αρωματάσης (AI).

Ασθενείς αποκλείστηκαν εάν είχαν λάβει περισσότερες από 2 γραμμές ενδοκρινικής θεραπείας για τοπικά προχωρημένη (μη χειρουργήσιμη) ή μεταστατική νόσο, περισσότερες από 1 γραμμές χημειοθεραπείας για τοπικά προχωρημένη (μη χειρουργήσιμη) ή μεταστατική νόσο, προηγούμενη θεραπεία με αναστολείς των AKT, PI3K, mTOR, φουλβεστράντη και/ή άλλους SERDs, κλινικά σημαντικές διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης (που ορίζονται ως ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη Τύπου 1 ή Τύπου 2 που χρειάζονται θεραπεία με ινσουλίνη και/ή HbA1c > 8,0% (63,9 mmol/mol)), ιστορικό κλινικά σημαντικής καρδιακής νόσου και συμπτωματική σπλαχνική νόσο ή είχαν οποιοδήποτε φορτίο της νόσου που καθιστούσε τον ασθενή μη επιλέξιμο για ενδοκρινική θεραπεία.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 1:1 για να λάβουν είτε 400 mg TRUQAP (N=355) είτε εικονικό φάρμακο (N=353) χορηγούμενα δις ημερησίως για 4 ημέρες ακολουθούμενες από 3 ημέρες χωρίς θεραπεία κάθε εβδομάδα για κύκλο θεραπείας 28 ημερών. 500 mg φουλβεστράντης χορηγήθηκαν στον κύκλο 1 στις ημέρες 1 και 15 και στη συνέχεια στην ημέρα 1 για κύκλο θεραπείας 28 ημερών. Προ- ή περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έλαβαν αγωγή με αγωνιστή της LHRH. Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε με βάση την παρουσία ηπατικών μεταστάσεων, την προηγούμενη θεραπεία με αναστολείς CDK4/6 και τη γεωγραφική περιοχή. Η θεραπεία χορηγήθηκε μέχρι την εξέλιξη της νόσου, το θάνατο, την απόσυρση της συγκατάθεσης ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα. Ένα δείγμα όγκου συλλέχθηκε πριν από την τυχαιοποίηση για να προσδιοριστεί η κατάσταση μεταλλαγής των *PIK3CA/AKT1/PTEN* αναδρομικά με κεντρική εξέταση.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά κατά την έναρξη ήταν καλά ισορροπημένα μεταξύ των σκελών. Από τους 708 ασθενείς, η διάμεση ηλικία ήταν 58 έτη (εύρος 26 έως 90 και το 30,7% ήταν άνω των 65 ετών), θήλειες (99%), Λευκοί (57,5%), Ασιάτες (26,7%), Μαύροι (1,1%), κατάσταση λειτουργικότητας κατά Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 (65,7%), 1 (34,2%), 21,8% ήταν προ- ή περιεμμηνοπαυσιακές. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν προηγούμενη ενδοκρινική θεραπεία (100% θεραπεία βασισμένη σε AI και 44,1% έλαβαν ταμοξιφαίνη). Προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα CDK4/6 αναφέρθηκε στο 70,1% των ασθενών. Χημειοθεραπεία για τοπικά προχωρημένη (μη χειρουργήσιμη) ή μεταστατική νόσο αναφέρθηκε στο 18,2% των ασθενών. Τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών της υποομάδας με μεταλλαγή των *PIK3CA/AKT1/PTEN* ήταν γενικά αντιπροσωπευτικά του συνολικού πληθυσμού της μελέτης.

Τα διπλά πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν η ελεύθερη εξέλιξη της νόσου επιβίωση (PFS) στο συνολικό πληθυσμό και η PFS στην υποομάδα με μεταλλαγή των *PIK3CA/AKT1/PTEN* κατά την αξιολόγηση του ερευνητή, σύμφωνα με τα Κριτήρια Αξιολόγησης Ανταπόκρισης σε Συμπαγείς Όγκους (RECIST) v1.1.

Κατά την ημερομηνία αποκοπής δεδομένων (DCO) της 15ης Αυγούστου 2022, η μελέτη έδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην PFS σε ασθενείς που έλαβαν το TRUQAP μαζί με φουλβεστράντη σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο μαζί με φουλβεστράντη, τόσο στο συνολικό πληθυσμό όσο και στην υποομάδα με μεταλλαγές των *PIK3CA/AKT1/PTEN* (βλ. πίνακα 9). Μια διερευνητική ανάλυση της PFS στους 313 (44%) ασθενείς, των οποίων οι όγκοι δεν είχαν μεταλλαγές στα *PIK3CA/AKT1/PTEN*, έδειξε HR 0,79 (95% CI: 0,61, 1,02), υποδεικνύοντας ότι η διαφορά στο συνολικό πληθυσμό αποδόθηκε κυρίως στα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν στον πληθυσμό ασθενών των οποίων οι όγκοι είχαν μεταλλαγές στα *PIK3CA/AKT1/PTEN*. Τα αποτελέσματα της PFS κατά την αξιολόγηση του ερευνητή υποστηρίχθηκαν από συνεπή αποτελέσματα της αξιολόγησης της τυφλοποιημένης ανεξάρτητης κεντρικής επιτροπής αξιολόγησης (BICR). Το ORR που αξιολογήθηκε από τον ερευνητή στους ασθενείς που έλαβαν το TRUQAP μαζί με φουλβεστράντη και εικονικό φάρμακο μαζί με φουλβεστράντη ήταν 22,9% και 12,2%, αντίστοιχα, στο συνολικό πληθυσμό και 28,8% και 9,7%, αντίστοιχα, στην υποομάδα των μεταλλαγών.

Η προγραμματισμένη τελική ανάλυση της OS (DCO 16 Ιουνίου 2025) έδειξε HR 0,83 (95% CI: 0,63, 1,10) στην υποομάδα μεταλλαγών των *PIK3CA/AKT1/PTEN*, η οποία δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας παρουσιάζονται στον Πίνακα 9 και στην Εικόνα 1.

**Πίνακας 9 Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου βάσει της αξιολόγησης ερευνητή και Συνολική Επιβίωση στην υποομάδα μεταλλάγων των *PIK3CA/AKT1/PTEN***

|                                           | <b>Υποομάδα μεταλλάγων των <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i><br/>N = 289</b> |                                                          |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
|                                           | <b>TRUQAP με<br/>φουλβεστράντη<br/>N = 155</b>                     | <b>Εικονικό φάρμακο με<br/>φουλβεστράντη<br/>N = 134</b> |
| <b>PFS (DCO 15 Αυγούστου 2022)</b>        |                                                                    |                                                          |
| Αριθμός συμβάντων της PFS – n (%)         | 121 (78,1)                                                         | 115 (85,8)                                               |
| Διάμεση PFS μήνες (95% CI)                | 7,3 (5,5, 9,0)                                                     | 3,1 (2,0, 3,7)                                           |
| Αναλογία Κινδύνου (95% CI) <sup>α</sup>   | 0,50 (0,38, 0,65)                                                  |                                                          |
| Τιμή p <sup>β</sup>                       | < 0,001                                                            |                                                          |
| <b>OS (DCO 16 Ιουνίου 2025)</b>           |                                                                    |                                                          |
| Αριθμός συμβάντων OS – n (%)              | 109 (70,3)                                                         | 98 (73,1)                                                |
| Διάμεση OS σε μήνες (95% CI) <sup>γ</sup> | 28,5 (24,2, 34,6)                                                  | 30,4 (20,4, 34,0)                                        |
| Αναλογία κινδύνου (95% CI) <sup>δ</sup>   | 0,83 (0,63, 1,10)                                                  |                                                          |
| Τιμή p <sup>ε</sup>                       | 0,201                                                              |                                                          |

<sup>α</sup> Στρωματοποιημένο μοντέλο αναλογικών κινδύνων Cox. Μια αναλογία κινδύνου < 1 ευνοεί την καπιβασερτίμπη + φουλβεστράντη. Για το Συνολικό πληθυσμό, η δοκιμασία log-rank και το μοντέλο Cox στρωματοποιήθηκαν με βάση την παρουσία ηπατικών μεταστάσεων (ναι έναντι όχι), την προηγούμενη χρήση αναστολέων CDK4/6 (ναι έναντι όχι) και τη γεωγραφική περιοχή (Περιοχή 1: Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, Καναδάς, Δυτική Ευρώπη, Αυστραλία και Ισραήλ, Περιοχή 2: Λατινική Αμερική, Ανατολική Ευρώπη και Ρωσία έναντι Περιοχής 3: Ασία). Για τον πληθυσμό με μεταλλάξεις, η δοκιμασία log-rank και το μοντέλο Cox στρωματοποιήθηκαν με βάση την παρουσία ηπατικών μεταστάσεων (ναι έναντι όχι), την προηγούμενη χρήση αναστολέων CDK4/6 (ναι έναντι όχι).

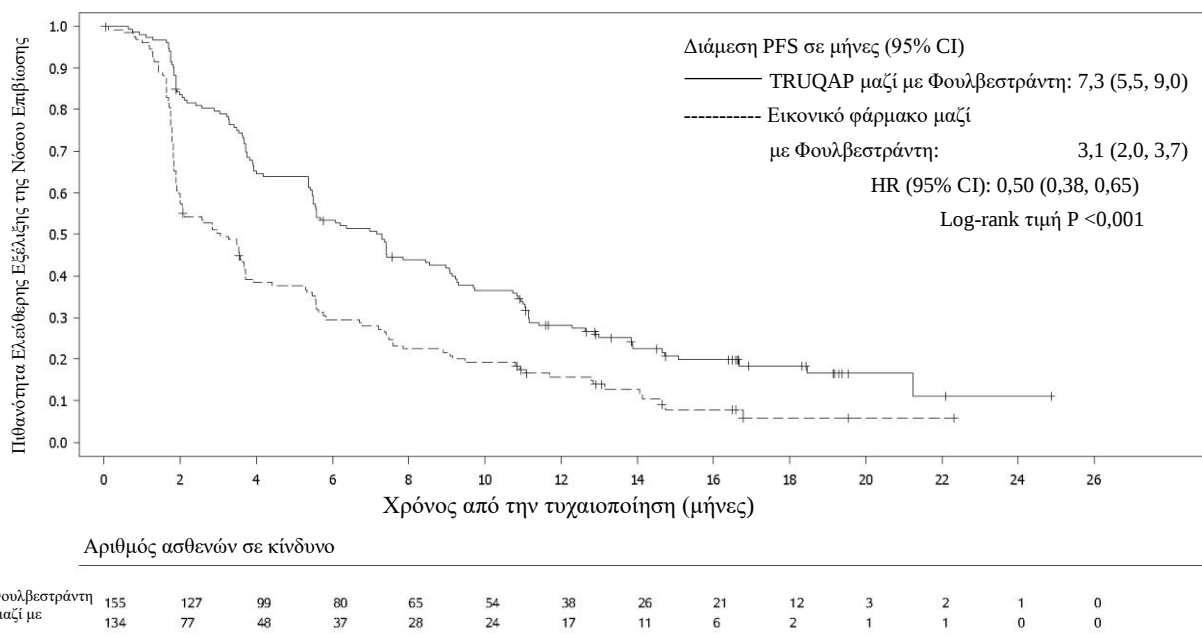
<sup>β</sup> Στρωματοποιημένη δοκιμασία log-rank.

<sup>γ</sup> Εκτίμηση Kaplan-Meier. Το CI για τη διάμεση συνολική επιβίωση υπολογίζεται με βάση τη μέθοδο Brookmeyer-Crowley.

<sup>δ</sup> Στρωματοποιημένο μοντέλο αναλογικών κινδύνων Cox. Μια αναλογία κινδύνου < 1 ευνοεί την καπιβασερτίμπη + φουλβεστράντη. Για τον πληθυσμό με μεταλλάξεις, η δοκιμασία log-rank και το μοντέλο Cox στρωματοποιήθηκαν με βάση την παρουσία ηπατικών μεταστάσεων (ναι έναντι όχι) και την προηγούμενη χρήση αναστολέων CDK4/6 (ναι έναντι όχι).

<sup>ε</sup> Στρωματοποιημένη δοκιμασία log-rank.

**Εικόνα 1 – Καμπύλη Kaplan-Meier ελεύθερης εξέλιξης της νόσου επιβίωσης CAPitello-291 (αξιολόγηση του ερευνητή, υποομάδα μεταλλάγων των *PIK3CA/AKT1/PTEN*)**



## Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το TRUQAP σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στον καρκίνο του μαστού (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η φαρμακοκινητική της καπιβασερτίμπης έχει χαρακτηριστεί σε υγιή άτομα και ασθενείς με συμπαγείς όγκους. Η συστηματική έκθεση (AUC και  $C_{max}$ ) αυξήθηκε αναλογικά στο εύρος δόσεων από 80 έως 800 mg μετά από χορήγηση μίας εφάπαξ δόσης σε ασθενείς. Μετά από χορήγηση πολλαπλών δόσεων από 80 έως 600 mg δις ημερησίως, η AUC αυξήθηκε ελαφρώς περισσότερο από δοσοαναλογικά. Μετά από διαλείπουσα χορήγηση καπιβασερτίμπης 400 mg δις ημερησίως, για 4 ημέρες θεραπείας ακολουθούμενες από 3 ημέρες χωρίς θεραπεία, οι συγκεντρώσεις καπιβασερτίμπης στη σταθερή κατάσταση με AUC 8 069 hng/mL (37%) και  $C_{max}$  1 371 ng/mL (30%), προβλέπεται να επιτευχθούν την 3η και την 4η ημέρα χορήγησης κάθε εβδομάδας, ξεκινώντας από την εβδομάδα 2. Κατά τη διάρκεια των ημερών χωρίς χορήγηση, οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα είναι χαμηλές (περίπου 0,5% έως 15% της  $C_{max}$  σε σταθερή κατάσταση).

## Απορρόφηση

Η καπιβασερτίμπη απορροφάται ταχέως με τη μέγιστη συγκέντρωση ( $C_{max}$ ) να παρατηρείται στους ασθενείς σε περίπου 1-2 ώρες. Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι 29%.

## Επίδραση της τροφής

Όταν χορηγήθηκε καπιβασερτίμπη μετά από γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και θερμίδες (περίπου 1000 kcal), η αναλογία σίτισης προς νηστεία ήταν 1,32 και 1,23, για την AUC και την  $C_{max}$ , αντίστοιχα, σε σύγκριση με τη χορήγηση μετά από ολονύκτια νηστεία. Όταν χορηγήθηκε καπιβασερτίμπη μετά από γεύμα χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και θερμίδες (περίπου 400 kcal), η έκθεση ήταν παρόμοια με εκείνη μετά τη χορήγηση σε νηστεία με αναλογίες σίτισης προς νηστεία 1,14 και 1,21, για την AUC και την  $C_{max}$ , αντίστοιχα. Η συγχορήγηση με τροφή δεν οδήγησε σε κλινικά σημαντικές μεταβολές στην έκθεση.

## Κατανομή

Ο μέσος όγκος κατανομής ήταν 2,6 L/Kg μετά από ενδοφλέβια χορήγηση σε υγιή άτομα. Η καπιβασερτίμη δε συνδέεται εκτενώς με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (μη δεσμευμένο ποσοστό 22%) και η αναλογία πλάσματος προς αίμα είναι 0,71.

## Βιομετασχηματισμός

Η καπιβασερτίμη μεταβολίζεται κυρίως από τα ένζυμα CYP3A4 και UGT2B7. Ο κύριος μεταβολίτης στο ανθρώπινο πλάσμα ήταν ένα γλυκουρονίδιο αιθέρα που αντιπροσώπευε το 83% του συνολικού υλικού που σχετίζεται με το φάρμακο. Ένας ήσσονος σημασίας οξειδωτικός μεταβολίτης προσδιορίστηκε ποσοτικά στο 2% και η καπιβασερτίμη αντιπροσώπευε το 15% του συνολικού κυκλοφορούντος σχετιζόμενου με το φάρμακο υλικού. Δεν έχουν ταυτοποιηθεί ενεργοί μεταβολίτες.

## Αποβολή

Ο αποτελεσματικός χρόνος ημιζωής μετά από πολλαπλές δόσεις στους ασθενείς ήταν 8,3 ώρες. Η μέση ολική κάθαρση πλάσματος ήταν 38 L/h μετά από μία εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση σε υγιή άτομα. Η μέση ολική κάθαρση πλάσματος από στόματος ήταν 60 L/h μετά από μία εφάπαξ από στόματος χορήγηση και μειώθηκε κατά 8% μετά από επαναλαμβανόμενη δόση των 400 mg δις ημερησίως.

Μετά από εφάπαξ από στόματος δόση των 400 mg, η μέση συνολική ανάκτηση της ραδιοενεργής δόσης ήταν 45% από την ούρηση και 50% από τα κόπρανα. Η νεφρική κάθαρση ήταν 21% της συνολικής κάθαρσης. Η καπιβασερτίμη αποβάλλεται κυρίως μέσω του μεταβολισμού.

## Ειδικοί πληθυσμοί

### Επίδραση φυλής, ηλικίας, φύλου και βάρους

Με βάση φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, η AUC και η  $C_{max}$  έδειξαν ότι η φυλή (συμπεριλαμβανομένων των Λευκών και Ιαπώνων ασθενών), το φύλο ή η ηλικία δεν επηρέασαν σημαντικά την έκθεση στην καπιβασερτίμη. Υπήρχε μια στατιστικά σημαντική συσχέτιση της φαινομενικής από στόματος κάθαρσης της καπιβασερτίμης με το σωματικό βάρος. Σε σύγκριση με έναν ασθενή με σωματικό βάρος 66 kg, ένας ασθενής 47 kg προβλέπεται να έχει 12% υψηλότερη AUC. Δεν υπάρχει βάση για τροποποίηση της δόσης βασισμένη στο σωματικό βάρος, καθώς η προβλεπόμενη επίδραση στην έκθεση στην καπιβασερτίμη ήταν μικρή.

### Νεφρική δυσλειτουργία

Με βάση φαρμακοκινητικές αναλύσεις πληθυσμού, η AUC και η  $C_{max}$  ήταν 1% υψηλότερες σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 60 έως 89 mL/min), συγκρινόμενες με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η AUC και η  $C_{max}$  ήταν 16% υψηλότερες σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30 έως 59 mL/min), συγκρινόμενες με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Δεν υπάρχουν δεδομένα για σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή νεφρική νόσο τελικού σταδίου (κάθαρση κρεατινίνης < 30 mL/min).

### Ηπατική δυσλειτουργία

Με βάση φαρμακοκινητικές αναλύσεις πληθυσμού, η AUC και η  $C_{max}$  ήταν 5% υψηλότερες σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (χολερυθρίνη  $\leq$  ULN και AST > ULN, ή χολερυθρίνη > 1 ULN έως  $\leq$  1,5 ULN), συγκρινόμενες με ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (χολερυθρίνη  $\leq$  ULN και AST  $\leq$  ULN). Η AUC ήταν 17% και η  $C_{max}$  ήταν 13% υψηλότερες σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (χολερυθρίνη > 1,5 ULN έως  $\leq$  3 ULN), συγκρινόμενες με ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και δεν υπάρχουν δεδομένα σε περιπτώσεις σοβαρής ηπατικής δυσλειτουργίας.

#### Αλληλεπιδράσεις Φαρμάκου-Φαρμάκου

Η συγχορήγηση μίας μεμονωμένης δόσης καπιβασερτίμπης 400 mg μετά από επαναλαμβανόμενη δόση του παράγοντα μείωσης του γαστρικού οξέος ραβεπραζόλη 20 mg BID για 3 ημέρες σε υγιή άτομα δεν οδήγησε σε κλινικά σημαντικές μεταβολές στην έκθεση στην καπιβασερτίμπη.

Μελέτες *in vitro* έχουν καταδείξει ότι η καπιβασερτίμπη μεταβολίζεται κυρίως από τα ένζυμα CYP3A4 και UGT2B7. Τα αποτελέσματα κλινικών μελετών αλληλεπίδρασης φαρμάκου-φαρμάκου (DDI) για τη διερεύνηση πιθανής DDI βάσει αλληλεπιδράσεων με το CYP3A4 (ιτρακοναζόλη και ενζαλουταμίδα) συμπεριλαμβάνονται στην παράγραφο 4.5 παραπάνω. Κλινικές μελέτες DDI για τη διερεύνηση πιθανών DDIs βάσει αλληλεπιδράσεων με το UGT2B7 δεν έχουν διενεργηθεί.

Η καπιβασερτίμπη ανέστειλε τα CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 και UGT1A1 και επήγαγε τα CYP1A2, CYP2B6 και CYP3A4 ένζυμα του μεταβολισμού σε *in vitro* μελέτες. Ανέστειλε επίσης τους μεταφορείς φαρμάκων BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT3, OCT2, MATE1 και MATE2K *in vitro*. Τα αποτελέσματα της κλινικής μελέτης DDI που διερευνά πιθανές DDIs με βάση τις αλληλεπιδράσεις με το CYP3A4 (μιδαζολάμη) περιλαμβάνονται στην παράγραφο 4.5 παραπάνω. Δεν έχουν διενεργηθεί κλινικές μελέτες DDI που διερευνούν πιθανές DDIs βάσει αλληλεπιδράσεων με τα CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6, UGT1A1, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT3, OCT2, MATE1 και MATE2K.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

#### Μη κλινικά/Τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων

Τα κύρια όργανα ή συστήματα στόχοι για τοξικότητα ήταν η σηματοδότηση της ινσουλίνης (αυξημένα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης σε αρουραίους και σκύλους), τα αρσενικά αναπαραγωγικά όργανα (εκφυλισμός σωληναρίων σε αρουραίους και σκύλους) και το νεφρικό σύστημα σε αρουραίους (πολυουρία, μειωμένο μέγεθος σωληναριακών επιθηλιακών κυττάρων, μειωμένο μέγεθος και βάρος νεφρού). Τα ευρήματα που υπήρχαν μετά από 1 μήνα χορήγησης ήταν σε μεγάλο βαθμό αναστρέψιμα εντός 1 μήνα από τη διακοπή της χορήγησης. Ευρήματα εμφανίστηκαν σε συγκεντρώσεις στο πλάσμα χαμηλότερες ή παρόμοιες με εκείνες στους ανθρώπους (περίπου 0,14 έως 2 φορές) στη συνιστώμενη δόση των 400 mg δις ημερησίως (με βάση τη συνολική AUC).

Παρατηρήθηκε εκφύλιση φακού σε αρσενικούς αρουραίους στη διετή μελέτη καρκινογένεσης σε αρουραίους σε εκθέσεις χαμηλότερες από αυτές στους ανθρώπους (0,1 φορές) στη συνιστώμενη δόση των 400 mg δις ημερησίως (με βάση τη συνολική AUC) και ενδέχεται να σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα γλυκόζης.

Καρδιαγγειακές επιδράσεις (παράταση του διαστήματος QTc, αυξημένη καρδιακή συσταλτικότητα και μειωμένη αρτηριακή πίεση) παρατηρήθηκαν σε σκύλους σε συγκεντρώσεις στο πλάσμα περίπου 1,4 έως 2,7 φορές την αναμενόμενη κλινική έκθεση σε ανθρώπους στη συνιστώμενη δόση των 400 mg δις ημερησίως (βάσει της μη δεσμευμένης  $C_{max}$ ).

#### Μεταλλαξιγένεση και καρκινογένεση

Η καπιβασερτίμπη δεν έδειξε μεταλλαξιγόνο ή γονοτοξικό δυναμικό *in vitro*. Όταν χορηγήθηκε από στόματος σε αρουραίους, η καπιβασερτίμπη προκάλεσε μικροπυρήνες στο μυελό των οστών μέσω ενός ανευγονικού τρόπου δράσης.

Σε μία διετή μελέτη καρκινογένεσης σε αρουραίους παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ή/και σοβαρότητα υπερτροφίας/υπερπλασίας των νησίδων του Langerhans (σε αρσενικούς και θηλυκούς) και νεοπλασματικών ευρημάτων στους όρχεις σε αρσενικούς. Τα ευρήματα παρατηρήθηκαν σε εκθέσεις χαμηλότερες από αυτές στους ανθρώπους (0,2 έως 0,5 φορές) στη συνιστώμενη δόση των 400 mg δις ημερησίως (με βάση τη συνολική AUC).

#### Αναπαραγωγική τοξικότητα

### Εμβρυϊκή/αναπτυξιακή τοξικότητα

Σε μια εμβρυϊκή μελέτη σε αρουραίους, η καπιβασερτίμπη προκάλεσε αύξηση της μετά την εμφύτευση αποβολής, αύξηση των πρώιμων εμβρυϊκών θανάτων, μαζί με μειωμένο βάρος της κυοφορούσας μήτρας και του εμβρύου και ήσσονος σημασίας εμβρυϊκές σπλαχνικές αποκλίσεις. Αυτές οι επιδράσεις παρατηρήθηκαν σε ένα επίπεδο δόσης 150 mg/kg/ημέρα το οποίο προκάλεσε τοξικότητα στη μητέρα και όπου οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα ήταν περίπου 0,8 φορές μεγαλύτερες από την έκθεση στους ανθρώπους στη συνιστώμενη δόση των 400 mg δις ημερησίως (με βάση τη συνολική AUC). Όταν η καπιβασερτίμπη χορηγήθηκε σε εγκύους αρουραίους στα 150 mg/kg/ημέρα καθ' όλη τη διάρκεια της κύησης και κατά τη διάρκεια πρώιμης γαλουχίας, παρατηρήθηκε μείωση στον αριθμό των απογόνων και στα βάρη των νεογνών.

Η έκθεση στην καπιβασερτίμπη επιβεβαιώθηκε σε θηλάζοντα νεογνά, γεγονός που μπορεί να υποδεικνύει το δυναμικό απέκκρισης της καπιβασερτίμπης στο ανθρώπινο γάλα.

### Γονιμότητα

Η καπιβασερτίμπη έχει οδηγήσει σε τοξικότητα των όρχεων και μπορεί να επηρεάσει τη γονιμότητα σε άνδρες σε αναπαραγωγική ηλικία. Οι επιδράσεις στη γυναικεία γονιμότητα δεν έχουν μελετηθεί σε ζώα. Σε θηλυκά, οι μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης ανέφεραν ορισμένες μεταβολές στο βάρος της μήτρας σε αρουραίους, οι οποίες αποδίδονταν σε αλλαγές του οιστρικού κύκλου. Η ιστοπαθολογική εξέταση που διεξήχθη σε μελέτες σε αρουραίους και σκύλους δεν έδειξε επιδράσεις σχετιζόμενες με τη θεραπεία στα θηλυκά αναπαραγωγικά όργανα, γεγονός που μπορεί να είναι ενδεικτικό μιας ανεπιθύμητης ενέργειας στη γυναικεία γονιμότητα.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας δισκίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460i)  
Όξινο φωσφορικό ασβέστιο  
Καρμελλόζη νατρίουχος διασταυρούμενη (E468)  
Μαγνήσιο στεατικό (E470b)

#### Επικάλυψη

Υπρομελλόζη  
Τιτανίου διοξείδιο (E171)  
Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350  
Πολυδεξτρόζη  
Κοποβιδόνη  
Τριγλυκερίδια, μέσης αλυσίδας  
Μαύρο σιδήρου οξείδιο (E172)  
Κόκκινο σιδήρου οξείδιο (E172)  
Κίτρινο σιδήρου οξείδιο (E172)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

4 χρόνια.

#### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

#### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κυψέλη Αλουμινίου/Αλουμινίου που περιέχει 16 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Συσκευασία των 64 δισκίων (4 κυψέλες).

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Σουηδία

### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/24/1820/001 δισκία των 160 mg  
EU/1/24/1820/002 δισκία των 200 mg

### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 17 Ιουνίου 2024

### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον διαδικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II**

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-152 57 Södertälje  
Σουηδία

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### **• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

### **• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

TRUQAP 160 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
καπιβασερτίμπη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 160 mg καπιβασερτίμπης

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

64 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

Καταγράψτε την ημέρα έναρξης εδώ:

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ  
ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ**

**ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Σουηδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/24/1820/001 δισκία των 160 mg

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

truqap 160 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

TRUQAP 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
καπιβασερτίμπη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 200 mg καπιβασερτίμπης

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

64 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

Καταγράψτε την ημέρα έναρξης εδώ:

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ  
ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ**

**ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Σουηδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/24/1820/002 δισκία των 200 mg

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

truqap 200 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ  
ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER)**

**ΚΥΨΕΛΗ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

TRUQAP 160 mg δισκία  
καπιβασερίμπη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AstraZeneca

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Ημέρα 1  
Ημέρα 2  
Ημέρα 3  
Ημέρα 4

Σύμβολα ηλίου/σελήνης

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER)**

**ΚΥΨΕΛΗ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

TRUQAP 200 mg δισκία  
καπιβασερίμπη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

AstraZeneca

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Ημέρα 1  
Ημέρα 2  
Ημέρα 3  
Ημέρα 4

Σύμβολα ηλίου/σελήνης

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

**TRUQAP 160 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**

**TRUQAP 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**  
καπιβασερτίμπη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το TRUQAP και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το TRUQAP
3. Πώς να πάρετε το TRUQAP
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το TRUQAP
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### 1. Τι είναι το TRUQAP και ποια είναι η χρήση του

#### Τι είναι το TRUQAP

Το TRUQAP είναι ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου. Περιέχει τη δραστική ουσία καπιβασερτίμπη. Η καπιβασερτίμπη ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς της AKT.

#### Ποια είναι η χρήση του TRUQAP

Το TRUQAP χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με τη φουλβεστράντη (άλλο αντικαρκινικό φάρμακο) για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με θετικό στους οιστρογονικούς υποδοχείς (ER), HER2 αρνητικό καρκίνο του μαστού που είναι προχωρημένος ή έχει επεκταθεί σε άλλα μέρη του σώματος με ένα ή περισσότερα μη φυσιολογικά γονίδια «PIK3CA», «AKT1», ή «PTEN» και των οποίων ο καρκίνος δεν ανταποκρίνεται σε άλλα φάρμακα που εμποδίζουν την δράση των ορμονών (ορμονική θεραπεία). Οι γυναίκες που δεν έχουν φτάσει στην εμμηνόπαυση θα λάβουν επίσης θεραπεία με ένα φάρμακο που ονομάζεται αγωνιστής εκλυτικής ορμόνης της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LHRH). Για τους άνδρες, ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν πρέπει να λάβετε θεραπεία με αγωνιστή LHRH.

Ο πάροχος υγειονομικής περίθαλψής σας θα ελέγξει τον καρκίνο σας για να δει εάν έχει τουλάχιστον ένα μη φυσιολογικό γονίδιο «PIK3CA», «AKT1», ή «PTEN», ώστε να βεβαιωθεί ότι το TRUQAP είναι κατάλληλο για εσάς.

#### Πως δρα το TRUQAP

Το TRUQAP δρα αποκλείοντας τις επιδράσεις των πρωτεϊνών που ονομάζονται ΑΚΤ κινάσες. Αυτές οι πρωτεΐνες βοηθούν τα καρκινικά κύτταρα να αναπτυχθούν και να πολλαπλασιαστούν. Αποκλείοντας τη δράση τους, το TRUQAP μπορεί να μειώσει την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων. Εάν έχετε οποιοσδήποτε ερωτήσεις σχετικά με τον τρόπο δράσης του TRUQAP ή γιατί σας συνταγογραφήθηκε αυτό το φάρμακο, ρωτήστε τον γιατρό σας.

## **Με ποιο άλλο φάρμακο χορηγείται το TRUQAP**

Όταν πάρετε αυτό το φάρμακο, θα σας χορηγηθεί και ένα άλλο φάρμακο που ονομάζεται φουλβεστράντη.

## **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το TRUQAP**

### **Μην πάρετε το TRUQAP σε περίπτωση:**

Αλλεργίας στην καπιβασερτίμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

#### **Πριν πάρετε το TRUQAP, ενημερώστε τον πάροχο υγειονομικής περίθαλψής σας εάν:**

- Έχετε ή είχατε ποτέ διαβήτη ή υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα (υπεργλυκαιμία) ή συμπτώματα υψηλού σακχάρου στο αίμα που περιλαμβάνουν αυξημένη δίψα, ξηροστομία, την ανάγκη να ουρείτε συχνότερα από το συνηθισμένο, αποβολή μεγαλύτερης ποσότητας ούρων από το συνηθισμένο, αυξημένη όρεξη με απώλεια βάρους.
- Έχετε οποιοσδήποτε τρέχουσες λοιμώξεις.
- Έχετε διάρροια ή υδαρή κόπρανα.
- Έχετε εξάνθημα ή άλλες διαταραχές του δέρματος.
- Έχετε προβλήματα με τα νεφρά ή υψηλά επίπεδα κρεατινίνης ή ουρικού οξέος στο αίμα σας (φαίνεται σε εξετάσεις αίματος).
- Έχετε προβλήματα με το συκώτι.

Ζητήστε από τον γιατρό σας να σας δώσει το φύλλο οδηγιών χρήσης για τη φουλβεστράντη διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για το φάρμακο.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με TRUQAP απευθυνθείτε αμέσως στον γιατρό σας, εάν εμφανίσετε τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να αντιμετωπίσει αυτά τα συμπτώματα, να διακόψει προσωρινά τη θεραπεία σας, να μειώσει τη δόση σας ή να σταματήσει οριστικά τη θεραπεία σας με το TRUQAP:

#### **Υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα (υπεργλυκαιμία)**

- Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με TRUQAP καθώς επίσης τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το TRUQAP και πιο συχνά τις πρώτες οκτώ εβδομάδες θεραπείας. Τα επίπεδα του σακχάρου στο αίμα σας πρέπει να παρακολουθούνται τις ημέρες 3 ή 4 της εβδομάδας δοσολογίας, πριν πάρετε το TRUQAP. Με βάση τα αποτελέσματα, ο γιατρός σας θα προβεί στις απαραίτητες ενέργειες, όπως η συνταγογράφηση ενός φαρμάκου για τη μείωση των επιπέδων σακχάρου στο αίμα και αναζήτηση συμβουλής από διαβητολόγο. Τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας και η αγωγή σας πρέπει να παρακολουθούνται πιο συχνά, εάν έχετε διαβήτη.
- Ο γιατρός σας θα σας πει ακριβώς πότε και πού να κάνετε τις εξετάσεις αίματος. Η θεραπεία με TRUQAP μπορεί να ξεκινήσει μόνο εάν οι εξετάσεις δείξουν ότι έχετε τα σωστά επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας. Αυτό συμβαίνει επειδή το TRUQAP μπορεί να αυξήσει το σάκχαρο

στο αίμα σας (υπεργλυκαιμία) το οποίο μπορεί να είναι σοβαρό και να προκαλέσει επιπλοκές με θανατηφόρα έκβαση.

- Τα σημεία υψηλής γλυκόζης περιλαμβάνουν αυξημένη δίψα, ξηροστομία, ανάγκη να ουρείτε συχνότερα από το συνηθισμένο, αποβολή μεγαλύτερης ποσότητας ούρων από το συνηθισμένο, αυξημένη όρεξη με απώλεια βάρους. Επιπρόσθετα συμπτώματα όπως ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος, δυσκολία στην αναπνοή, φρουτώδης οσμή αναπνοής, σύγχυση, ασυνήθιστη κόπωση ή υπνηλία μπορεί να είναι σημεία οξείας επιπλοκής αυξημένου σακχάρου στο αίμα.

#### Οποιαδήποτε σημεία διάρροιας

- Ο γιατρός ή ο φαρμακοποιός σας θα σας συμβουλεύσει να πίνετε περισσότερα υγρά ή να παίρνετε φάρμακα για τη θεραπεία της διάρροιας.
- Τα σημεία διάρροιας είναι χαλαρά ή υδαρή κόπρανα.

#### Εξάνθημα και άλλες δερματικές αντιδράσεις στο φάρμακο

- Τα σημεία εξανθήματος και άλλων δερματικών αντιδράσεων στο φάρμακο περιλαμβάνουν εξάνθημα, ερυθρότητα του δέρματος, φουσκάλες στα χείλη, στα μάτια ή στο στόμα, απολέπιση του δέρματος, ξηροδερμία, δερματική φλεγμονή με εξάνθημα, απολέπιση και/ή αποφολίδωση της επιφάνειας του δέρματος.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Το TRUQAP δεν συνιστάται για παιδιά ή εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών. Η ασφάλεια του TRUQAP και το πόσο αποτελεσματικό είναι δεν έχει μελετηθεί σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

### **Άλλα φάρμακα και το TRUQAP**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των φαρμάκων που λαμβάνονται χωρίς ιατρική συνταγή. Ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοίμωξης μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών του TRUQAP και ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να μειώσει τη δόση του TRUQAP. Δείτε παραδείγματα παρακάτω:

- Ορισμένα αντιβιοτικά (π.χ. κλαριθρομυκίνη, τελθρομυκίνη).
- Ορισμένα αντιμυκητιασικά (π.χ. κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη, ποσακοναζόλη).
- Ορισμένα αντικά (π.χ. μπόσεπρεβίρη, νελφίναβίρη, ριτοναβίρη, τελαπρεβίρη).

Κάποια φάρμακα μπορεί να μειώσουν την αποτελεσματικότητα του TRUQAP, για παράδειγμα καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη, βαλσαμόχορτο (St. John's Wort, ένα φυτικό φάρμακο) και ριφαμπικίνη.

Το TRUQAP μπορεί επίσης να αυξήσει τον κίνδυνο των ανεπιθύμητων ενεργειών ή να αλλάξει την αποτελεσματικότητα με ορισμένα άλλα φάρμακα όπως η βουπροπιόνη, η καρβαμαζεπίνη, η κυκλοσπορίνη, η φεντανύλη, ιρινοτεκάνη, η σιμβαστατίνη. Ο γιατρός μπορεί να χρειαστεί να προσαρμόσει τη δόση αυτών των φαρμάκων.

Τα φάρμακα που αναφέρονται εδώ μπορεί να μην είναι τα μόνα που θα μπορούσαν να αλληλεπιδράσουν με το TRUQAP. Ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν δεν είστε βέβαιοι αν το φάρμακό σας είναι ένα από τα φάρμακα που αναφέρονται παραπάνω.

### **Κύηση και γονιμότητα**

Μην πάρετε το TRUQAP εάν είστε έγκυος ή προγραμματίζετε να μείνετε έγκυος. Το TRUQAP μπορεί να βλάψει το αγέννητο μωρό.

Εάν είστε γυναίκα που θα μπορούσε να μείνει έγκυος, ο γιατρός σας θα σας ζητήσει να παρέχετε ένα αρνητικό τεστ εγκυμοσύνης πριν από την έναρξη της θεραπείας και θα σας συμβουλεύσει να κάνετε τεστ εγκυμοσύνης κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας.

### **Αντισύλληψη για άνδρες και γυναίκες**

Εάν είστε γυναίκα, πρέπει να αποφύγετε να μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε το TRUQAP. Συζητήστε για την αντισύλληψη με τον γιατρό σας εάν υπάρχει οποιαδήποτε πιθανότητα να μείνετε έγκυος. Εάν μπορείτε να μείνετε έγκυος, πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το TRUQAP και για 4 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση. Εάν μείνετε έγκυος κατά

τη διάρκεια της θεραπείας, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας. Ο γιατρός σας μπορεί να σας συμβουλευθεί σχετικά με τις κατάλληλες μεθόδους αντισύλληψης.

Εάν είστε άνδρας, πρέπει να χρησιμοποιείτε προφυλακτικό όταν έχετε σεξουαλικές επαφές με θήλυ σύντροφο, που είναι έγκυος ή μπορεί να μείνει έγκυος, ενώ παίρνετε το TRUQAP και για 16 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση. Η θήλυ σύντροφός σας πρέπει επίσης να χρησιμοποιεί κατάλληλη μέθοδο αντισύλληψης. Πρέπει να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν η θήλυ σύντροφός σας μείνει έγκυος.

### Θηλασμός

Πριν πάρετε το TRUQAP, ενημερώστε τον γιατρό σας εάν θηλάζετε. Για την ασφάλεια του μωρού σας, δεν πρέπει να θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το TRUQAP.

### Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το TRUQAP μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα. Εάν αισθάνεστε κουρασμένοι ενώ παίρνετε το TRUQAP, προσέξτε ιδιαίτερα όταν οδηγείτε ή χειρίζεστε εργαλεία ή μηχανήματα.

### Το TRUQAP περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά μονάδα δόσης, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

## 3. Πώς να πάρετε το TRUQAP

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

- Η συνήθης δόση έναρξης είναι 400 mg (δύο δισκία των 200 mg) που λαμβάνονται δύο φορές την ημέρα (συνολικά 4 δισκία κάθε ημέρα) για τέσσερις ημέρες ακολουθούμενες από τρεις ημέρες χωρίς δόση. Βλέπε Πίνακα 1.
- Καταπιείτε τα δισκία ολόκληρα μαζί με νερό και πάρτε τα με διαφορά 12 ωρών (2 το πρωί και 2 το βράδυ) την ίδια περίπου ώρα της ημέρας κατά τις ημέρες χορήγησης.
- Μη τα μασάτε, τα συνθλίβετε ή τα διχοτομείτε πριν τα καταπιείτε. Μην καταπιείτε κανένα δισκίο το οποίο είναι σπασμένο, ραγισμένο, ή από οποιαδήποτε άποψη κατεστραμμένο, καθώς ενδέχεται να μην παίρνετε την πλήρη δόση.
- Μπορείτε να πάρετε τα δισκία με ή χωρίς τροφή.

**Πίνακας 1 Δοσολογικό σχήμα του TRUQAP**

| Ημέρα | 1          | 2          | 3          | 4          | 5* | 6* | 7* |
|-------|------------|------------|------------|------------|----|----|----|
| Πρωί  | 2 x 200 mg | 2 x 200 mg | 2 x 200 mg | 2 x 200 mg |    |    |    |
| Βράδυ | 2 x 200 mg | 2 x 200 mg | 2 x 200 mg | 2 x 200 mg |    |    |    |

\* Δε λαμβάνεται δόση την ημέρα 5, 6 και 7.

Καταγράψτε την ημέρα που λάβατε την πρώτη δόση σας στο κουτί.

Ενώ παίρνετε το TRUQAP, θα σας χορηγηθεί και ένα άλλο φάρμακο που ονομάζεται φουλβεστράντη. Ο γιατρός σας θα καθορίσει τη δόση και το σχήμα για τη φουλβεστράντη.

Εάν κάνετε έμετο, μην πάρετε επιπρόσθετη δόση. Πάρτε την επόμενη δόση του TRUQAP τη συνήθη σας ώρα.

Αποφύγετε το γκρέιπφρουτ και το χυμό γκρέιπφρουτ ενώ παίρνετε το TRUQAP καθώς μπορεί να αυξήσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες του TRUQAP.

Ανάλογα με το πώς ανταποκρίνεται το σώμα σας στη θεραπεία με το TRUQAP, ο γιατρός σας μπορεί να προσαρμόσει τη δόση του TRUQAP σας. Είναι πολύ σημαντικό να ακολουθείτε τις οδηγίες του

γιατρού σας. Εάν έχετε ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες, ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει τη δόση σας, να διακόψει τη θεραπεία σας για κάποιο χρονικό διάστημα ή να σταματήσει τη θεραπεία σας.

Ο αριθμός των δισκίων που λαμβάνονται εξαρτάται από τη δόση που συνταγογραφείται ως εξής:

- δόση των 400 mg: δύο δισκία των 200 mg δύο φορές την ημέρα
- δόση των 320 mg: δύο δισκία των 160 mg δύο φορές την ημέρα
- δόση των 200 mg: ένα δισκίο των 200 mg δύο φορές την ημέρα

### **Πόσο καιρό να πάρετε το TRUQAP**

Πάρτε το TRUQAP για όσο διάστημα σας πει ο γιατρός σας.

Αυτή είναι μια μακροχρόνια θεραπεία, που μπορεί να διαρκέσει για μήνες ή χρόνια. Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί τακτικά την κατάστασή σας για να ελέγχει ότι η θεραπεία έχει το αναμενόμενο αποτέλεσμα. Εάν έχετε ερωτήσεις σχετικά με τη διάρκεια λήψης του TRUQAP, απευθυνθείτε στον γιατρό ή στον φαρμακοποιό σας.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση TRUQAP από την κανονική**

Εάν πάρετε περισσότερα δισκία, ή εάν κάποιος άλλος πάρει το φάρμακό σας, επικοινωνήστε αμέσως με ένα γιατρό ή νοσοκομείο για συμβουλή. Δείξτε τη συσκευασία του TRUQAP και το παρόν φύλλο οδηγιών. Μπορεί να χρειαστεί ιατρική θεραπεία.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το TRUQAP**

Εάν παραλείψετε μια δόση, μπορείτε να την πάρετε εντός 4 ωρών από την ώρα που τη λαμβάνετε συνήθως.

Εάν έχουν περάσει περισσότερες από 4 ώρες από την ώρα που παίρνετε συνήθως τη δόση σας, παραλείψτε αυτή τη δόση. Πάρτε την επόμενη δόση τη συνηθισμένη ώρα σας. Ανατρέξτε στον Πίνακα 1 για το δοσολογικό σχήμα. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που παραλείψατε.

### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το TRUQAP**

Μην σταματήσετε να παίρνετε το TRUQAP, εκτός εάν σας το πει ο γιατρός σας. Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Μιλήστε αμέσως με τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το TRUQAP. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να αντιμετωπίσει αυτά τα συμπτώματα, να διακόψει προσωρινά τη θεραπεία σας, να μειώσει τη δόση σας ή να σταματήσει οριστικά τη θεραπεία σας με το TRUQAP.

### **Υψηλή συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα (υπεργλυκαιμία)**

- Υπερβολική δίψα και ξηροστομία
- Ανάγκη ούρησης συχνότερα από το συνηθισμένο
- Μεγαλύτερες ποσότητες ούρων από το συνηθισμένο
- Αυξημένη όρεξη με απώλεια βάρους

Ο γιατρός ή ο φαρμακοποιός σας θα παρακολουθεί τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας πριν ξεκινήσετε και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το TRUQAP. Θα παρακολουθούν τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας πιο συχνά, εάν έχετε διαβήτη.

### **Διάρροια**

- Χαλαρά ή υδαρή κόπρανα

Ο γιατρός ή ο φαρμακοποιός σας θα σας συμβουλεύσει να πίνετε περισσότερα υγρά ή να πάρετε φάρμακο για τη θεραπεία της διάρροιας.

#### **Εξάνθημα και άλλες δερματικές αντιδράσεις στο φάρμακο**

- Εξάνθημα
- Κοκκίνισμα του δέρματος
- Φουσκάλες στα χείλη, στα μάτια ή στο στόμα
- Απολέπιση του δέρματος
- Ξηροδερμία
- Δερματική φλεγμονή με εξάνθημα
- Απολέπιση και/ή αποφολίδωση της επιφάνειας του δέρματος

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας, εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

#### **Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)**

- Λοίμωξη των τμημάτων του σώματος που συλλέγουν και αποβάλουν τα ούρα (ουρολοίμωξη)
- Χαμηλό επίπεδο αιμοσφαιρίνης στο αίμα
- Απώλεια της όρεξης
- Αίσθημα ασθενείας (ναυτία)
- Έμετος
- Πληγές στο στόμα ή έλκη με φλεγμονή των ούλων (στοματίτιδα)
- Φαγούρα (κνησμός)
- Κόπωση
- Πονοκέφαλος

#### **Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα)**

- Παράξενη γεύση στο στόμα (δυσγευσία)
- Αναστατωμένο στομάχι, δυσπεψία
- Δερματικά εξανθήματα
- Πόνος, ερυθρότητα και διόγκωση του βλεννογόνου σε διαφορετικά σημεία του σώματος, π.χ. του βλεννογόνου των γεννητικών οργάνων (φλεγμονή βλεννογόνου)
- Υψηλό επίπεδο κρεατινίνης στο αίμα σε εξετάσεις αίματος, που μπορεί να είναι σύμπτωμα νεφρικών προβλημάτων
- Υψηλό επίπεδο γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης στο αίμα (ένας δείκτης του επιπέδου του σακχάρου στο αίμα στο διάστημα των τελευταίων 8 έως 12 εβδομάδων)
- Μειωμένο επίπεδο καλίου στο αίμα
- Ζάλη
- Συγκοπή (λιποθυμία)
- Πόνος στο στομάχι
- Πυρετός
- Νεφρικά προβλήματα συμπεριλαμβανομένης της ταχείας απώλειας της νεφρικής λειτουργίας (οξεία νεφρική βλάβη)
- Απώλεια βάρους

#### **Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα)**

- Υπερευαισθησία
- Τοξικά δερματικά εξανθήματα (αλλεργικό εξάνθημα)
- Διαβητική κετοξέωση (μία σοβαρή επιπλοκή υψηλού επιπέδου σακχάρου στο αίμα)

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, ή τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας,

μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## 5. Πώς να φυλάσσετε το TRUQAP

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην κυψέλη μετά την «EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε ζημιά στη συσκευασία ή εάν το δισκίο είναι σπασμένο, ραγισμένο ή δεν είναι από οποιαδήποτε άποψη άθικτο.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## 6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το TRUQAP

Η δραστική ουσία του TRUQAP είναι η καπιβασερτίμη.

- Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο TRUQAP των 160 mg περιέχει 160 mg καπιβασερτίμη.
- Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο TRUQAP των 200 mg περιέχει 200 mg καπιβασερτίμη.

Τα άλλα συστατικά είναι:

- Πυρήνας δισκίου: μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460i), όξινο φωσφορικό ασβέστιο, καρμελλόζη νατρίουχος διασταυρούμενη (E468) και μαγνήσιο στεατικό (E470b) (βλέπε Παράγραφο 2 «Το TRUQAP περιέχει νάτριο»).
- Επικάλυψη: υπομελλόζη, τιτανίου διοξείδιο (E171), πολυαιθυλενογλυκόλη 3350, πολυδεξτρόζη, κοποβιδόνη, τριγλυκερίδια, μέσης αλυσίδας, μαύρο σιδήρου οξείδιο (E172), κόκκινο σιδήρου οξείδιο (E172), κίτρινο σιδήρου οξείδιο (E172).

### Εμφάνιση του TRUQAP και περιεχόμενα της συσκευασίας

#### TRUQAP 160 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κυκλικά, αμφίκυρτα, μπεζ επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία που φέρουν τη χάραξη «CAV» πάνω από την ένδειξη «160» από τη μία πλευρά και δε φέρουν ενδείξεις στην άλλη πλευρά. Διαμέτρου περίπου: 10 mm.

#### TRUQAP 200 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Αμφίκυρτα, μπεζ επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σχήματος καψακίου που φέρουν τη χάραξη «CAV 200» από τη μία πλευρά και δε φέρουν ενδείξεις στην άλλη πλευρά. Μέγεθος κατά προσέγγιση: 14,5 mm (μήκος), 7,25 mm (πλάτος).

Το TRUQAP διατίθεται σε κυψέλες αλουμινίου (με σύμβολα ήλιου για το πρωί/φεγγάρι για το βράδυ) που περιέχουν 16 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Κάθε συσκευασία περιέχει 64 δισκία (4 κυψέλες).

**Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Σουηδία

**Παρασκευαστής**

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-152 57 Södertälje  
Σουηδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

**България**

АстраЗенека България ЕООД  
Тел.: +359 24455000

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

**Danmark**

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

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 40 809034100

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 85 808 9900

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 210 6871500

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
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****Slovenija**

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

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Ísland**

Vistor  
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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>