

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

TRUQAP 160 mg filmtabletta
TRUQAP 200 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

TRUQAP 160 mg filmtabletta

160 mg kapivazertibet tartalmaz filmtablettánként.

TRUQAP 200 mg filmtabletta

200 mg kapivazertibet tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

TRUQAP 160 mg filmtabletta

Kerek, mindkét oldalán domború, bézs színű filmtabletta, egyik oldalán „160” és felette „CAV” mélynyomású jelöléssel ellátva, a másik oldala sima felületű. Átmérője körülbelül 10 mm.

TRUQAP 200 mg filmtabletta

Kapszula alakú, mindkét oldalán domború, bézs színű filmtabletta, egyik oldalán „CAV 200” mélynyomású jelöléssel ellátva, a másik oldala sima felületű.
Mérete: kb. 14,5 mm (hosszúság) × kb. 7,25 mm (szélesség).

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A TRUQAP fulvesztranttal kombinálva ösztrogénreceptor- (ER-) pozitív, HER2-negatív, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőrákban szenvedő, egy vagy több *PIK3CA/AKT1/PTEN* genetikai eltérést hordozó felnőtt betegek kezelésére javallott, a betegség endokrin alapú terápia alatti vagy utáni kiújulását vagy progresszióját követően (lásd 5.1 pont).

Pre- vagy perimenopauzában lévő nőknél a TRUQAP plusz fulvesztrant kezelést luteinizálóhormonfelszabadítóhormon- (LHRH-) agonistával kell kombinálni.

Férfiaknál, a jelenlegi klinikai gyakorlatnak megfelelően, megfontolandó LHRH-agonista alkalmazása.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A TRUQAP-kezelést daganatellenes gyógyszerek alkalmazásában jártas orvosnak kell elkezdenie és felügyelnie.

Az ER-pozitív, HER2-negatív, lokálisan előrehaladott emlőrákban szenvedő betegek egy vagy több *PIK3CA/AKT1/PTEN* genetikai eltérés jelenlétének kimutatását követően kaphatnak TRUQAP-kezelést. A vizsgálat egy, a célnak megfelelő, CE-jelzésű in vitro diagnosztikai orvostechnikai eszközzel (IVD) elvégezhető. Amennyiben CE-jelzésű IVD nem elérhető, alternatív validált vizsgálat is alkalmazható.

Adagolás

A TRUQAP javasolt dózisa naponta kétszer 400 mg (naponta kétszer 2 db 200 mg-os tablettát), megközelítőleg 12 óránként (teljes napi dózis: 800 mg) 4 napig, melyet 3 napos kezelésmentes időszak követ. Lásd 1. táblázat.

1. táblázat A TRUQAP heti adagolási rendje

Nap	1.	2.	3.	4.	5.*	6.*	7.*
Reggel	2 × 200 mg	2 × 200 mg	2 × 200 mg	2 × 200 mg			
Este	2 × 200 mg	2 × 200 mg	2 × 200 mg	2 × 200 mg			

* Az 5., 6. és 7. napon nincs adagolás.

A TRUQAP-ot fulvesztranttal együtt kell alkalmazni. A fulvesztrant javasolt dózisa 500 mg az 1., a 15. és a 29. napon, majd azt követően havonta egyszer. További információért olvassa el a fulvesztrant alkalmazási előírását.

Kihagyott dózis

Ha a TRUQAP egy dózisa kimarad, az a szokásos bevételi időponttól számított 4 órán belül bevehető. Ha több mint 4 óra telt el, a dózist ki kell hagyni. A következő dózis TRUQAP-ot a szokásos időben kell bevenni. A dózisok között legalább 8 óra teljen el.

Hányás

Ha a betegnél hányás jelentkezik, nem szabad emiatt újabb dózist bevenni. A következő dózis TRUQAP-ot a szokásos időben kell bevenni.

A kezelés időtartama

A kapivazertib-kezelést a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitásig kell folytatni.

Dózismódosítások

A TRUQAP-kezelést fel lehet függeszteni a mellékhatások kezelése érdekében, és megfontolandó a dózis csökkentése. A TRUQAP dóziscsökkentését a 2. táblázatban leírtak szerint kell végrehajtani. A kapivazertib dózisa legfeljebb kétszer csökkenthető. A specifikus mellékhatásokra vonatkozó dózismódosítási ajánlásokat a 3-5. táblázat tartalmazza.

2. táblázat A TRUQAP dóziscsökkentési ajánlásai mellékhatások esetén

TRUQAP	Dózis és adagolási rend	A tabletták száma és hatáserőssége
Kezdő dózis	Naponta kétszer 400 mg 4 napig, melyet 3 napos kezelésmentes időszak követ	Két 200 mg-os tablettát naponta kétszer
Első dóziscsökkentés	Naponta kétszer 320 mg 4 napig, melyet 3 napos kezelésmentes időszak követ	Két 160 mg-os tablettát naponta kétszer
Második dóziscsökkentés	Naponta kétszer 200 mg 4 napig, melyet 3 napos kezelésmentes időszak követ	Egy 200 mg-os tablettát naponta kétszer

Hyperglykaemia

3. táblázat A TRUQAP dózismódosítási javaslata hyperglykaemia esetén^a

CTCAE-fokozat ^b és éhomi glükózsztint- (FG) ^c értékek a TRUQAP dózisa előtt	Javaslatok ^d
1. fokozatú > ULN*-160 mg/dl vagy > ULN-8,9 mmol/l * normálérték felső határa (<i>upper limit of normal</i>)	A TRUQAP dózisának módosítása nem szükséges. Orális antidiabetikus kezelés ^e elkezdése vagy intenzifikálása mérlegelendő.
2. fokozatú > 160-250 mg/dl vagy > 8,9-13,9 mmol/l	A TRUQAP alkalmazását fel kell függeszteni és orális antidiabetikus kezelés elkezdése vagy intenzifikálása szükséges. Ha a ≤ 160 mg/dl (vagy ≤ 8,9 mmol/l) értéket 28 napon belül sikerül elérni, a TRUQAP alkalmazása ugyanazon a dózisszinten újratekinthető a megkezdett vagy intenzifikált antidiabetikus kezelés fenntartása mellett. Ha a ≤ 160 mg/dl (vagy ≤ 8,9 mmol/l) értéket 28 napon túl sikerül elérni, a TRUQAP alkalmazása eggyel alacsonyabb dózisszinttel újratekinthető a megkezdett vagy intenzifikált antidiabetikus kezelés fenntartása mellett.
3. fokozatú > 250-500 mg/dl vagy > 13,9-27,8 mmol/l	A TRUQAP alkalmazását fel kell függeszteni és diabetológussal kell konzultálni. Orális antidiabetikus kezelés elkezdése vagy intenzifikálása szükséges. Ha klinikailag indokolt, mérlegelendő a további antidiabetikus gyógyszerek, például az inzulin ^f alkalmazása. Intravénás folyadékpótlás mérlegelendő a helyi irányelveknek megfelelő klinikai kezelés mellett. Ha az éhomi glükózsztint 28 napon belül ≤ 160 mg/dl-re (vagy ≤ 8,9 mmol/l-re) csökken, a TRUQAP alkalmazása eggyel alacsonyabb dózisszintben újratekinthető a megkezdett vagy intenzifikált antidiabetikus kezelés fenntartása mellett. Ha a megfelelő kezelést követően az éhomi glükózsztint 28 napon belül nem csökken ≤ 160 mg/dl-re (vagy ≤ 8,9 mmol/l-re), a TRUQAP-kezelést végleg le kell állítani.

CTCAE-fokozat ^b és éhomi glükózsztint- (FG) ^c értékek a TRUQAP dózisa előtt	Javaslatok ^d
4. fokozatú > 500 mg/dl vagy > 27,8 mmol/l)	A TRUQAP alkalmazását fel kell függeszteni és diabetológussal kell konzultálni. Oralis antidiabetikus kezelés elkezdése vagy intenzifikálása szükséges. Inzulin ^f (adagolás és időtartam a klinikailag javallott módon), valamint intravénás folyadékpótlás mérlegelendő a helyi irányelveknek megfelelő klinikai kezelés mellett. Ha az éhomi glükózsztint 24 órán belül ≤ 500 mg/dl-re (vagy ≤ 27,8 mmol/-re) csökken, kövesse a táblázatban található, megfelelő fokozatra vonatkozó útmutatást. Ha 24 óra elteltével az éhomi glükózsztint igazoltan > 500 mg/dl (vagy > 27,8 mmol/l), a TRUQAP-kezelést végleg le kell állítani.

^a A gyanítható vagy igazolt diabeteses ketoacidosis (DKA) kezelését illetően lásd a 4.4 pontot

^b National Cancer Institute (Egyesült Államok Onkológiai Intézete) nemkívánatos események általános terminológiai kritériumainak (Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE) 4.03-as verzió szerinti fokozatbesorolása.

^c Figyelembe kell venni a HbA_{1c} növekedését is.

^d A glykaemia és egyéb metabolikus paraméterek monitorozására vonatkozó további ajánlásokat lásd a 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések pontban.

^e Az antidiabetikus gyógyszer kiválasztásakor diabetológussal történő konzultációt meg kell fontolni. A hypoglykaemia lehetőségét az antidiabetikus gyógyszer TRUQAP-mentes napokon történő alkalmazása esetén figyelembe kell venni. A betegek számára megfontolandó a dietetikussal történő konzultáció is, hogy olyan életmódbeli változtatásokat végezhesse, amely csökkentheti a hyperglykaemia mértékét (lásd 4.4 pont). A kapivazertibbel végzett vizsgálatokban részt vevő betegeknél a hyperglykaemia kezelésére jelenleg elsődlegesen javasolt orális antidiabetikus gyógyszer a metformin. A metformint és kapivazertibet egyidejűleg kapó betegek esetében az adagolást és a tüneti kezelést körültekintően kell végezni. A metformin és kapivazertib lehetséges interakciója miatt (melyet a metformin kiválasztásáért felelős renális transzporterek [pl. OCT2] gátlása okoz), a kapivazertib és metformin egyidejű alkalmazása során a kreatininszintet a metformin-kezelés elkezdése után 3 hétig hetente, ezt követően pedig a kezelési ciklusok első napján javasolt ellenőrizni. Metformin beadására csak a kapivazertib beadásának napján van szükség (a kapivazertib felezési ideje megközelítőleg 8 óra), és a kapivazertib-kezelés felfüggesztésekor, ellenkező klinikai javallat hiányában, szintén felfüggesztendő.

^f Korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre a TRUQAP-kezelés alatt inzulint kapó betegekre vonatkozóan.

Hasmenés

Visszatérő hasmenésben szenvedő betegek esetében a másodlagos profilaxis mérlegelendő (lásd 4.4 pont).

4. táblázat A TRUQAP dózismódosítási javaslata hasmenés esetén

CTCAE-fokozat ^a	Javaslatok
1. fokozatú	A TRUQAP dózisának módosítása nem szükséges. Megfelelő hasmenés elleni kezelést kell kezdeni maximális szupportív kezelés mellett és klinikailag javallott módon monitorozni szükséges.

CTCAE-fokozat ^a	Javaslatok
2. fokozatú	Megfelelő hasmenés elleni kezelést kell kezdeni vagy intenzifikálni, a beteget monitorozni kell, és amennyiben klinikailag indokolt, a TRUQAP alkalmazását legfeljebb 28 napra fel kell függeszteni, amíg $\leq$ 1. fokozatúra mérséklődik, majd a TRUQAP alkalmazása a klinikailag javallott módon, ugyanazon a dózisszinten vagy eggyel alacsonyabb dózisszinten folytatható. Ha a 2. fokozatú hasmenés tartós vagy visszatérő jellegű, a megfelelő orvosi kezelés mellett a TRUQAP alkalmazása a klinikailag javallott módon, eggyel alacsonyabb dózisszinten újratekinthető.
3. fokozatú	A TRUQAP-kezelést fel kell függeszteni. Megfelelő hasmenés elleni kezelést kell kezdeni vagy intenzifikálni, és klinikailag javallott módon monitorozni szükséges. Ha a tünetek 28 napon belül $\leq$ 1. fokozatúra mérséklődnek, a TRUQAP alkalmazása eggyel alacsonyabb dózisszinten folytatható. Ha a tünetek 28 napon belül nem mérséklődnek $\leq$ 1. fokozatúra, a TRUQAP-kezelést végleg le kell állítani.
4. fokozatú	A TRUQAP-kezelést véglegesen le kell állítani.

^a NCI CTCAE 5.0 verzió szerinti fokozatbesorolás.

Bőrkiütés és egyéb, gyógyszer okozta bőrreakciók

Bőrgyógyászsal történő konzultációt bármely fokozatú, gyógyszer okozta bőrreakció esetén meg kell fontolni, függetlenül annak súlyosságától. Azoknál a betegeknél, akiknél tartósan fennálló bőrkiütés és/vagy korábban 3. fokozatú bőrkiütés fordult elő, másodlagos profilaxisként orális antihisztaminok és/vagy lokális szteroidok folytatólagos alkalmazása mérlegelendő (lásd 4.4 pont).

5. táblázat A TRUQAP dózismódosítási javaslata bőrkiütés és egyéb, gyógyszer okozta bőrreakciók esetén

CTCAE-fokozat ^a	Javaslatok
1. fokozatú	A TRUQAP dózisének módosítása nem szükséges. Bőrpuhító kezelés elkezdése szükséges, továbbá mérlegelendő a tünetek kezelésére nem szedatív, orális antihisztamin-kezeléssel történő kiegészítés, a klinikailag javallott módon.
2. fokozatú	Lokális szteroidkezelés elkezdése vagy intenzifikálása szükséges, továbbá nem szedatív, orális antihisztaminok adása mérlegelendő. Amennyiben a kezelés hatására nincs javulás, a TRUQAP-kezelést fel kell függeszteni. Amint a bőrkiütés klinikailag tolerálhatóvá mérséklődik, a kezelés ugyanazon a dózisszinten folytatható.

CTCAE-fokozat ^a	Javaslatok
3. fokozatú	A TRUQAP-kezelést fel kell függeszteni. Megfelelő bőrgyógyászati kezelést kell kezdeni közepes/nagyobb erősségű lokális szteroid, nem szedatív, orális antihisztaminok és/vagy szisztémás szteroidok alkalmazásával. Ha a tünetek 28 napon belül $\leq$ 1. fokozatúra mérséklődnek, a TRUQAP alkalmazása eggyel alacsonyabb dózisszinten újratekinthető. Ha a tünetek 28 napon belül nem mérséklődnek $\leq$ 1. fokozatúra, a TRUQAP-kezelést le kell állítani. Tolerálhatatlan mértékű, kiújuló, $\geq$ 3. fokozatú bőrkiütés esetén a TRUQAP-kezelés végleges leállítását mérlegelendő.
4. fokozatú	A TRUQAP-kezelést véglegesen le kell állítani.

^a NCI CTCAE 5.0 verzió szerinti fokozatbesorolás.

Egyéb toxicitások

6. táblázat Dózismódosítási javaslat és kezelés egyéb toxicitások esetén (a hyperglykaemia, hasmenés, bőrkiütés és egyéb, gyógyszer okozta bőrreakciók kivételével)

CTCAE-fokozat ^a	Javaslatok
1. fokozatú	A TRUQAP dózisának módosítása nem szükséges, megfelelő gyógyszeres kezelést kell kezdeni és klinikailag javallott módon monitorozni szükséges.
2. fokozatú	A TRUQAP-kezelést fel kell függeszteni a tünetek $\leq$ 1. fokozatúra mérséklődéséig.
3. fokozatú	A TRUQAP-kezelést fel kell függeszteni a tünetek $\leq$ 1. fokozatúra mérséklődéséig. Ha a tünetek mérséklődnek, a TRUQAP alkalmazása a klinikailag megfelelő módon, ugyanazon a dózisszinten vagy eggyel alacsonyabb dózisszinten újratekinthető.
4. fokozatú	A TRUQAP-kezelést véglegesen le kell állítani.

^a NCI CTCAE 5.0 verzió szerinti fokozatbesorolás.

Erős és közepesen erős CYP3A4-gátlókkal történő együttes alkalmazás

A TRUQAP erős CYP3A4-gátlókkal történő együttes alkalmazása kerülendő. Amennyiben az együttes alkalmazást nem lehet elkerülni, a TRUQAP dózisát naponta kétszer 320 mg-ra (640 mg teljes napi dózissal egyenértékű) kell csökkenteni.

A TRUQAP közepesen erős CYP3A4-gátlókkal történő együttes alkalmazása esetén a dózist naponta kétszer 320 mg-ra (640 mg teljes napi dózissal egyenértékű) kell csökkenteni.

Az erős vagy közepesen erős CYP3A4-gátlóval történő kezelés befejezését követően (a CYP3A4-gátló felezési idejének 3-5-szöröse után) a TRUQAP adagolását az erős vagy közepesen erős CYP3A4-gátlóval történő kezelés megkezdése előtti dózisszinten kell folytatni.

További információkért lásd a 4.5 pontot.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Idős betegeknél a dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont). Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre ≥ 75 éves betegeknél.

Vesekárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél a dózis módosítása nem szükséges. A TRUQAP alkalmazása súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem javasolt, mivel a biztonságosságot és a farmakokinetikát ezeknél a betegeknél nem vizsgálták (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél a dózis módosítása nem szükséges. Közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre; a TRUQAP csak akkor alkalmazható közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél, ha az előny meghaladja a kockázatot, valamint ezeknél a betegeknél a toxicitás jeleit szorosan monitorozni kell. A TRUQAP alkalmazása nem javasolt súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél, mivel a biztonságosságot és a farmakokinetikát ezeknél a betegeknél nem vizsgálták (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A TRUQAP biztonságosságát és hatásosságát 0-18 éves gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A TRUQAP szájon át történő alkalmazásra való. A tabletták étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is bevehetők (lásd 5.2 pont). A tablettákat egészben, vízzel kell lenyelni, és nem szabad összetörni, összetörni, feloldani vagy elfelezní. A tablettát nem szabad bevenni, ha eltört, megrepedt vagy más módon sérült, mert ezeket az eseteket klinikai vizsgálatok során nem vizsgálták.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Hyperglykaemia

A TRUQAP biztonságosságát és hatásosságát előzetes inzulinterápiát igénylő, 1-es vagy 2-es típusú diabetesben szenvedő és/vagy $\text{HbA}_{1c} > 8,0\%$ ($63,9 \text{ mmol/mol}$) értékkel rendelkező betegeknél nem vizsgálták, mivel ezeket a betegeket kizárták a III. fázisú klinikai vizsgálatból. Ebben a vizsgálatban 21 (5,9%) beteg vett részt $\text{HbA}_{1c} \geq 6,5\%$ értékkel a TRUQAP plusz fulvesztrant karon. Hyperglykaemiát gyakrabban jelentettek azon betegeknél, akiknél a HbA_{1c} kiindulási értéke $\geq 6,5\%$ volt (a betegek 38,1%-a), mint akiknél a HbA_{1c} kiindulási értéke $< 6,5\%$ volt (a betegek 17,8%-a). A TRUQAP-pal kezelt betegeknél diabeteses ketoacidosis (DKA) társuló és halálos kimenetelű súlyos hyperglykaemia is előfordult (lásd 4.8 pont). A TRUQAP-kezelés ideje alatt bármikor előfordulhat a DKA. A jelentett esetek egy részében 10 napnál rövidebb idő alatt alakult ki DKA. Azoknál a betegeknél, akiknek az anamnézisében diabetes mellitus szerepel, intenzifikált antidiabetikus kezelésre lehet szükség és szorosan monitorozni kell őket. A diabetesben szenvedő betegeknek javasolt diabetológussal vagy hyperglykaemia kezelésében tapasztalt egészségügyi szakemberrel konzultálni.

A TRUQAP-kezelés megkezdése előtt a betegeket tájékoztatni kell arról, hogy a TRUQAP hyperglykaemiát okozhat (lásd 4.8 pont), és arra kell kérni őket, hogy azonnal forduljanak egészségügyi szakemberhez, ha a hyperglykaemia tünetei (pl. fokozott szomjúságérzet, a szokásosnál gyakoribb vizeletürítés vagy a szokásosnál nagyobb mennyiségű vizelet, vagy fokozott étvágy mellett jelentkező fogyás) jelentkeznek. További komorbiditások és kezelések (pl. kiszáradás, alultápláltság,

egyidejűleg alkalmazott kemoterápia/szteroidkezelés, sepsis) esetén nagyobb lehet a kockázata annak, hogy a hyperglykaemia diabeteses ketoacidosisig progrediál. Nem specifikus tünetek, például hányinger, hányás, hasi fájdalom, légzési nehézség, gyümölcsös szagú lehelet, zavartság, szokatlan fáradtság vagy álmoság esetén, a differenciáldiagnosztika során figyelembe kell venni a DKA lehetőségét. Ha egy betegnél DKA gyanúja merül fel, a TRUQAP-kezelést azonnal meg kell szakítani. Ha a DKA fennállása megerősítést nyer, a TRUQAP alkalmazását végleg le kell állítani.

A TRUQAP-kezelés előtt, és a 7. táblázatban szereplő időközönként ellenőrizni kell a betegek éhomi glükózsztintjét (FG) és HbA_{1c}-értékét. A hyperglykaemia súlyosságától függően a TRUQAP-kezelés megszakítható, dózisa csökkenthető, vagy a TRUQAP-kezelés végleg leállítható (lásd 4.2 pont, 3. táblázat).

A glükózsztint gyakoribb ellenőrzése ajánlott azoknál a betegeknél, akiknél a kezelés során hyperglykaemia alakul ki, akiknél a kiinduláskor a DKA kockázati tényezői állnak fenn (többek között diabetes mellitus, prediabetes, rendszeres orális szteroidkezelés alatt álló betegek) és akiknél a kezelés ideje alatt jelentkeznek a DKA kockázati tényezői (pl. fertőzés, sepsis, emelkedett HbA_{1c}) (lásd 7. táblázat). Az éhomi glükózsztint mellett a ketonok (lehetőleg véréből) és más metabolikus paraméterek (ahogy indokolt) monitorozása ajánlott, amikor egy betegnél hyperglykaemia jelentkezik.

A hyperglykaemiára vonatkozóan a 4.2 pont 3. táblázatában leírt, ajánlott kezelésem felül életmódváltással kapcsolatos tanácsadás javasolt azoknál a betegeknél, akiknél a kiinduláskor kockázati tényezők állnak fenn, illetve akiknél hyperglykaemia alakul ki a TRUQAP-kezelés ideje alatt.

7. táblázat Az éhomi glükózsztint és a HbA_{1c}-érték ellenőrzésének ütemezése TRUQAP-pal kezelt betegeknél

	Az éhomi glükózsztint és a HbA_{1c}-érték ellenőrzésének javasolt ütemezése az összes TRUQAP-pal kezelt betegnél	Az éhomi glükózsztint és a HbA_{1c}-érték ellenőrzésének javasolt ütemezése a diabetesben szenvedő és TRUQAP-pal kezelt betegeknél¹
A szűrővizsgálat során, a TRUQAP-kezelés megkezdése előtt	Az éhomi glükózsztintet és HbA _{1c} -értéket ellenőrizni kell, és a beteg glükózsztintjét be kell állítani (lásd 3. táblázat)	
A TRUQAP-kezelés megkezdése után	Az éhomi glükózsztintet a kezelés megkezdése után 1, 2, 4, 6 és 8 héttel, ezt követően pedig havonta kell ellenőrizni. Ajánlott az adagolási hét 3. vagy 4. napján, a dózis beadása előtt megvizsgálni az éhomi glükózsztintet. A HbA_{1c}-értéket 3 havonta kell ellenőrizni.	
	Az éhomi glükózsztint rendszeres ellenőrzése/önellenőrzése gyakrabban szükséges a kezelés első 4 hetében, és különösen a kezelés első 2 hetében, egészségügyi szakember* utasításai szerint.	A kezelés első 2 hetében az éhomi glükózsztint napi ellenőrzése/önellenőrzése szükséges. Ezt követően az éhomi glükózsztintet a hyperglykaemia kezeléséhez szükséges gyakorisággal, egészségügyi szakember* utasításai szerint kell ellenőrizni. További vizsgálat ajánlott a 4. héten a HbA_{1c}-érték ellenőrzésére, ha a kiinduláskor diabetes, prediabetes vagy hyperglykaemia állt fenn.

	Az éhomi glükózsztint és a HbA _{1c} -érték ellenőrzésének javasolt ütemezése az összes TRUQAP-pal kezelt betegnél	Az éhomi glükózsztint és a HbA _{1c} -érték ellenőrzésének javasolt ütemezése a diabetesben szenvedő és TRUQAP-pal kezelt betegek ¹ nél
Ha a TRUQAP-kezelés során hyperglykaemia alakul ki	Az éhomi glükózsztintet a klinikai gyakorlatnak megfelelően (legalább hetente kétszer, pl. a kapivazertib-kezelés napján és egy kezelésmentes napon) kell ellenőrizni, amíg az éhomi glükózsztint a kiindulási értékig csökken². Megfontolandó a hyperglykaemia kezelésében jártas egészségügyi szakemberrel történő konzultáció. A hyperglykaemia súlyosságától függően a TRUQAP adagolása felfüggeszthető, csökkenthető vagy véglegesen leállítható (lásd 4.2 pont, 3. táblázat).	
	Az antidiabetikus kezelés időtartama alatt az éhomi glükózsztintet 2 hónapig legalább hetente, ezt követően pedig kéthetente vagy a klinikai gyakorlatnak megfelelően kell ellenőrizni².	

^{*} A glükózsztint ellenőrzéséről minden esetben a kezelőorvos dönt, a klinikai gyakorlatnak megfelelően.

¹ Gyakoribb éhomi glükózsztint-ellenőrzésre van szükség azoknál a betegek¹nél, akiknek kórtörténetében diabetes mellitus szerepel, akiknek kórtörténetében nem szerepel diabetes mellitus, de a kezelés alatti éhomi glükózsztintjük > ULN 160 mg/dl (> ULN 8,9 mmol/l), akik egyidejűleg kortikoszteroid-kezelést kapnak, vagy akik interkurrens fertőzések vagy egyéb állapotok miatt intenzifikált antidiabetikus kezelést igényelhetnek a károsodott glükózsztimabolizmus rosszabbodásának és a lehetséges szövődményeknek, nevezetesen a diabeteses ketoacidosisnak a megelőzése érdekében.

² Ajánlott az adagolási hét 3. vagy 4. napján, a dózis beadása előtt megvizsgálni az éhomi glükózsztintet.

Hasmenés

TRUQAP-pal kezelt betegek többségénél hasmenésről számoltak be (lásd 4.8 pont). Hasmenés klinikai következményeként dehidratációt, hypokalaemiát és akut vesekárosodást, illetve arrythmiát (melynek egyik rizikófaktor a hypokalaemia) is jelentettek a TRUQAP-kezelés során. A hasmenés súlyosságától függően a TRUQAP adagolása felfüggeszthető, csökkenthető vagy véglegesen leállítható (lásd 4.2 pont, 4. táblázat). Fel kell hívni a betegek figyelmét, hogy a hasmenés első jelénél kezdjék el a hasmenés elleni kezelést és fogyasszanak több folyadékot, ha a TRUQAP szedésének ideje alatt hasmenés tünetei jelentkeznek. Hasmenéses betegeknek a normovolaemia és az elektrolit-egyensúly fenntartása szükséges a hypovolaemiával és alacsony elektrolitszinttel kapcsolatos szövődmények elkerülése érdekében.

Bőrkiütés és egyéb, gyógyszer okozta bőrreakciók

A TRUQAP-kezelésben részesülő betegeknek gyógyszer okozta bőrreakciókat, beleértve az erythema multiformét és a generalizált exfoliatív dermatitist jelentettek (lásd 4.8 pont). A bőrkiütés vagy dermatitis jeleit és tüneteit a betegeknek figyelni kell és a gyógyszer okozta bőrreakciók súlyosságától függően az adagolás felfüggeszthető, csökkenthető vagy véglegesen leállítható (lásd 4.2 pont, 5. táblázat). Bőrgyógyással történő korai konzultáció javasolt a nagyobb diagnosztikai pontosság és a megfelelő kezelés érdekében.

A vizsgálatból kizárt betegek

A gyógyszer hatásosságát és biztonságosságát nem vizsgálták tünetekkel járó visceralis betegségben szenvedő betegeknek.

A CAPItello-291 vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknek kórelőzményében klinikailag releváns szívbetegség szerepelt, beleértve a > 470 ms QTcF-értékeket és bármely, a QTc-megnyúlás, az arrythmiás események vagy a szívelégtelenség kockázatát növelő tényezőt, vagy akik meglévő 1-es vagy 2-es típusú diabetesük miatt inzultint kaptak, illetve akiknek HbA_{1c}-értéke > 8,0% (63,9 mmol/mol) volt. Ezt figyelembe kell venni, amikor TRUQAP-ot rendelnek az ilyen betegek kezelésére.

Egyéb gyógyszerek

A TRUQAP erős vagy közepesen erős CYP3A4-gátlókkal történő együttes alkalmazása növelheti a kapivazertib-expozíciót és ennek következtében a toxicitás megnövekedett kockázatát hordozza. CYP3A4-gátlókkal történő együttes alkalmazás esetén a TRUQAP dózismódosítására vonatkozóan lásd a 4.2 pontot.

Ezzel szemben, az erős és közepesen erős CYP3A4-induktorokkal történő együttes alkalmazás csökkentheti a kapivazertib-expozíciót. A TRUQAP erős és közepesen erős CYP3A4-induktorokkal történő egyidejű alkalmazása kerülendő.

Nátriumtartalom

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A kapivazertibet elsődlegesen a CYP3A4 és UGT2B7 enzimek metabolizálják. *In vivo*, a kapivazertib gyenge, időfüggő CYP3A4-gátló hatással rendelkezik.

Gyógyszerek, amelyek növelhetik a kapivazertib plazmakoncentrációját

Erős CYP3A4-gátlók

A TRUQAP erős CYP3A4-gátlókkal történő együttes alkalmazása növeli a kapivazertib koncentrációját, melynek következtében a toxicitás kockázata is növekedhet. A TRUQAP erős CYP3A4-gátlókkal (pl. boceprevir, ceritinib, klaritromicin, kobicisztát, konivaptán, enszitrelvir, idelaliszib, indinavir, itraconazol, jozamicin, ketokonazol, lonafarnib, mibefradil, mifepriszon, nefazodon, nelfinavir, pozakonazol, ribociklib, ritonavir, szakinavir, telaprevir, telitromicin, troleandomicin, tukatinib, vorikonazol, grépfrút vagy grépfrútlé) történő együttes alkalmazása kerülendő. Ha az együttes alkalmazást nem lehet elkerülni, a TRUQAP dózisát csökkenteni kell (lásd 4.2 pont). Az erős CYP3A4-gátló itraconazol 200 mg-os dózisának többszöri adagolását követően a kapivazertib teljes expozíciója (AUC_{inf}) 95%-kal, csúcskoncentrációja (C_{max}) pedig 70%-kal volt magasabb a kapivazertib önálló alkalmazásához képest.

Közepesen erős CYP3A4-gátlók

A TRUQAP közepesen erős CYP3A4-gátlókkal történő együttes alkalmazása növeli a kapivazertib koncentrációját, melynek következtében a toxicitás kockázata is növekedhet. A TRUQAP dózisát közepesen erős CYP3A4-gátlókkal (pl. aprepitant, ciprofloxacín, ciklosporin, diltiazem, eritromicin, flukonazol, fluvoxamin, tofizopám, verapamil) történő együttes alkalmazás esetén csökkenteni kell (lásd 4.2 pont).

Gyógyszerek, amelyek csökkenthetik a kapivazertib plazmakoncentrációját

Erős CYP3A4-induktorok

A TRUQAP erős CYP3A4-induktorokkal (pl. karbamazepin, fenitoin, rifampicin, közösleges orbáncfű) történő együttes alkalmazása kerülendő. A kapivazertib és az erős CYP3A4-induktor enzalutamid együttes alkalmazása a kapivazertib AUC -értékét 40-50%-kal csökkentette.

Közepesen erős CYP3A4-induktorok

A kapivazertib közepesen erős CYP3A4-induktorokkal történő együttes alkalmazása csökkentheti a kapivazertib koncentrációját. Ennek következtében a TRUQAP hatásossága csökkenhet. A közepesen erős CYP3A4-induktorokkal (pl. bozentán, cenobamát, dabrafenib, elagolix, etravirin, lerszivirin, leszinurad, lopinavir, lorlatinib, metamizol, mitapivát, modafinil, nafcillin, pexidartinib, fenobarbitál, rifabutin, szemagacesztát, szotoraszib, talviralin, telotrisztát-etil, tioridazin) történő együttes alkalmazás kerülendő.

Gyógyszerek, melyek plazmakoncentrációját a kapivazertib megváltoztathatja

CYP3A-szubsztrátok

Az elsődlegesen CYP3A révén metabolizált gyógyszerek koncentrációja a TRUQAP-pal történő együttes alkalmazás esetén növekedhet, melynek következtében a toxicitás kockázata a terápiás ablakuk függvényében magasabb lehet. A midazolám AUC-értékét a kapivazertib 15-77%-kal növelte, ezért gyenge CYP3A-gátlónak tekinthető (lásd 5.2 pont). Azon szűk terápiás ablakkal rendelkező gyógyszerek esetében, melyek elsődlegesen CYP3A révén metabolizálódnak (pl. karbamazepin, ciklosporin, fentanil, pimozid, szimvasztatin, takrolimusz), dózismódosításra lehet szükség. A gyenge CYP3A4-gátlókkal történő együttes alkalmazásra vonatkozó utasításokat ellenőrizni kell az egyidejűleg szedett egyéb gyógyszerek alkalmazási előírásában.

Szűk terápiás tartományú CYP2D6-szubsztrátok

In vitro vizsgálatok alapján a kapivazertib gátolhatja a CYP2D6 aktivitását. A kapivazertibet körültekintően kell alkalmazni a CYP2D6 révén metabolizált, az enzim működésére érzékeny, szűk terápiás tartományú szerekkel, mert a kapivazertib növelheti az ezekkel a szubsztrátokkal kapcsolatos szisztémás expozíciót.

Szűk terápiás tartományú CYP2B6-szubsztrátok

In vitro vizsgálatok alapján a kapivazertib indukálhatja a CYP2B6 aktivitását. A kapivazertibet körültekintően kell alkalmazni a CYP2B6 révén metabolizált, az enzim működésére érzékeny, szűk terápiás tartományú szerekkel (pl. bupropion), mert a kapivazertib csökkentheti az ezekkel a szubsztrátokkal kapcsolatos szisztémás expozíciót.

Szűk terápiás tartományú UGT1A1-szubsztrátok

In vitro vizsgálatok alapján a kapivazertib gátolhatja az UGT1A1 aktivitását. A kapivazertibet körültekintően kell alkalmazni az UGT1A1 révén metabolizált, az enzim működésére érzékeny, szűk terápiás tartományú szerekkel (pl. irinotekán), mert a kapivazertib növelheti az ezekkel a szubsztrátokkal kapcsolatos szisztémás expozíciót.

Hepaticus transzporterekkel (BCRP, OATP1B1, OATP1B3) kapcsolatos kölcsönhatások

A BCRP, OATP1B1 és/vagy OATP1B3 gátlására érzékeny, CYP3A4 révén metabolizált gyógyszerekkel való expozíció a TRUQAP-pal történő együttes alkalmazás esetén növekedhet. Ez növekedett toxicitással járhat. A BCRP, OATP1B1 és/vagy OATP1B3 gátlására érzékeny, CYP3A4 révén metabolizált gyógyszerek (pl. szimvasztatin) esetében, terápiás ablakuk függvényében dózismódosításra lehet szükség. A CYP3A4-, BCRP-, OATP1B1- és OATP1B3-gátlókkal történő együttes alkalmazásra vonatkozó utasításokat ellenőrizni kell az egyidejűleg szedett egyéb gyógyszerek alkalmazási előírásában.

Renalis transzporterekkel (MATE1, MATE2K, OCT2) kapcsolatos kölcsönhatások

A MATE1, MATE2K és/vagy OCT2 gátlására érzékeny gyógyszerekkel való expozíció a TRUQAP-pal történő együttes alkalmazás esetén növekedhet. Ez növekedett toxicitással járhat. A MATE1, MATE2K és OCT2 gátlására érzékeny gyógyszerek (pl. dofetilid, prokainamid) esetében, terápiás ablakuk függvényében dózismódosításra lehet szükség. A MATE1-, MATE2K- és/vagy OCT2-gátlókkal történő együttes alkalmazásra vonatkozó utasításokat ellenőrizni kell az egyidejűleg szedett egyéb gyógyszerek alkalmazási előírásában. A TRUQAP-kezelés során az OCT2, MATE1 és MATE2K gátlása miatt átmeneti szérumkreatininszint-növekedés előfordulhat.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

A fogamzóképes nőket figyelmeztetni kell, hogy a TRUQAP-kezelés időtartama alatt ne essenek teherbe. Fogamzóképes nőknél a TRUQAP-kezelés megkezdése előtt terhességi tesztet kell végezni és a negatív eredményt ellenőrizni kell. A teszt ismételt elvégzése a kezelés során mérlegelendő.

A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy a TRUQAP szedése során és a kezelés befejezését követően nők esetében legalább 4 hétig, férfiak esetében pedig legalább 16 hétig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazni.

Terhesség

A TRUQAP terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek során reprodukcióra kifejtett toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). Ezért a TRUQAP alkalmazása nem javasolt terhesség alatt és olyan fogamzóképes nők esetén, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a kapivazertib vagy metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Anyatejjel táplált újszülött patkányokban kapivazertib-expozíciót mutattak ki, ami a kapivazertib anyatejbe történő kiválasztására utalhat. Az anyatejjel táplált gyermek esetében a kockázatot nem lehet kizárni (lásd 5.3 pont). A TRUQAP-kezelés időtartama alatt a szoptatást fel kell függeszteni.

Termékenységi

A termékenységre vonatkozóan nincsenek klinikai adatok. Állatkísérletekben, nőtényeknél nem figyeltek meg a szaporítószervekre gyakorolt káros hatást, viszont a termékenységre gyakorolt hatást patkányoknál nem vizsgálták. Az ivarérett hímeknél a kapivazertib heretoxicitást okozott és károsíthatja a termékenységet (lásd 5.3 pont).

Kérjük, olvassa el a fulvesztrant alkalmazási előírásának 4.6 pontját.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A TRUQAP kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket, mivel a kapivazertibbel történő kezelés során fáradtságról, szédülésről és ájulásról számoltak be (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A TRUQAP biztonságossági profiljának összefoglalása 355 beteg adatain alapul, akik TRUQAP-ot fulvesztranttal kombinációban kaptak a III. fázisú (CAPItello-291) vizsgálatban. A kapivazertib-expozíció medián időtartama a CAPItello-291 vizsgálatban 5,4 hónap volt, és a betegek 28,2%-ánál volt 12 hónap, vagy annál hosszabb időtartamú.

A leggyakoribb mellékhatások a hasmenés (72,4%), a bőrkiütés (40,6%), a hányinger (34,6%), a fáradtság (32,1%), a hányás (21,4%), a hiperglykaemia (19,2%), a stomatitis (18,6%), a fejfájás (17,2%), a csökkent étvágy (16,9%) és a húgyúti fertőzés (16,6%) voltak.

A leggyakoribb 3. vagy 4. fokozatú mellékhatások a bőrkiütés (12,4%), a hasmenés (10,4%), az anaemia (3,4%), a hypokalaemia (2,8%), a hyperglykaemia (2,5%) és a stomatitis (2,3%) voltak.

Súlyos mellékhatásokat a TRUQAP-ot fulvesztranttal kombinációban kapó betegek 9%-ánál tapasztaltak. A TRUQAP-ot fulvesztranttal kombinációban kapó betegek körében leggyakrabban jelentett mellékhatások a bőrkiütés (2,3%), a hasmenés (2,5%) és a hányás (1,1%) voltak.

Mellékhatások miatti dóziscsökkentést a betegek 18,9%-ánál jelentettek. A TRUQAP dóziscsökkentéséhez vezető leggyakoribb mellékhatások a hasmenés (8,7%) és a bőrkiütés (4,5%) voltak.

A kezelést a betegek 10,4%-ánál állították le a mellékhatások miatt. A kezelés leállításához vezető leggyakoribb mellékhatások a bőrkiütés (4,5%), a hasmenés (2,3%) és a hányás (2%) voltak.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A klinikai vizsgálatokban az ajánlott dózisszinten TRUQAP-ot fulvesztranttal kombinációban kapó betegek összevont adathalmazán alapuló mellékhatásokat a 8. táblázat sorolja fel.

A gyógyszer mellékhatások a MedDRA szervrendszeri kategóriái szerint kerülnek rendszerezésre. Az egyes szervrendszeri kategóriákon belül a preferált kifejezések csökkenő gyakoriság, majd csökkenő súlyosság szerint kerülnek felsorolásra. A mellékhatások előfordulási gyakoriságának meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

8. táblázat A TRUQAP-pal kezelt betegeknél észlelt gyógyszer mellékhatások

MedDRA szerinti szervrendszeri kategóriák	MedDRA-kifejezés	Bármilyen fokozatú (%)
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Húgyúti fertőzés ¹	Nagyon gyakori
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Anaemia	Nagyon gyakori
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Túlérzékenység ²	Gyakori
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Hyperglykaemia ³	Nagyon gyakori
	Csökkent étvágy	Nagyon gyakori
	Hypokalaemia ⁴	Gyakori
	Diabateses ketoacidosis ⁵	Nem gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	Nagyon gyakori
	Dysgeusia	Gyakori
	Szédülés	Gyakori
	Ájulás	Gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés ²	Nagyon gyakori
	Hányinger	Nagyon gyakori
	Hányás	Nagyon gyakori
	Stomatitis ⁶	Nagyon gyakori
	Dyspepsia	Gyakori
	Szájszárazság	Gyakori
	Hasi fájdalom	Gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Bőrkiütés ⁷	Nagyon gyakori
	Pruritus	Nagyon gyakori
	Száraz bőr	Gyakori
	Erythema multiforme	Gyakori
	Gyógyszer okozta bőrkiütés	Nem gyakori
	Dermatitis	Nem gyakori
	Generalizált exfoliatív dermatitis	Nem gyakori
	Toxikus bőrkiütés	Nem gyakori

MedDRA szerinti szervrendszeri kategóriák	MedDRA-kifejezés	Bármilyen fokozatú (%)
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Akut vesekárosodás	Gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Fáradtság ⁸	Nagyon gyakori
	Nyálkahártya-gyulladás	Gyakori
	Láz ⁹	Gyakori
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Emelkedett kreatininszint a vérben	Gyakori
	Testtömegcsökkenés	Gyakori
	Emelkedett glikálthémoglobin-szint	Gyakori

¹ Húgyúti fertőzés: beleértve a húgyúti fertőzést és a cystitist.

² Beleértve egyéb kapcsolódó kifejezéseket.

³ Hyperglykaemia: beleértve az emelkedett glükózsztintet a vérben, a diabetes mellitust, a hyperglykaemiát, a 2-es típusú diabetes mellitust.

⁴ Hypokalaemia: beleértve a csökkent káliumszintet a vérben és a hypokalaemiát.

⁵ Diabeteses ketoacidosis: beleértve a diabeteses ketoacidosist és a ketoacidosist.

⁶ Stomatitis: beleértve az aphthosus fekélyt, a szájüreg kifelégyesedését és a stomatitist.

⁷ Bőrkiütés: beleértve az erythemát, a bőrkiütést, az erythematosus bőrkiütést, a macularis bőrkiütést, a maculopapulosus bőrkiütést, a papulosus bőrkiütést és a viszkető bőrkiütést.

⁸ Fáradtság: beleértve az astheniát és a fáradtságot.

⁹ Láz: beleértve az emelkedett testhőmérsékletet és a lázat.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Hyperglykaemia

Bármilyen fokozatú hyperglykaemia 68 (19,2%) betegnél, 3. vagy 4. fokozatú pedig 9 (2,5%) TRUQAP-ot kapó betegnél jelentkezett. Az első eseményig eltelt medián időtartam 16 nap volt (tartomány: 1-1221 nap). A vizsgálat során hyperglykaemia miatt 4 (1,1%) betegnél volt szükség dózismódosításra és 2 (0,6%) betegnél állították le a kezelést. A 68 hyperglykaemiás beteg közül 35 (51,5%) kapott antihyperglykaemiás kezelést (beleértve 17,6%-uk inzultint). Lásd 4.4 pont.

Hasmenés

Hasmenés 257 (72,4%) TRUQAP-ot kapó betegnél jelentkezett. 37 (10,4%) betegnél 3. vagy 4. fokozatú hasmenés jelentkezett. Az első eseményig eltelt medián időtartam 8 nap volt (tartomány: 1-519 nap). A vizsgálat során hasmenés miatt 31 (8,7%) betegnél volt szükség dózismódosításra és 8 (2,3%) betegnél állították le a kezelést. A 257 hasmenést tapasztaló beteg 59,5%-a (153/257) igényelt hasmenés elleni kezelést a tünetek enyhítésére.

Bőrkiütés

Bőrkiütés (beleértve az erythemát, bőrkiütést, erythematosus bőrkiütést, macularis bőrkiütést, maculopapulosus bőrkiütést, papulosus bőrkiütést és viszkető bőrkiütést) 144 (40,6%) betegnél jelentkezett. Az első eseményig eltelt medián időtartam 12 nap volt (tartomány: 1-1529 nap). 44 (12,4%) kapivazertibet kapó betegnél volt megfigyelhető 3. és/vagy 4. fokozatú esemény. Erythema multiforme 6 (1,7%) betegnél jelentkezett, közülük 3 (0,8%) betegnél az előforduló legmagasabb, 3. fokozatú eseményként jelentkezett. Generalizált exfoliatív dermatitis 2 (0,6%) betegnél jelentkezett, ezek az események 3. fokozatúak voltak. Bőrkiütés miatt 16 (4,5%) betegnél volt szükség dóziscsökkentésre és 16 (4,5%) betegnél állították le a kezelést.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A TRUQAP túladagolása esetén specifikus kezelés jelenleg nem áll rendelkezésre. A kapivazertib javasolt dózisonál magasabb dózisban történő adagolása növelheti a mellékhatások (beleértve a hasmenést) kialakulásának kockázatát. A kezelőorvosnak az általános szupportív intézkedéseket kell követnie és tüneti kezelést kell alkalmaznia.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, egyéb daganatellenes szerek, ATC kód: L01EX27.

Hatásmechanizmus

A kapivazertib erősen, szelektíven gátolja az AKT szerin/treonin-kináz mindhárom izoformját (AKT1, AKT2 és AKT3). Az AKT a foszfatidilinozitol-3-kináz (PI3K) jelátviteli kaszkád sarkalatos csomópontja, amely több celluláris folyamatot szabályoz, beleértve a sejtek túlélését, a proliferációt, a sejtciklust, a metabolizmust, a géntranszkripciót és a sejtmigrációt. Az AKT aktiválása a tumorokon belül az egyéb felmenő jelátviteli utak aktiválásának, az *AKT1* mutációinak, a foszfatáz- és tenzin-homológ enzim (PTEN) funkciója elvesztésének, valamint a PI3K katalitikus alegysége (*PIK3CA*) mutációinak következménye.

A kapivazertib szolid tumorok és hematológiai rendellenességek sejtvonalaiban csökkenti a növekedést, beleértve a *PIK3CA* vagy *AKT1* mutációit hordozó és nem hordozó, illetve a *PTEN*-alterációkat hordozó emlődaganat-sejtvonalakat.

A kapivazertibbel és fulvesztranttal történő kezelés daganatellenes hatásának bizonyult több ER+ humán emlődaganat PDX modellben, amelyek különböző emlődaganat-alcsoportokra reprezentatívak, beleértve a *PIK3CA*, *PTEN* vagy *AKT1* kimutatható mutációit, vagy alterációit hordozó és nem hordozó modelleket.

Szív-elektrofiziológia

180, előrehaladott szolid tumoros, 80-800 mg kapivazertibet kapó beteg expozíció-válasz elemzése alapján, a naponta kétszer beadott 400 mg dózist követő dinamikus egyensúlyi állapot átlagos C_{max} -értékénél a becsült QTcF-megnyúlás 3,87 ms volt.

Klinikai hatásosság

A CAPItello-291 egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat volt, melybe 708 beteget vontak be és amelyben a fulvesztranttal kombinációban adott TRUQAP hatásosságát és biztonságosságát olyan lokálisan előrehaladott (inoperábilis) vagy metasztatikus, ER-pozitív, illetve HER2-negatív (IHC 0 vagy 1+, vagy IHC 2+/ISH-) emlőrákban szenvedő, pre- vagy posztmenopauzában lévő felnőtt női betegeknél, valamint felnőtt férfiaknál vizsgálták, akiknek betegsége az aromatázgátló alapkezelés időtartama alatt vagy ezt követően kiújult vagy progressziót mutatott. A vizsgálatba bevont betegek közül 289 betegnek volt egy vagy több releváns *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*-alterációval társuló daganata.

Azokat a betegeket, akik lokálisan előrehaladott (inoperábilis) vagy metasztatikus betegségük kezelésére kettőnél több kezelési vonalban endokrinterápiát, vagy egynél több vonalban kemoterápiát kaptak, vagy előzetesen AKT-, PI3K-, mTOR-gátló-, illetve fulvesztrant- és/vagy egyéb szelektív ösztrogénreceptor-degradáló (SERD) kezelésben részesültek, akik glükózmetabolizmusa klinikailag szignifikánsan károsodott (inzulinterápiát igénylő, 1-es vagy 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő és/vagy $HbA_{1c} > 8,0\%$ (63,9 mmol/mol) értékkel rendelkező betegek), előzetesen klinikailag

szignifikáns szívbetegségük és tünetekkel járó visceralis betegségük volt, vagy betegségük állapota miatt nem kaphattak endokrinterápiát, kizárták a vizsgálatból.

A betegeket 1:1 arányban randomizálták, akik 400 mg TRUQAP-ot (N=355) vagy placebót (N=353) kaptak 28 napos kezelési ciklusokban, minden héten naponta kétszer, 4 napig, melyet 3 napos kezelésmentes időszak követett. A betegek az első ciklus 1. és 15. napján, majd a további, 28 napos ciklusok 1. napján 500 mg fulvesztrantot kaptak. A pre- vagy perimenopauzában lévő női betegek LHRH-agonista kezelést is kaptak. A randomizálást a májmetasztázisok jelenléte, előzetes CDK4/6-gátló kezelés és földrajzi régió szerint stratifikáltan végezték. A kezelést a betegség progressziójáig, a beteg haláláig, a részvételi szándék visszavonásáig vagy elfogadhatatlan mértékű toxicitásig folytatták. A randomizálást megelőzően tumormintát gyűjtöttek be a *PIK3CA/AKT1/PTEN*-alterációs státusz retrospektív vizsgálatára, melyet központilag teszteltek.

A demográfiai jellemzők és a kiindulási jellegzetességek a karok között jól kiegyensúlyozottak voltak. A 708 beteg medián életkora 58 év volt (tartomány 26-90 év, 30,7%-uk volt 65 évnél idősebb); 99%-uk volt nő; 57,5%-uk volt fehér, 26,7%-uk ázsiai és 1,1%-uk fekete bőrű; az ECOG- (Eastern Cooperative Oncology Group) teljesítménystátusz 65,7%-uk esetében volt 0, 34,2%-uk esetében pedig 1; és 21,8%-uk volt pre- vagy perimenopauzában. Minden beteg részesült előzetes endokrinterápiában (100%-uk kapott aromatázgátló kezelést és 44,1%-uk kapott tamoxifent). CDK4/6-gátlóval történt előzetes kezelést a betegek 70,1%-ánál jelentettek. Lokálisan előrehaladott (inoperábilis) vagy metasztatikus betegség kezelésére adott kemoterápiát a betegek 18,2%-ánál jelentettek. A *PIK3CA/AKT1/PTEN*-eltérést hordozó betegek alcsoportjának demográfiai jellemzői a teljes vizsgálati populációra nézve reprezentatívak voltak.

A vizsgálat kettős elsődleges végpontja a szolid tumorokra vonatkozó válaszadást értékelő kritériumok (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) 1.1 verzió alapján a vizsgáló által értékelt progressziómentes túlélés (progression-free survival, PFS) volt a teljes populációban és a *PIK3CA/AKT1/PTEN*-eltérést hordozók alcsoportjában.

Az adatok 2022. augusztus 15-ei zárópontot követő elemzése alapján, a vizsgálat a PFS statisztikailag szignifikáns javulását igazolta a TRUQAP-ot fulvesztranttal kombinációban kapó betegeknél, a placebót fulvesztranttal kombinációban kapó betegekhez képest, mind a teljes populációban, mind pedig a *PIK3CA/AKT1/PTEN*-eltérést hordozók alcsoportjában (lásd 9. táblázat). A *PIK3CA/AKT1/PTEN*-eltérést nem mutató tumorral rendelkező 313 (44%) betegnél végzett feltáró PFS-elemzés szerint a relatív házár (HR) 0,79 (95%-os konfidenciaintervallum [CI]: 0,61; 1,02) volt, ami arra utal, hogy a teljes populációban tapasztalt különbség elsődlegesen a *PIK3CA/AKT1/PTEN*-eltérést hordozók betegcsoportjában elért eredménynek volt tulajdonítható. A vizsgálók által értékelt PFS-értékeket az alkalmazott kezelési elrendezést nem ismerő, független központi értékelés (blinded independent central review, BICR) megerősítette. A TRUQAP-ot fulvesztranttal kombinációban kapó betegeknél a vizsgálók által értékelt teljes terápiás válaszarány (overall response rate, ORR) a teljes populációban 22,9%, a mutációt hordozó alcsoportban pedig 28,8% volt, szemben a placebót fulvesztranttal kombinációban kapó betegek 12,2%-os, illetve 9,7%-os értékeivel.

A teljes túlélés (Overall Survival; OS) előre meghatározott végső elemzése (záró időpont: 2025. június 16.) szerint a HR 0,83 (95%-os CI: 0,63; 1,10) volt a *PIK3CA/AKT1/PTEN*-eltérést hordozók alcsoportjában, ami statisztikailag nem szignifikáns.

A hatásossági eredményeket a 9. táblázat és az 1. ábra mutatja be.

9. táblázat A vizsgáló értékelése szerinti progressziómentes túlélés és teljes túlélés a *PIK3CA/AKT1/PTEN* genetikai eltérését hordozó alcsoportban

	PIK3CA/AKT1/PTEN-eltérést hordozó alcsoport N = 289	
	TRUQAP plusz fulvesztrant N = 155	Placebo plusz fulvesztrant N = 134
PFS (záró időpont: 2022. augusztus 15)		
PFS-események száma – n (%)	121 (78,1)	115 (85,8)
Medián PFS (hónap) (95%-os CI)	7,3 (5,5; 9,0)	3,1 (2,0; 3,7)
Relatív hazard (95%-os CI) ^a	0,50 (0,38; 0,65)	
p-érték ^b	< 0,001	
OS (záró időpont: 2025. június 16.)		
OS-események száma – n (%)	109 (70,3)	98 (73,1)
Medián OS (hónap) (95%-os CI) ^c	28,5 (24,2; 34,6)	30,4 (20,4; 34,0)
Relatív hazard (95%-os CI) ^d	0,83 (0,63; 1,10)	
p-érték ^e	0,201	

^a Stratifikált Cox-féle arányos hazard modell. A < 1 relatív hazard a kapivazertib + fulvesztrant kezelés előnyét mutatja. A teljes populációban: lograng-teszt és a májmetasztázisok jelenléte (igen vs. nem), előzetes CDK4/6-gátló kezelés (igen vs. nem) és földrajzi régió (1. régió: USA, Kanada, Nyugat-Európa, Ausztrália és Izrael; 2. régió: Latin-Amerika, Kelet-Európa és Oroszország; 3. régió: Ázsia) szerint stratifikált Cox-féle modell. A mutációt hordozó alcsoportban: lograng-teszt és a Cox-féle modell a májmetasztázisok jelenléte (igen vs. nem), valamint előzetes CDK4/6-gátló kezelés (igen vs. nem) szerint stratifikált.

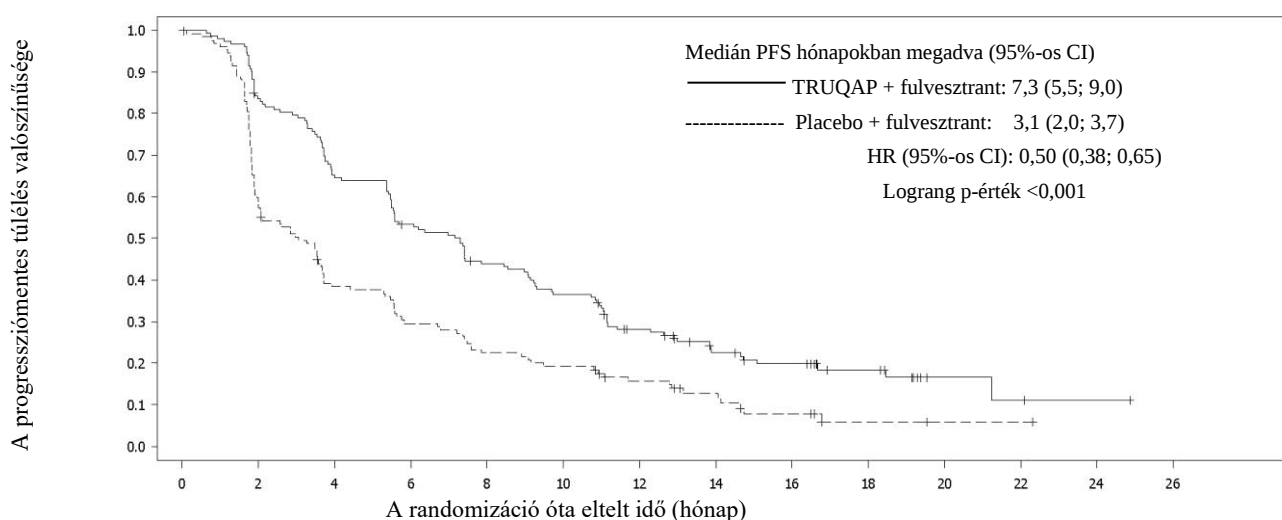
^b Stratifikált lograng-teszt.

^c Kaplan–Meier-féle módszer szerint meghatározva. A teljes túlélés medián értéke esetében Brookmeyer–Crowley-módszer alapján meghatározott konfidenciaintervallumok.

^d Stratifikált Cox-féle arányos hazard modell. A < 1 relatív hazard a kapivazertib + fulvesztrant kezelés előnyét mutatja. A mutációt hordozó populációban a lograng-teszt és a Cox-féle modell a májmetasztázisok jelenléte (igen vs. nem) és az előzetes CDK4/6-gátló kezelés (igen vs. nem) szerint stratifikált.

^e Stratifikált lograng-teszt.

1. ábra – A progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéje – CAPItello-291 (A vizsgáló értékelése szerint, *PIK3CA/AKT1/PTEN*-eltérést hordozó alcsoport)



A kockázatnak kitett betegek száma

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

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a TRUQAP emlőrákban végzett vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A kapivazertib farmakokinetikáját egészséges önkénteseken és szolid tumorokkal rendelkező betegeken vizsgálták. A 80-800 mg dózistartományban betegeknél beadott egyszeri dózisok hatására a szisztémás expozíció (AUC és C_{max}) arányosan növekedett. Naponta kétszer 80-600 mg többszörös adagolása után az AUC az arányosnál enyhén nagyobb mértékben növekedett. A kapivazertib naponta kétszer 400 mg 4 napig, majd 3 napos kezelésmentes időszak szerinti intermittens adagolását követően, a dinamikus egyensúlyi állapotra jellemző 8069 h·ng/ml (37%) AUC-, illetve 1371 ng/ml (30%) C_{max} -értékek kialakulását a 2. héttől kezdődően az adagolás minden hetének 3. és 4. napjára becsülték. A kezelésmentes napokon a plazmakoncentráció alacsony (kb. a dinamikus egyensúlyi állapot C_{max} -értékének 0,5-15%-a).

Felszívódás

A kapivazertib felszívódása gyors, betegeknél a csúcskoncentrációt (C_{max}) kb. 1-2 órán belül éri el. Az abszolút biohasznosulás átlagosan 29%.

A táplálék hatása

A kapivazertib magas zsírtartalmú és kalóriaértékű (kb. 1000 kcal) étkezés utáni beadását követően az AUC-értékek 1,32-szor, a C_{max} -értékek pedig 1,23-szor magasabbak voltak az éhgyomri bevételhez képest. A kapivazertib alacsony zsírtartalmú és kalóriaértékű (kb. 400 kcal) étkezés utáni beadását követően az expozíció az éhgyomri bevételhez hasonló volt, az AUC-érték 1,14-szorosára, a C_{max} -érték pedig 1,21-szorosára növekedett. Az étkezés közben történő bevétel után az expozíció változása nem volt klinikailag releváns.

Eloszlás

Egészséges önkénteseknél intravénás adagolást követően az átlagos eloszlási térfogat 2,6 l/kg volt. A kapivazertib nem kötődik teljes mértékben a plazmafehérjékhez (nem kötött frakció: 22%) és plazma/vér megoszlási aránya 0,71.

Biotranszformáció

A kapivazertib elsődlegesen a CYP3A4 és UGT2B7 enzimeken metabolizálódik. A humán plazmában a legfontosabb metabolit egy éter-glükuronid volt, amely a teljes mennyiség 83%-át tette ki. A vérben keringő teljes mennyiség további 2%-át egy kisebb oxidációs bomlástermék, 15%-át pedig a kapivazertib tette ki. Aktív metabolitot nem azonosítottak.

Elimináció

Betegeknél, többszörös adagolást követően, az effektív felezési idő 8,3 h. Egészséges önkénteseknél egyszeri dózis intravénás beadása után a teljes plazma-clearance átlagosan 38 l/h volt. Egyszeri dózis orális beadását követően a teljes plazma-clearance átlagosan 60 l/h volt, és naponta kétszer 400 mg-os többszörös adagolást követően 8%-kal csökkent.

Egyszeri 400 mg orális dózist követően a teljes radioaktív mennyiség 45%-a volt megtalálható a vizeletben, további 50%-a pedig a székletben. A renális clearance a teljes clearance 21%-át tette ki. A kapivazertib elsődlegesen metabolizmus révén eliminálódik.

Különleges betegcsoportok

A rassz, az életkor, a nem és a testtömeg hatása

Populációs farmakokinetikai elemzés, valamint az AUC- és $C_{\max}$ -értékek alapján a rassz (beleértve a fehér és japán betegeket), továbbá a beteg neme vagy életkora nem befolyásolta szignifikánsan a kapivazertib-expozíciót. Orális adagolást követően a kapivazertib látszólagos clearance-e és a testtömeg között statisztikailag szignifikáns korrelációt mutattak ki. Egy 66 kg testtömegű beteghez képest egy 47 kg testtömegű beteg esetében 12%-kal magasabb AUC várható. Mivel a testtömeg becsült hatása a kapivazertib-expozícióra nézve alacsony volt, ezért dózismódosítás nem szükséges.

Vesekárosodás

Populációs farmakokinetikai elemzés alapján enyhe vesekárosodásban (kreatinin-clearance 60-89 ml/perc) szenvedő betegeknél az AUC- és $C_{\max}$ -értékek 1%-kal voltak magasabbak a normál vesefunkciójú betegekhez képest. Közepesen súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance 30-59 ml/perc) szenvedő betegeknél az AUC- és $C_{\max}$ -értékek 16%-kal voltak magasabbak, mint a normál vesefunkciójú betegeknél.

Súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegekre vonatkozóan nincsenek adatok.

Májkárosodás

Populációs farmakokinetikai elemzés alapján enyhe májkárosodásban (bilirubinszint $\leq$ ULN és GOT-szint > ULN, vagy bilirubinszint > ULN, de $\leq$ 1,5 ULN) szenvedő betegeknél az AUC- és $C_{\max}$ -értékek 5%-kal voltak magasabbak a normál májfunkciójú betegekhez (bilirubinszint $\leq$ ULN és GOT-szint $\leq$ ULN) képest. Közepesen súlyos májkárosodásban (bilirubinszint > 1,5 ULN, de $\leq$ 3 ULN) szenvedő betegeknél az AUC-érték 17%-kal, a $C_{\max}$ -érték pedig 13%-kal volt magasabb a normál májfunkciójú betegekhez képest. A közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegekre vonatkozó adatok korlátozottak, súlyos májkárosodásban szenvedő betegekre vonatkozóan pedig nincsenek adatok.

Gyógyszerkölsönhatások

A kapivazertib egyszeri 400 mg-os adagjának beadása a 3 napig, naponta kétszer 20 mg dózisban adagolt savcsökkentő hatású rabeprazol alkalmazását követően egészséges önkénteseknél nem járt a kapivazertib-expozíció klinikailag releváns változásával.

In vitro vizsgálatok igazolták, hogy a kapivazertib elsődlegesen a CYP3A4 és UGT2B7 enzimeken metabolizálódik. A CYP3A4-alapú gyógyszerkölsönhatások (itrakonazol és enzalutamid) feltárását célzó klinikai gyógyszerkölsönhatás-vizsgálatok eredményeit lásd fent a 4.5 pontban. Az UGT2B7-alapú kölsönhatások vizsgálatára klinikai vizsgálatot nem végeztek.

In vitro vizsgálatok során a kapivazertib gátolta a CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 és UGT1A1, valamint indukálta a CYP1A2, CYP2B6 és CYP3A4 metabolizáló enzimeket. Továbbá, a kapivazertib *in vitro* gátolta a BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT3, OCT2, MATE1 és MATE2K gyógyszertranszportereket. A CYP3A4-alapú gyógyszerkölsönhatások (midazolám) feltárását célzó klinikai gyógyszerkölsönhatás-vizsgálatok eredményeit lásd fent a 4.5 pontban. A CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6, UGT1A1, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT3, OCT2, MATE1 és MATE2K-alapú kölsönhatások vizsgálatára klinikai vizsgálatot nem végeztek.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Nem klinikai/Ismételt adagolású dózistoxicitás

A toxicitásban érintett legfontosabb szervek vagy rendszerek az inzulinjelpálya (emelkedett glükóz- és inzulinszintek patkányoknál és kutyáknál), a hím szaporítószervek (tubuláris degeneráció patkányoknál és kutyáknál), illetve patkányoknál a kiválasztó szervek (polyuria, tubuláris hámsejtek csökkent mérete, vese méretének és tömegének csökkenése). Az 1 hónapos adagolást követő elváltozások nagyrészt reverzibilisek voltak az adagolás felfüggesztését követő 1 hónapon belül. Az elváltozások az ajánlott, naponta kétszer beadott 400 mg dózisnak megfelelő humán koncentrációhoz

hasonló vagy annál alacsonyabb (kb. 0,14-2-szeres) plazmakoncentráció mellett alakultak ki (teljes AUC alapján).

Egy 2 éves, patkányokon végzett karcinogenitási vizsgálatban a hím patkányoknál szemlencsekárosodást figyeltek meg az ajánlott, naponta kétszer 400 mg dózisnak megfelelő humán koncentrációnál alacsonyabb (kb. 0,1-szeres) plazmakoncentráció mellett (teljes AUC alapján), amely valószínűleg a megemelkedett glükózzszinttel hozható összefüggésbe.

Kutyáknál cardiovascularis hatásokat is megfigyeltek (QTc-szakasz megnyúlása, növekedett szívizom-kontraktilitás és csökkent vérnyomás), amelyek az ajánlott, naponta kétszer beadott 400 mg dózisnak megfelelő humán koncentrációnál magasabb (kb. 1,4-2,7-szeres) plazmakoncentráció mellett jelentkeztek (nem kötött frakció C_{max} -értéke alapján).

Mutagenitás és karcinogenitás

In vitro vizsgálatokban a kapivazertib nem volt mutagén vagy genotoxikus hatású. Orális adagolást követően a kapivazertib, aneugén hatást kiváltva, patkányoknál mikronukleusz-képződést indukált a csontvelőben.

Egy 2 éves, patkányokon végzett karcinogenitási vizsgálatban (hímeknél és nőstényeknél) a Langerhans-szigetek hypertrophia-/hyperplasia-incidenciájának növekedését és/vagy a hypertrophia/hyperplasia súlyosbodását, továbbá hímeknél a herékben neoplasticus elváltozásokat figyeltek meg. Ezek a hatások az ajánlott, naponta kétszer 400 mg dózisnak megfelelő humán koncentrációnál alacsonyabb (kb. 0,2-0,5-szeres) plazmakoncentráció mellett is jelentkeztek (a teljes AUC alapján).

Reprodukcióra kifejtett toxicitás

Embryofoetalis/Fejlődésre kifejtett toxicitás

Patkányoknál egy embrionális-magzati fejlődési vizsgálatban a kapivazertib adagolása növelte a posztimplantációs veszteséget, a korai embrióelhalást, valamint a méh- és magzati tömeg csökkenéséhez, továbbá a magzati szervek kismértékű elváltozásához vezetett. Ezek a hatások az anyaállat számára toxikus, napi 150 mg/ttkg-os dózisszinten jelentkeztek, az ajánlott, naponta kétszer beadott 400 mg dózisnak megfelelő humán koncentráció kb. 0,8-szeresének megfelelő (teljes AUC alapján) plazmakoncentráció mellett. Amikor a kapivazertibet napi 150 mg/ttkg dózisszinten vemhes patkányoknak a gesztáció teljes időtartama alatt, valamint a korai szoptatási szakaszban adták, az alom, valamint az újszülöttek tömegének csökkenését figyelték meg.

Anyatejjel táplált újszülött patkányoknál kapivazertib-expozíciót mutattak ki, ami a kapivazertib humán anyatejbe történő kiválasztásának lehetőségére utalhat.

Termékenység

Ivarérett hímeknél a kapivazertib heretoxicitást okozott és károsíthatja a termékenységet. Állatkísérletek során, nőstény állatoknál a termékenységre gyakorolt hatást nem vizsgálták. Ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokban a patkányoknál a méh tömegének változásai megfigyelhetők voltak, amit az ivarzási ciklus változásainak tulajdonítottak. Nőstény patkányoknál és kutyáknál végzett hisztopatológiai vizsgálatok nem mutattak ki olyan, kezeléssel összefüggő, szaporítószervekre gyakorolt hatásokat, melyek a termékenységet károsító hatásra utalhatnak.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

mikrokristályos cellulóz (E460i)

kalcium-hidrogén-foszfát
kroszkarmellóz-nátrium (E468)
magnézium-sztearát (E470b)

Filmbevonat

hipromellóz
titán-dioxid (E171)
makrogol 3350
polidextróz
kopovidon
közepes szénláncú trigliceridek
fekete vas-oxid (E172)
vörös vas-oxid (E172)
sárga vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

16 db filmtabletta Al/Al buboréksomagolásban. 64 db tablettát (4 buboréksomagolást) tartalmazó csomagolás.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2024. június 17.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Svédország

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**DOBOZ****1. A GYÓGYSZER NEVE**

TRUQAP 160 mg filmtabletta
kapivazertib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

160 mg kapivazertibet tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Filmtabletta

64 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

A kezdőnapot itt tüntesse fel:

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

truqap 160 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**DOBOZ****1. A GYÓGYSZER NEVE**

TRUQAP 200 mg filmtabletta
kapivazertib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg kapivazertibet tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Filmtabletta

64 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

A kezdőnapot itt tüntesse fel:

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

truqap 200 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

TRUQAP 160 mg tabletta
kapivazertib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

AstraZeneca

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

1. nap
2. nap
3. nap
4. nap

Nap/Hold szimbólumok

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

TRUQAP 200 mg tabletta
kapivazertib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

AstraZeneca

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

1. nap
2. nap
3. nap
4. nap

Nap/Hold szimbólumok

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

TRUQAP 160 mg filmdoboz TRUQAP 200 mg filmdoboz kapivazertib

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a TRUQAP és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a TRUQAP szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a TRUQAP-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a TRUQAP-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a TRUQAP és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a TRUQAP?

A TRUQAP rákos daganat kezelésére alkalmazott gyógyszer. Hatóanyagként kapivazertibet tartalmaz. A kapivazertib az AKT-gátlóknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a TRUQAP?

A TRUQAP-ot fulvesztranttal (egy másik daganatellenes gyógyszerrel) kombinálva alkalmazzák ösztrogénreceptor- (ER) pozitív, HER2-negatív típusú emlőrákban szenvedő, egy vagy több rendellenes „*PIK3CA*”, „*AKT1*” vagy „*PTEN*” gént hordozó felnőtt betegek kezelésére, akiknek betegsége előrehaladott vagy áttért egyéb szervekre, és akiknek a rákbetegsége nem reagál más, a hormonok hatását gátló gyógyszerekre (hormonterápia). A menopauza előtt álló nőknél a kezelést egy luteinizálóhormonfelszabadítóhormon- (LHRH) agonistának nevezett gyógyszerrel is kiegészítik. Férfiaknál kezelőorvosa dönti el, hogy Önt kezelni kell-e LHRH-agonistával.

Kezelőorvosa meg fogja vizsgálni a daganatot, hogy lássa, hordoz-e legalább egy rendellenes „*PIK3CA*”, „*AKT1*” vagy „*PTEN*” gént és ezzel megbizonyosodjon arról, hogy a TRUQAP megfelelő az Ön számára.

Hogyan hat a TRUQAP?

A TRUQAP úgy hat, hogy blokkolja az AKT-kináz nevű fehérjék hatásait. Ezek a fehérjék elősegítik a daganatos sejtek növekedését és osztódását. Hatásuk blokkolásával a TRUQAP csökkenteni tudja a daganatos sejtek növekedését.

Ha bármilyen további kérdése van a TRUQAP hatásával, vagy azzal kapcsolatban, hogy miért ezt a gyógyszert írták fel Önnek, kérdezze meg kezelőorvosát.

Milyen gyógyszerrel adják együtt a TRUQAP-ot?

Amikor ezt a gyógyszert szedi, egy fulvesztrantnak nevezett másik gyógyszert is fog kapni.

2. Tudnivalók a TRUQAP szedése előtt

Ne szedje a TRUQAP-ot:

- ha allergiás a kapivazertibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A TRUQAP szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, ha:

- Önnél jelenleg vagy korábban fennállnak/fennálltak a következők: cukorbetegség, vagy magas vércukorszint (hiperglikémiája van) vagy ha a magas vércukorszint tüneteit észleli, beleértve a fokozott szomjúságérzetet, a szájszárazságot, a szokásosnál gyakoribb vizeletürítést, a szokásosnál nagyobb vizeletmennyiséget, a fokozott étvágy mellett jelentkező fogyást.
- Jelenleg bármilyen fertőzése van.
- Önnek hasmenése vagy laza széklete van.
- Önnek bőrkiütése vagy egyéb bőrbetegségei vannak.
- Önnek vesebetegsége van vagy a vérében magas a kreatinin- vagy húgysavszint (a vérvizsgálatok eredményében látható).
- Önnek májbetegsége van.

Kérje meg kezelőorvosát, hogy adja át Önnek a fulvesztrant betegájékoztatóját, mivel ez fontos információkat tartalmaz a gyógyszerről.

A TRUQAP-kezelés alatt azonnal beszéljen kezelőorvosával, ha az alábbi mellékhatásokat tapasztalja. Előfordulhat, hogy kezelőorvosának kezelnie kell ezeket a tüneteket, átmenetileg szüneteltetnie kell a kezelését, csökkentenie kell az Ön adagját vagy végleg le kell állítania az Ön TRUQAP-kezelését:

Magas vércukorszint (hiperglikémia)

- Kezelőorvosa ellenőrizni fogja az Ön vércukorszintjét a TRUQAP-kezelés megkezdése előtt, valamint a TRUQAP-kezelés alatt is rendszeresen, illetve a kezelés első nyolc hetében gyakrabban. A vércukorszintjét az adagolási hét 3. vagy 4. napján, a TRUQAP bevétele előtt kell ellenőrizni. Az eredmények alapján kezelőorvosa további szükséges lépéseket javasolhat, például vércukorszint-csökkentő gyógyszert írhat fel és diabetológus tanácsát is kérheti. Ha Ön cukorbeteg, gyakrabban kell ellenőrizni a vércukorszintjét és a gyógyszeres kezelését.
- Kezelőorvosa tájékoztatni fogja arról, hogy pontosan mikor és hol fogják a vércukorszintjét ellenőrizni. A TRUQAP-kezelés csak akkor kezdhető el, ha a vizsgálatok alapján az Ön vércukorszintje megfelelő. Ennek oka, hogy a TRUQAP növelheti az Ön vércukorszintjét (hiperglikémiát okozhat), ami súlyossá válhat, és halálos kimenetelű szövődményeket okozhat.
- A magas vércukorszint jelei közé tartoznak a fokozott szomjúságérzet, a szájszárazság, a szokásosnál gyakoribb vizeletürítés, a szokásosnál több vizelet, a fokozott étvágy mellett jelentkező fogyás. További tünetek lehetnek a magas vércukorszint akut szövődményének jelei, például a hányinger, hányás, hasi fájdalom, légzési nehézség, gyümölcsös szagú lehelet, zavartság, szokatlan fáradtság vagy álmoság.

Hasmenés bármilyen jele

- Kezelőorvosa vagy gyógyszerésze tanácsolni fogja, hogy igyon több folyadékot vagy szedjen gyógyszereket a hasmenés kezelésére.
- A hasmenés jele a laza vagy vizes széklet.

Bőrkiütés és egyéb, gyógyszer okozta bőrreakciók

- A bőrkiütés és egyéb, gyógyszer okozta bőrreakciók jelei közé tartoznak a bőrkiütés, a bőr kivörösödése, az ajkak, a szemek vagy a szájüreg nyálkahártyájának felhólyagosodása, a bőr hámlása, a száraz bőr, a bőrkiütéssel járó bőrgyulladás, a leváló és/vagy hámló bőrfelület.

Gyermekek és serdülők

A TRUQAP nem javasolt 18 évesnél fiatalabb gyermekek vagy serdülők számára. A TRUQAP biztonságosságát és hatásosságát ebben a korcsoportban nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és a TRUQAP

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható gyógyszereket is. A fertőzések kezelésére használt egyes gyógyszerek növelhetik a TRUQAP mellékhatásainak kockázatát, és előfordulhat, hogy kezelőorvosának csökkentenie kell a TRUQAP adagját. Lásd az alábbi példákat:

- Bizonyos antibiotikumok (pl. klaritromicin, telitromicin).
- Bizonyos gombaellenes szerek (pl. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, pozakonazol).
- Bizonyos vírusellenes szerek (pl. boceprevir, nelfinavir, ritonavir, telaprevir).

Néhány gyógyszer csökkentheti a TRUQAP hatásosságát, például a karbamazepin, a fenitoin, a közösleges orbáncfű (egy gyógynövénykészítmény) és a rifampicin.

A TRUQAP bizonyos egyéb gyógyszerekkel együtt adva, mint például a bupropion, karbamazepin, ciklosporin, fentanil, irinotekán, szimvasztatin, szintén növelheti a mellékhatások kockázatát vagy csökkentheti a hatásosságot. Előfordulhat, hogy a kezelőorvosnak módosítania kell ezeknek a gyógyszereknek az adagját.

Előfordulhat, hogy nem csak az itt felsorolt gyógyszerek léphetnek kölcsönhatásba a TRUQAP-pal. Amennyiben nem biztos benne, hogy az Ön gyógyszerei a fent felsorolt gyógyszerek között vannak-e, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Terhesség és termékenység

Ne szedje a TRUQAP-ot, ha Ön terhes vagy gyermeket szeretne. A TRUQAP károsíthatja a magzatot. Ha Ön olyan nő, akinél fennáll a lehetőség a teherbeesésre, kezelőorvosa negatív terhességi tesztet fog kérni Öntől a kezelés megkezdése előtt, és javasolni fogja, hogy a kezelés során is végezzen terhességi tesztet.

Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

Ha Ön nő, el kell kerülnie a teherbeesést, amíg TRUQAP-ot szed. Beszéljen kezelőorvosával a fogamzásgátlásról, ha bármilyen esélye van annak, hogy Ön teherbe esik. Ha Önnél fennáll a lehetőség a teherbeesésre, a TRUQAP-kezelés ideje alatt és az utolsó adagot követően még 4 hétig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia. Ha a kezelés során mégis teherbe esik, azonnal mondja el kezelőorvosának! Kezelőorvosa tud tanácsot adni Önnek a megfelelő fogamzásgátlási módszerekről.

Ha Ön férfi, a TRUQAP szedése alatt és az utolsó adagot követően még 16 hétig óvszert kell használnia, amikor szexuális kapcsolatot létesít olyan női partnerrel, aki terhes vagy akinél lehetséges a teherbe esés. Női partnerének szintén egy megfelelő fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia. Mondja el kezelőorvosának, ha partnere teherbe esik!

Szoptatás

Mielőtt elkezdi szedni a TRUQAP-ot, mondja el kezelőorvosának, ha Ön szoptat. Gyermeke biztonsága érdekében ne szoptasson a TRUQAP-kezelés alatt!

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
A TRUQAP befolyásolhatja a gépjárművezetéshez vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Ha a TRUQAP szedése alatt fáradtnak érzi magát, legyen fokozottan óvatos a gépjárművezetés, szerszámok használata vagy gépek kezelése során.

A TRUQAP nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a TRUQAP-ot?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

- A szokásos kezdőadag 400 mg (két 200 mg-os tabletta) naponta kétszer (összesen 4 tabletta minden nap) négy napig, amelyet háromnapos kezelésmentes időszak követ. Lásd 1. táblázat.
- A tablettákat egészben, vízzel kell lenyelni és az adagolási napokon körülbelül ugyanabban az időben, 12 órás különbséggel (2 tablettát reggel és 2 tablettát este) kell bevenni.
- A tablettákat lenyelés előtt nem szabad összerágni, összetörni vagy elfelezni. Ne nyeljen le olyan tablettát, amely eltört, megrepedt vagy más módon sérült, mert így előfordulhat, hogy nem veszi be a teljes adagot.
- A tablettákat étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is beveheti.

1. táblázat A TRUQAP adagolási rendje

Nap	1.	2.	3.	4.	5.*	6.*	7.*
Reggel	2 × 200 mg	2 × 200 mg	2 × 200 mg	2 × 200 mg			
Este	2 × 200 mg	2 × 200 mg	2 × 200 mg	2 × 200 mg			

* Az 5., 6. és 7. napon nincs adagolás.

Az első adag bevitelének napját tüntesse fel a dobozon.

Mialatt a TRUQAP-ot szedi, egy fulvesztrant nevű másik gyógyszert is fog kapni. Kezelőorvosa fogja meghatározni a fulvesztrant adagját és adagolási rendjét.

Hányás esetén ne vegyen be újabb adagot. A következő adag TRUQAP-ot a szokásos időben vegye be.

Kerülje a grépfrút és a grépfrútlé fogyasztását a TRUQAP szedése alatt, mert fokozhatják a TRUQAP mellékhatásait.

Attól függően, hogy az Ön szervezete hogyan reagál a TRUQAP-kezelésre, előfordulhat, hogy kezelőorvosa módosíthatja a TRUQAP adagját. Nagyon fontos, hogy kövesse kezelőorvosa utasításait. Ha Önnél bizonyos mellékhatások jelentkeznek, kezelőorvosa csökkentheti az adagját, vagy átmenetileg felfüggesztheti, vagy leállíthatja a kezelését.

A beveendő tabletták száma a felírt adagtól függ, az alábbiak szerint:

- 400 mg-os adag: két 200 mg-os tabletta naponta kétszer
- 320 mg-os adag: két 160 mg-os tabletta naponta kétszer
- 200 mg-os adag: egy 200 mg-os tabletta naponta kétszer

Mennyi ideig kell szedni a TRUQAP-ot?

Addig szedje a TRUQAP-ot, amíg kezelőorvosa mondja Önnek.

Ez egy hosszan tartó kezelés, ami valószínűleg hónapokig vagy évekig tart. Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja az Ön állapotát, hogy meggyőződjön arról, hogy a kezelés a várt módon

működik-e. Ha kérdése van azzal kapcsolatban, hogy mennyi ideig szedje a TRUQAP-ot, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ha az előírtnál több TRUQAP-ot vett be

Ha túl sok tablettát vesz be, vagy valaki más veszi be az Ön gyógyszerét, azonnal forduljon orvoshoz vagy hívjon fel egy kórházat! Mutassa meg a TRUQAP csomagolását és ezt a betegájékoztatót. Orvosi kezelésre lehet szüksége.

Ha elfelejtette bevenni a TRUQAP-ot

Ha elfelejtett bevenni egy adagot, a szokásos bevételi időponttól számított 4 órán belül még beveheti.

Ha a szokásos bevételi időponttól számítva több mint 4 óra telt el, hagyja ki azt az adagot. Vegye be a következő adagot a szokásos időben. Az adagolási rendet lásd az 1. táblázatban. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a TRUQAP szedését

Ne hagyja abba a TRUQAP szedését, csak akkor, ha kezelőorvosa azt mondja Önnek. Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal beszéljen kezelőorvosával, ha a következő mellékhatásokat tapasztalja a TRUQAP-kezelés alatt. Előfordulhat, hogy kezelőorvosának kezelnie kell ezeket a tüneteket, átmenetileg szüneteltetnie kell a kezelését, csökkentenie kell az Ön adagját vagy végleg le kell állítania az Ön TRUQAP-kezelését.

Magas vércukorszint (hiperglikémia)

- Fokozott szomjúságérzet és szájszárazság,
- a szokásosnál gyakoribb vizeletürítés,
- a szokásosnál nagyobb mennyiségű vizelet,
- fokozott étvágy mellett jelentkező fogyás.

Kezelőorvosa vagy gyógyszerésze ellenőrizni fogja az Ön vércukorszintjét a TRUQAP-kezelés előtt és alatt. Ha Ön cukorbeteg, gyakrabban fogják ellenőrizni a vércukorszintjét.

Hasmenés

- Laza vagy vizes széklet.

Kezelőorvosa vagy gyógyszerésze azt fogja tanácsolni Önnek, hogy igyon több folyadékot vagy szedjen gyógyszert a hasmenés kezelésére.

Bőrkíütés és egyéb, gyógyszer okozta bőrreakciók

- Bőrkíütés,
- a bőr kivörösödése,
- az ajkak, a szemek vagy a szájüreg nyálkahártyájának felhólyagosodása,
- a bőr hámlása,
- száraz bőr,
- bőrkíütéssel járó bőrgyulladás,
- leváló és/vagy hámló bőrfelület.

Tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha a következő mellékhatások bármelyikét észleli:

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 beteget érinthet)

- A vizelet kiválasztásáért és ürítéséért felelős szervek gyulladása (húgyúti fertőzés),
- a hemoglobin alacsony szintje a vérben,
- étvágytalanság,
- hányinger,
- hányás,
- ínygyulladással járó szájüregi sebek vagy fekélyek (szájnyálkahártya-gyulladás),
- viszketés (pruritusz),
- fáradtság,
- fejfájás.

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Furcsa szájíz (ízérzészavar),
- gyomorpanaszok, emésztési zavarok (diszpepszia),
- bőrkiütések,
- a test különböző részein, pl. a nemiszerveken található nyálkahártyák fájdalma, vörössége és duzzanata (nyálkahártya-gyulladás),
- magas kreatininszint a vérben (a vérvizsgálatok eredményében látható) – ez veseprobléma jele lehet,
- a glikált hemoglobin magas szintje a vérben (az elmúlt 8-12 hét vércukorszintjét jellemző érték),
- csökkent káliumszint a vérben,
- szédülés,
- ájulás,
- hasi fájdalom,
- láz,
- veseproblémák, beleértve a veseműködés hirtelen romlását (akut vesekárosodás),
- testtömegcsökkenés.

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Túlérzékenység,
- toxikus bőrkiütések (allergiás bőrkiütés),
- diabéteszes ketoacidózis (a magas vércukorszint súlyos szövődménye).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a TRUQAP-ot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buborékcsoomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha a csomagolás bármilyen sérülését észleli vagy a tabletta eltört, megpedt vagy más módon sérült.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a TRUQAP?

A TRUQAP hatóanyaga a kapivazertib.

- 160 mg kapivazertibet tartalmaz 160 mg-os filmtablettánként.
- 200 mg kapivazertibet tartalmaz 200 mg-os filmtablettánként.

Egyéb összetevők:

- Tablettamag: mikrokristályos cellulóz (E460i), kalcium-hidrogén-foszfát, kroszkarmellóz-nátrium (E468) és magnézium-sztearát (E470b) (lásd 2. pont „A TRUQAP nátriumot tartalmaz”).
- Filmbevonat: hipromellóz, titán-dioxid (E171), makrogol 3350, polidextróz, kopovidon, közepes szénláncú trigliceridek, fekete vas-oxid (E172), vörös vas-oxid (E172), sárga vas-oxid (E172).

Milyen a TRUQAP külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

TRUQAP 160 mg filmtabletta

Kerek, mindkét oldalán domború, bézs színű filmtabletta, egyik oldalán „160” és felette „CAV” mélynyomású jelöléssel ellátva, a másik oldala sima felületű. Átmérője körülbelül 10 mm.

TRUQAP 200 mg filmtabletta

Kapszula alakú, mindkét oldalán domború, bézs színű filmtabletta, egyik oldalán „CAV 200” mélynyomású jelöléssel ellátva, a másik oldala sima felületű.

Mérete körülbelül: 14,5 mm (hosszúság) × 7,25 mm (szélesség).

A TRUQAP 16 db filmtablettát tartalmazó alumínium buborékcsomagolásban (Nap szimbólumokkal a reggeli, Holddal az esti bevételre vonatkozóan) kerül forgalomba. A csomagolás 64 db tablettát (4 buborékcsomagolást) tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

Gyártó

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Svédország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.