

Враховуючи особливості законодавства з реєстрації лікарських засобів в Україні, затверджені Міністерством охорони здоров'я України інструкції для медичного застосування лікарських засобів, зареєстрованих в Україні, можуть дещо відрізнятися від чинних інструкцій до застосування лікарських засобів, зареєстрованих в ЄС.

Якщо Вам стало відомо про виникнення побічної реакції у Вас або близької людини, або про випадок відсутності ефекту від будь-якого з продуктів компанії АстраЗенека, будь ласка, повідомте про це до ТОВ «АстраЗенека Україна» у один із наведених нижче способів. Це можливо здійснити за телефоном: +38 050 382 99 89 або електронною поштою PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com Також, ви можете повідомити нам дану інформацію за посиланням: <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk/ampform.html> (виберіть мову та опцію- «повідомити про побічну реакцію»).

In reliance on the effective medicines' authorization legislation in Ukraine, the instructions for medical use approved by the Ministry of Health of Ukraine for the authorized medicines might be partially different from the valid instructions for medical use of medicines authorized in the EU.

If you or your relative have experienced an adverse reaction or absence of the effect on any of AstraZeneca's products, please notify AstraZeneca Ukraine LLC in one of the following ways. This is possible by phone: +38 050 382 99 89 or by e-mail PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com Also, you can tell us this information at: <https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astrazeneca - champion/en/en/amp-form.html> (select a language and an option "report an adverse reaction").

ЗАТВЕРДЖЕНО

**Наказ Міністерства охорони
здоров'я України**

10.02.2026 № 166

Реєстраційне посвідчення

№ UA/21160/01/01

№ UA/21160/01/02

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**ТРУКАП
(TRUQAP)**

Склад:

діюча речовина: капівасертиб (capivasertib);

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 160 мг або 200 мг капівасертибу;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, кальцію гідрофосфат, натрію кроскармелоза, магнію стеарат; *оболонка таблетки*: гіпромелоза, коповідон, макрогол 3350, полідекстроза, тригліцериди середнього ланцюга, титану діоксид, заліза оксид жовтий, заліза оксид червоний, заліза оксид чорний.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

160 мг: круглі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, бежевого кольору, з тисненням SAV над 160 з одного боку та гладкі з іншого боку;
200 мг: капсулоподібні, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, бежевого кольору, з тисненням SAV 200 з одного боку та гладкі з іншого боку.

Фармакотерапевтична група.

Антинеопластичні засоби та імуномодуючі засоби. Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Інші інгібітори протеїнкінази.
Код АТХ L01E X27.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка

Механізм дії

Капівасертиб є потужним селективним інгібітором кіназної активності всіх 3 ізоформ серин/треонін-кінази АКТ (АКТ1, АКТ2 та АКТ3). АКТ є ключовим компонентом у сигнальному каскаді фосфатидилінозитол-3-кінази (PI3K), що регулює численні клітинні процеси, зокрема виживання клітин, проліферацію, клітинний цикл, метаболізм, транскрипцію генів і міграцію клітин. Активация АКТ у пухлинах є результатом активації інших сигнальних шляхів, мутацій АКТ1, втрати функції гомолога фосфатази та тензину (PTEN) і мутацій у каталітичній субодиниці PI3K (PIK3CA).

Капівасертиб зменшує ріст клітинних ліній, отриманих із солідних пухлин і при гематологічних новоутвореннях, у тому числі клітинних ліній раку молочної залози з мутаціями PIK3CA чи АКТ1 або без них та з альтераціями PTEN або без них.

Застосування капівасертибу та фулвестранту продемонструвало протипухлинну активність у низці моделей ксенотрансплантатів, отриманих у пацієнтів з ER-позитивним раком молочної залози, які є репрезентативними для різних підгруп раку молочної залози. Це стосувалося моделей із виявленими мутаціями чи альтераціями в генах PIK3CA, PTEN, АКТ1 або без них.

Кардіоелектрофізіологія

Аналіз зв'язку «експозиція – відповідь» на основі даних 180 пацієнтів із поширеними солідними злоякісними пухлинами, які отримували капівасертиб у дозах від 80 до 800 мг, показав, що прогнозоване подовження інтервалу QTcF становило 3,87 мс при середній C_{max} у стані рівноваги в разі прийому дози 400 мг двічі на добу.

Клінічна ефективність

SAPiello-291 — це рандомізоване, подвійно сліпе, плацебо-контрольоване дослідження за участю 708 пацієнтів, метою якого є оцінка ефективності та безпечності застосування лікарського засобу Трукап у комбінації з фулвестрантом у дорослих жінок у період пре- або постменопаузи та в дорослих чоловіків із місцево поширеним (неоперабельними) або метастатичним ER-позитивним та HER2-негативним (визначається як ІНС 0 або 1+ або ІНС 2+/ISH-) раком молочної залози, з яких 289 пацієнтів мали пухлини з однією або кількома відповідними альтераціями PIK3CA/АКТ1/PTEN після рецидиву або прогресування захворювання під час або після лікування на основі інгібітора ароматази (ІА).

У дослідження не включали пацієнтів, які отримали більше ніж 2 лінії ендокринної терапії з приводу місцево поширеного (неоперабельного) або метастатичного захворювання, більше ніж 1 лінію хіміотерапії з приводу місцево поширеного (неоперабельного) або метастатичного захворювання, отримували попереднє лікування АКТ, PI3K, інгібіторами mTOR, фулвестрантом та/або іншими селективними деградаторами естрогенових рецепторів мали клінічно значущі порушення метаболізму глюкози (що визначалося як цукровий діабет типу 1

або типу 2, що потребує лікування інсуліном, та/або рівень HbA1c > 8,0 % [63,9 ммоль/моль]), мали клінічно значуще захворювання серця в анамнезі, симптоматичне захворювання внутрішніх органів або будь-яке захворювання, при якому пацієнту не підходить ендокринна терапія.

Пацієнти були рандомізовані у співвідношенні 1:1 для отримання лікарського засобу Трукап у дозі 400 мг (N = 355) або плацебо (N = 353) двічі на добу протягом 4 днів з подальшою 3-денною перервою в кожному тижні 28-денного циклу лікування. Фулвестрант у дозі 500 мг вводили в 1-й і 15-й дні циклу 1, а надалі — в 1-й день 28-денного циклу.

Жінки в пре- або перименопаузі отримували лікування агоністом лютеїнізуючого гонадотропного релізинг-гормону (ЛПРГ). Рандомізація була стратифікована за наявністю метастазів у печінці, попереднім лікуванням інгібіторами CDK4/6 та географічним регіоном. Лікування проводилося до прогресування захворювання, смерті, відкликання згоди на участь або виникнення неприйнятних проявів токсичності. Перед рандомізацією брали зразок пухлини, щоб ретроспективно визначити статус альтерації PIK3CA/AKT1/PTEN шляхом проведення центрального тестування.

Демографічні дані пацієнтів та характеристики захворювання на вихідному рівні були добре збалансованими між групами лікування. Медіана віку учасників дослідження (708 пацієнтів) становила 58 років (діапазон: 26–90 років; 30,7 % пацієнтів були віком понад 65 років); 99 % пацієнтів були жіночої статі; представники європеїдної раси становили 57,5 %, монголоїдної раси – 26,7 %, негроїдної раси – 1,1 %; функціональний статус 0 балів за класифікацією Східної об'єднаної онкологічної групи (ECOG) мали 65,7 % або 1 бал – 34,2 %; 21,8 % жінок перебували в періоді пре- або перименопаузи. Усі пацієнти раніше отримували ендокринну терапію (100 % пацієнтів отримували лікування на основі ІА, 44,1 % отримували тамоксифен). Попереднє лікування інгібітором CDK4/6 отримували 70,1 % пацієнтів. Хіміотерапію з приводу місцево поширеного (неоперабельного) або метастатичного раку проходили 18,2 % пацієнтів. Демографічні дані пацієнтів у підгрупі з альтераціями PIK3CA/AKT1/PTEN загалом були репрезентативними для загальної популяції дослідження.

Подвійними первинними кінцевими точками були виживаність без прогресування (ВБП) у загальній популяції за оцінкою дослідників та ВБП у підгрупі з альтераціями PIK3CA/AKT1/PTEN за Критеріями оцінки відповіді при солідних пухлинах, версія 1.1 (RECIST v1.1).

Станом на дату припинення збору даних (ПЗД) 15 серпня 2022 року в дослідженні спостерігалось статистично значуще подовження ВБП у пацієнтів, які отримували Трукап плюс фулвестрант, порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо плюс фулвестрант, як у загальній популяції, так і в підгрупі з альтераціями PIK3CA/AKT1/PTEN (див. таблицю 1). Пошуковий аналіз ВБП у вибірці з 313 (44 %) пацієнтів, у пухлинах яких не було альтерацій PIK3CA/AKT1/PTEN, показав, що відношення ризиків (ВР) становить 0,79 (95 % ДІ: 0,61; 1,02). Це свідчить про те, що різниця в загальній популяції здебільшого зумовлена результатами, отриманими в популяції пацієнтів, у пухлинах яких були альтерації PIK3CA/AKT1/PTEN. Результати ВБП за оцінкою дослідників підтверджувалися достовірними результатами незалежної центральної оцінки в сліпому режимі (НЦОСР). Частота об'єктивної відповіді (ЧОВ), оцінена дослідниками, в пацієнтів, які отримували Трукап плюс фулвестрант і плацебо плюс фулвестрант, становила 22,9 % і 12,2 % відповідно в загальній популяції та 28,8 % і 9,7 % відповідно в підгрупі з альтераціями.

Заздалегідь запланований проміжний аналіз загальної виживаності (ЗВ) (станом на дату ПЗД 15 квітня 2024 року 59 % пацієнтів померли) показав, що ВР становить 0,88 (95 % ДІ: 0,65; 1,19) у підгрупі з альтераціями PIK3CA/AKT1/PTEN.

Результати оцінки ефективності наведені в таблиці 1 і на рисунку 1.

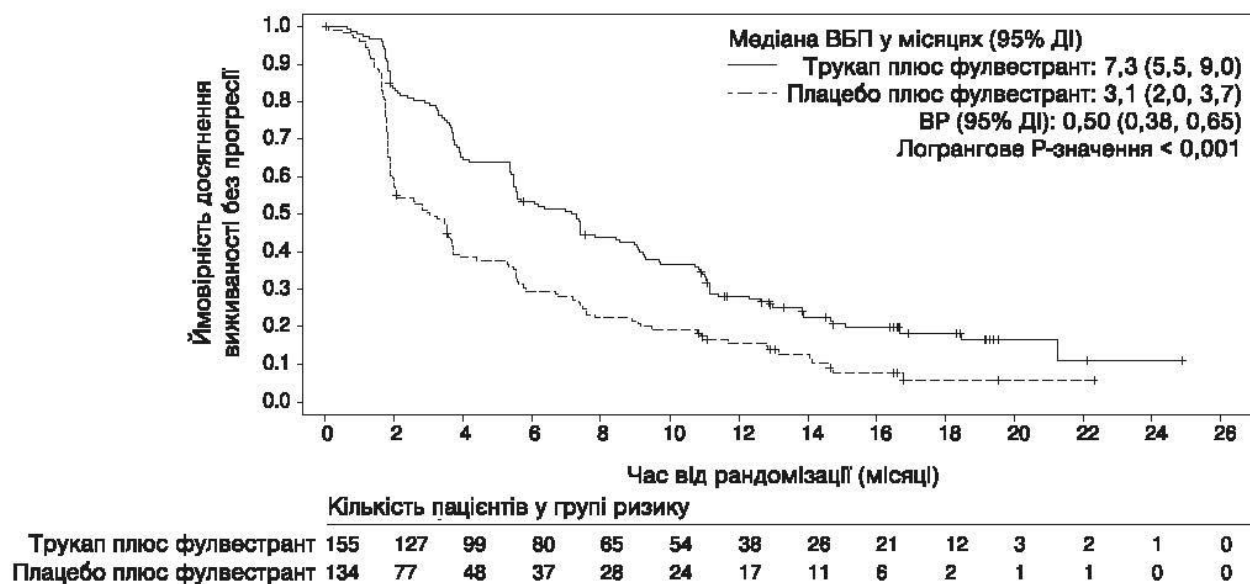
Таблиця 1. Виживаність без прогресування в підгрупі з альтераціями *PIK3CA/AKT1/PTEN* (за оцінкою дослідників)

	Підгрупа з альтераціями <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> N = 289	
	Трукап плюс фулвестрант N = 155	Плацебо плюс фулвестрант N = 134
Кількість подій ВБП – n (%)	121 (78,1)	115 (85,8)
Медіана ВБП, місяці (95 % ДІ)	7,3 (5,5; 9,0)	3,1 (2,0; 3,7)
Відношення ризиків (95 % ДІ) ^a	0,50 (0,38; 0,65)	
p-значення ^b	< 0,001	

^a Стратифікована модель пропорційних ризиків Кокса. Відношення ризиків < 1 свідчить на користь комбінації капівасертиб + фулвестрант. Для загальної популяції — логранговий критерій і модель Кокса, стратифікована за наявністю метастазів у печінці (так або ні), попереднім застосуванням інгібіторів CDK4/6 (так або ні) та географічним регіоном (регіон 1: США, Канада, Західна Європа, Австралія та Ізраїль і регіон 2: Латинська Америка, Східна Європа та Росія в порівнянні з регіоном 3: Азія). Для популяції з альтераціями — логранговий критерій і модель Кокса, стратифікована за наявністю метастазів у печінці (так або ні) та попереднім застосуванням інгібіторів CDK4/6 (так або ні).

^b Стратифікований логранговий критерій.

Рис. 1. Графік виживаності без прогресування за Капланом – Меєром, дослідження CAPItello-291 (за оцінкою дослідників у підгрупі з альтераціями *PIK3CA/AKT1/PTEN*)



Діти

Європейське агентство лікарських засобів дозволило не подавати результати досліджень із застосування лікарського засобу Трукап у всіх підгрупах пацієнтів дитячого віку з раком молочної залози (інформація про застосування лікарського засобу дітям наведена в розділі «Спосіб застосування та дози»).

Фармакокінетика

Фармакокінетику капівасертибу визначали у здорових добровольців та у пацієнтів із солідними пухлинами. При одноразовому введенні лікарського засобу в діапазоні доз від 80 до 800 мг у пацієнтів системна експозиція (AUC і C_{max}) збільшувалася пропорційно дозі. Після багаторазового введення лікарського засобу в дозах від 80 до 600 мг двічі на добу AUC зростала дещо більше, ніж пропорційно дозі. При інтермітуючому введенні капівасертибу в дозі 400 мг двічі на добу протягом 4 днів із подальшою 3-денною перервою рівноважні концентрації капівасертибу з AUC 8069 нг/мл (37 %) і C_{max} 1371 нг/мл (30 %), за прогнозами, мали досягатися на 3-й і 4-й день прийому лікарського засобу кожного тижня, починаючи з тижня 2. У дні перерви в прийомі лікарського засобу концентрації в плазмі були низькими (приблизно 0,5–15 % від C_{max} у рівноважному стані).

Всмоктування

Капівасертиб швидко всмоктується, максимальна концентрація (C_{max}) спостерігалася в пацієнтів приблизно через 1–2 години. Середня абсолютна біодоступність становить 29 %.

Вплив їжі

Коли капівасертиб застосовували після вживання висококалорійної їжі (приблизно 1000 ккал) з високим вмістом жиру, співвідношення AUC і C_{max} після та до вживання їжі становило 1,32 і 1,23 відповідно, порівняно з прийомом лікарського засобу після нічного голодування. Коли капівасертиб застосовували після вживання низькокалорійної їжі (приблизно 400 ккал) з низьким вмістом жиру, експозиція була подібною до такої після прийому лікарського засобу натще: співвідношення AUC та C_{max} після та до вживання їжі становило 1,14 та 1,21 відповідно. Прийом разом з їжею не призвів до клінічно значущих змін в експозиції лікарського засобу.

Розподіл

Середній об'єм розподілу після внутрішньовенного введення лікарського засобу здоровим добровольцям становив 2,6 л/кг. Капівасертиб не зв'язується з білками плазми значною мірою (відсоток незв'язаної речовини становить 22 %), а співвідношення концентрації лікарського засобу в плазмі та в крові становить 0,71.

Метаболізм

Капівасертиб метаболізується переважно ферментами CYP3A4 та UGT2B7. Основним метаболітом у плазмі крові людини був ефір глюкуронід, на частку якого припадало 83 % загальної кількості пов'язаного з лікарським засобом матеріалу. Другорядний окислювальний метаболіт був кількісно оцінений у 2 %, а частка капівасертибу складала 15 % від загальної кількості циркулюючого матеріалу, пов'язаного з лікарським засобом. Активних метаболітів не виявлено.

Виведення

Ефективний період напіввиведення лікарського засобу після багаторазового прийому в пацієнтів становив 8,3 години. Середній загальний кліренс плазми після одноразового внутрішньовенного введення у здорових добровольців становив 38 л/год. Середній загальний кліренс плазми після одноразового перорального введення становив 60 л/год і зменшувався на 8 % після багатократного прийому в дозі 400 мг двічі на добу.

Після разового перорального введення дози 400 мг середнє загальне виведення лікарського засобу, міченого радіоактивним ізотопом, становило 45 % із сечею та 50 % із калом. Нирковий кліренс становив 21 % від загального кліренсу. Капівасертиб виводиться переважно шляхом метаболізму.

Застосування особливим групам пацієнтів

Вплив раси, віку, статі та маси тіла

На основі популяційного фармакокінетичного аналізу AUC і $C_{\max}$ було встановлено, що расова приналежність пацієнтів (у тому числі європейського та японського походження), стать або вік істотно не впливають на експозицію капівасертибу. Спостерігалася статистично значуща кореляція між уявним кліренсом при пероральному прийомі капівасертибу та масою тіла пацієнта. Прогнозується, що в пацієнта з масою тіла 47 кг AUC буде на 12 % вищою, ніж у пацієнта з масою тіла 66 кг. Немає підстав для коригування дози залежно від маси тіла, оскільки прогнозований вплив на експозицію капівасертибу був незначним.

Ниркова недостатність

Популяційний фармакокінетичний аналіз показав, що в пацієнтів із нирковою недостатністю легкого ступеня (кліренс креатиніну 60–89 мл/хв) AUC і $C_{\max}$ були на 1 % вищими порівняно з відповідними показниками у пацієнтів з нормальною функцією нирок. У пацієнтів із нирковою недостатністю середнього ступеня (кліренс креатиніну 30–59 мл/хв) AUC і $C_{\max}$ були на 16 % вищими порівняно з відповідними показниками у пацієнтів з нормальною функцією нирок.

Даних щодо пацієнтів із нирковою недостатністю тяжкого ступеня або термінальною стадією ниркової недостатності (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) немає.

Печінкова недостатність

Популяційний фармакокінетичний аналіз показав, що в пацієнтів із печінковою недостатністю легкого ступеня (білірубін $\leq$ ВМН та аспартатамінотрансфераза (АСТ) > ВМН або білірубін від > 1 ВМН до $\leq$ 1,5 ВМН) AUC і $C_{\max}$ були на 5 % вищими порівняно з відповідними показниками у пацієнтів з нормальною функцією печінки (білірубін $\leq$ ВМН та АСТ $\leq$ ВМН). У пацієнтів із печінковою недостатністю середнього ступеня (білірубін від > 1,5 ВМН до $\leq$ 3 ВМН) AUC становила 17 %, а $C_{\max}$ була на 13 % вищою порівняно з такими у пацієнтів з нормальною функцією печінки. Дані про пацієнтів із печінковою недостатністю середнього ступеня обмежені, про пацієнтів із печінковою недостатністю тяжкого ступеня — відсутні.

Взаємодія між лікарськими засобами

Супутнє застосування разової дози капівасертибу 400 мг після багаторазового прийому кислотознижувального препарату рабепразолу в дозі 20 мг 2 рази на добу протягом 3 днів у здорових добровольців не призвело до клінічно значущих змін в експозиції капівасертибу.

Дослідження *in vitro* показали, що капівасертиб метаболізується переважно ферментами CYP3A4 та UGT2B7. Результати клінічних досліджень взаємодії лікарських засобів (drug-drug interaction [DDI]), у яких вивчалася потенційна DDI на основі взаємодій CYP3A4 (ітраконазол та ензалутамід), наведені нижче в розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

Клінічні дослідження потенційної DDI на основі взаємодій UGT2B7 не проводилися.

У дослідженнях *in vitro* капівасертиб інгібував CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1 та індукував метаболізуючі ферменти CYP1A2, CYP2B6 та CYP3A4. Лікарський засіб також інгібував транспортери лікарських речовин BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT3, OCT2, MATE1 і MATE2K *in vitro*. Результати клінічного дослідження DDI, в якому вивчалися потенційні DDI на основі взаємодій CYP3A4 (мідазолам), наведені нижче в розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій». Клінічні дослідження потенційних DDI на основі взаємодій CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6, UGT1A1, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT3, OCT2, MATE1 і MATE2K не проводилися.

Клінічні характеристики

Показання

Лікарський засіб Трукап показаний у комбінації з фулвестрантом для лікування дорослих пацієнтів з естроген-рецептор (ER)-позитивним, HER2-негативним місцево поширеним або метастатичним раком молочної залози з однією або кількома альтераціями в генах PIK3CA/AKT1/PTEN після рецидиву або прогресування захворювання під час або після ендокринної терапії (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Жінкам у період пременопаузи або перименопаузи комбінацію Трукап плюс фулвестрант слід застосовувати в поєднанні з агоністом лютеїнізуючого гонадотропного релізинг-гормону (ЛГРГ).

Чоловікам слід розглянути можливість застосування агоністів ЛГРГ відповідно до поточних стандартів клінічної практики.

Протипоказання

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, зазначених у розділі «Склад».

Особливі заходи безпеки

Будь-який невикористаний лікарський засіб і відходи слід утилізувати згідно з місцевими вимогами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Капівасертиб метаболізується переважно ферментами CYP3A4 та UGT2B7. *In vivo* капівасертиб є часозалежним інгібітором CYP3A слабкої дії.

Лікарські засоби, які можуть підвищити концентрацію капівасертибу в плазмі крові

Інгібітори CYP3A4 сильної дії

Сумісне застосування Трукап з інгібіторами CYP3A4 сильної дії підвищує концентрацію капівасертибу, що може збільшити ризик токсичності лікарського засобу Трукап. Слід уникати сумісного застосування з інгібіторами CYP3A4 сильної дії (такими як боцепревір, церитиніб, кларитроміцин, кобіцистат, коніваптан, енсирелвір, іделалісіб, індинавір, ітраконазол, джозаміцин, кетоконазол, лонафарніб, мібефрадил, міфепристон, нефазодон, нелфінавір, позаконазол, рибоцикліб, ритонавір, саквінавір, телапревір, телітроміцин, тролеандоміцин, тукатиніб, вориконазол, грейпфрут або грейпфрутовий сік). Якщо неможливо уникнути сумісного застосування, дозу лікарського засобу Трукап слід зменшити (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Супутнє багаторазове введення інгібітора CYP3A4 сильної дії ітраконазолу в дозі 200 мг підвищувало загальну експозицію (AUC_{inf}) та максимальну концентрацію (C_{max}) капівасертибу відповідно на 95 % і 70 % порівняно з монотерапією капівасертибом.

Інгібітори CYP3A4 помірної дії

Сумісне застосування лікарського засобу Трукап з інгібіторами CYP3A4 помірної дії підвищує концентрацію капівасертибу, що може збільшити ризик токсичності лікарського засобу Трукап. При сумісному застосуванні з інгібітором CYP3A4 помірної дії (наприклад з апрепітантом, ципрофлоксацином, циклоспорином, дилтіаземом, еритроміцином, флуконазолом, флувоксаміном, тофізопамом, верапамілом) дозу лікарського засобу Трукап слід зменшити (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Лікарські засоби, які можуть знизити концентрацію капівасертибу в плазмі крові

Індуктори CYP3A4 сильної дії

Слід уникати сумісного застосування лікарського засобу Трукап з індукторами CYP3A4 сильної дії (наприклад з карбамазепіном, фенітоїном, рифампіцином, звіробієм). Сумісне застосування капівасертибу з індуктором CYP3A4 сильної дії ензалутамідом зменшувало AUC капівасертибу приблизно на 40–50 %.

Індуктори CYP3A4 помірної дії

Сумісне застосування капівасертибу з індуктором CYP3A4 помірної дії має потенціал для зниження концентрації капівасертибу. Це може зменшити ефективність лікарського засобу Трукап. Слід уникати сумісного застосування індукторів CYP3A4 помірної дії (наприклад бозентану, ценобамату, дабрафенібу, елаголіксу, етравіріну, лерсивіріну, лесинураду, лопінавіру, лорлатинібу, метамізолу, мітапівату, модафінілу, нафциліну, пексидартинібу, фенобарбіталу, рифабутину, семагастату, соторасибу, талвіраліну, телотристату етилу, тіоридазину).

Лікарські засоби, на концентрацію яких у плазмі крові може впливати капівасертиб

Субстрати CYP3A

Концентрація лікарських засобів, які виводяться переважно за допомогою метаболізму CYP3A, може збільшуватися при сумісному застосуванні з лікарським засобом Трукап, що може призвести до підвищення токсичності залежно від їхнього терапевтичного вікна. Капівасертиб підвищував AUC мідазоламу на 15–77 %, отже, він є інгібітором CYP3A слабкої дії (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Може бути потрібне коригування дози лікарських засобів, які виводяться переважно за допомогою метаболізму CYP3A та мають вузьке терапевтичне вікно (таких як карбамазепін, циклоспорин, фентаніл, пімозид, симвастатин, такролімус). Рекомендації щодо сумісного застосування з інгібіторами CYP3A4 слабкої дії містяться в інструкції для медичного застосування відповідних лікарських засобів.

Субстрати CYP2D6 із вузьким терапевтичним вікном

Оцінки *in vitro* показали, що капівасертиб здатний інгібувати активність ферментів CYP2D6. Капівасертиб слід застосовувати з обережністю в комбінації з чутливими субстратами ферментів CYP2D6, які мають вузьке терапевтичне вікно, оскільки капівасертиб може збільшити системну експозицію цих субстратів.

Субстрати CYP2B6 із вузьким терапевтичним вікном

Оцінки *in vitro* показали, що капівасертиб здатний індукувати активність ферментів CYP2B6. Капівасертиб слід застосовувати з обережністю в комбінації з чутливими субстратами ферментів CYP2B6, які мають вузьке терапевтичне вікно (наприклад із бупропіоном), оскільки капівасертиб може зменшити системну експозицію цих субстратів.

Субстрати UGT1A1 із вузьким терапевтичним вікном

Оцінки *in vitro* показали, що капівасертиб здатний інгібувати активність ферментів UGT1A1. Капівасертиб слід застосовувати з обережністю в комбінації з чутливими субстратами ферментів UGT1A1, які мають вузьке терапевтичне вікно (наприклад з іринотеканом), оскільки капівасертиб може збільшити системну експозицію цих субстратів.

Взаємодія з печінковими транспортерами (BCRP, OATP1B1, OATP1B3)

Експозиція лікарських засобів, чутливих до інгібування BCRP, OATP1B1 та/або OATP1B3, якщо вони метаболізуються ферментом CYP3A4, може збільшуватися при сумісному застосуванні з лікарським засобом Трукап. Це може призвести до підвищення токсичності. Може бути потрібне коригування дози лікарських засобів, чутливих до інгібування BCRP, OATP1B1 та/або OATP1B3, якщо вони метаболізуються ферментом CYP3A4 (наприклад, симвастатин), залежно від їхнього терапевтичного вікна. Рекомендації щодо сумісного застосування з інгібіторами CYP3A4, BCRP, OATP1B1 та OATP1B3 містяться в інструкції для медичного застосування відповідних лікарських засобів.

Взаємодія з нирковими транспортерами (MATE1, MATE2K, OCT2)

Експозиція лікарських засобів, чутливих до інгібування MATE1, MATE2K та/або OCT2, може збільшуватися при сумісному застосуванні з лікарським засобом Трукап. Це може призвести до підвищення токсичності. Може бути потрібне коригування дози лікарських засобів, чутливих до інгібування MATE1, MATE2K та OCT2 (наприклад, дофетилід, прокаїнамід), залежно від їхнього терапевтичного вікна. Рекомендації щодо сумісного застосування з інгібіторами MATE1, MATE2K та/або OCT2 містяться в інструкції для медичного застосування відповідних лікарських засобів. Під час терапії лікарським засобом Трукап можливе тимчасове підвищення рівня креатиніну в сироватці крові через інгібування OCT2, MATE1 і MATE2K капівасертибом.

Особливості застосування

Гіперглікемія

Безпечність та ефективність застосування лікарського засобу Трукап для пацієнтів з уже наявним діабетом 1 типу або діабетом 2 типу, що потребує застосування інсуліну, та/або для пацієнтів із показником HbA1C > 8,0 % (63,9 ммоль/моль) не вивчалися, оскільки таких пацієнтів не включали в клінічне дослідження фази III. У цьому дослідженні у 21 (5,9 %) пацієнта в групі Трукап плюс фулвестрант рівень HbA1C становив $\geq 6,5$ %. Гіперглікемія частіше відзначалася в пацієнтів, у яких показник HbA1C на вихідному рівні становив $\geq 6,5$ % (33,3 % пацієнтів), ніж у пацієнтів із вихідним показником HbA1C < 6,5 % (16,0 %). У пацієнтів, які отримували лікарський засіб Трукап, були випадки тяжкої гіперглікемії, що асоціювалася з діабетичним кетоацидозом (ДКА) та мала летальний наслідок (див. розділ «Побічні реакції»). ДКА може виникнути в будь-який час протягом терапії лікарським засобом Трукап. У деяких зареєстрованих випадках ДКА розвинувся протягом менше ніж 10 днів. Пацієнти з цукровим діабетом в анамнезі можуть потребувати посиленого протидіабетичного лікування та мають перебувати під ретельним наглядом. Пацієнтам із цукровим діабетом рекомендується проконсультуватися з діабетологом або медичним працівником, який має досвід лікування гіперглікемії.

Перш ніж розпочати терапію лікарським засобом Трукап, пацієнтів слід попередити про те, що цей лікарський засіб може спричинити гіперглікемію (див. розділ «Побічні реакції»), та про необхідність негайно звернутися до свого лікаря в разі появи симптомів гіперглікемії (наприклад, надмірна спрага, сечовипускання з більшою частотою або з більшою кількістю сечі, ніж зазвичай, підвищення апетиту із втратою маси тіла). У разі наявності супутніх захворювань і прийому додаткових лікарських засобів (наприклад, зневоднення, недостатнє харчування, супутня хіміотерапія / прийом стероїдів, сепсис) ризик прогресування гіперглікемії до діабетичного кетоацидозу може бути вищим. ДКА слід розглядати як один із диференційних діагнозів у разі появи додаткових неспецифічних симптомів, як-от нудота, блювання, біль у животі, утруднене дихання, фруктовий запах повітря, що видихається, сплутаність свідомості, незвичайна втомлюваність або сонливість. Пацієнтам із підозрою на ДКА застосування лікарського засобу Трукап слід негайно припинити. Якщо наявність ДКА підтверджено, слід остаточно припинити застосування лікарського засобу Трукап.

У пацієнтів необхідно перевірити рівень глюкози в крові натще (fasting blood glucose (FG)) та рівень HbA1C перед початком терапії лікарським засобом Трукап та через проміжки часу, зазначені в таблиці 2. Залежно від тяжкості гіперглікемії можна призупинити застосування лікарського засобу Трукап, зменшити дозу або остаточно припинити застосування цього лікарського засобу (див. розділ «Спосіб застосування та дози», таблиця 5).

Рекомендується частіше контролювати рівень глюкози в крові у пацієнтів, у яких під час лікування розвивається гіперглікемія, у пацієнтів із наявністю факторів ризику ДКА на вихідному рівні (зокрема, цукровий діабет, предіабет, регулярний прийом пероральних

стероїдів), а також у пацієнтів, у яких фактори ризику ДКА виникають під час лікування (наприклад, інфекція, сепсис, підвищений рівень HbA1c) (див. таблицю 2). Окрім FG, у пацієнтів із гіперглікемією рекомендується контролювати рівень кетонів (бажано в крові) та інші метаболічні показники (відповідно до показань).

На додаток до рекомендованого лікування гіперглікемії, описаного в розділі «Спосіб застосування та дози», таблиця 5, пацієнтам із факторами ризику, наявними на вихідному рівні, та тим, у кого гіперглікемія розвивається під час терапії лікарським засобом Трукап, рекомендується консультування щодо корекції способу життя.

Таблиця 2. Графік контролю рівнів глюкози натще та HbA1c у пацієнтів, які приймають лікарський засіб Трукап

	Рекомендований графік контролю рівнів глюкози натще та HbA1c у всіх пацієнтів, які приймають лікарський засіб Трукап	Рекомендований графік контролю рівнів глюкози натще та HbA1c у пацієнтів із цукровим діабетом, які приймають лікарський засіб Трукап¹
Під час скринінгу перед початком терапії лікарським засобом Трукап	Перевірити рівні глюкози в крові натще (FG) та HbA1c, оптимізувати в пацієнта рівень глюкози в крові (див. таблицю 5).	
Після початку терапії лікарським засобом Трукап	Проконтролювати рівень глюкози натще через 1, 2, 4, 6 і 8 тижнів після початку лікування, а далі — 1 раз на місяць.	
	Рекомендується перевірити рівень FG перед введенням дози на 3-й або 4-й день тижня, коли вводиться лікарський засіб.	
	Рівень HbA1c слід перевіряти кожні 3 місяці.	
	Контроль рівня глюкози натще лікарем або самостійний контроль пацієнтом потрібно здійснювати регулярно, з більшою частотою в перші 4 тижні та особливо в перші 2 тижні лікування, відповідно до вказівок медпрацівника*.	Протягом перших 2 тижнів лікування контроль рівня глюкози натще лікарем або самостійний контроль пацієнтом потрібно здійснювати щодня. Надалі слід перевіряти рівень глюкози натще так часто, як це необхідно для контролю гіперглікемії, відповідно до вказівок медпрацівника*.
		Пацієнтам, які на вихідному рівні мають цукровий діабет, предіабет або гіперглікемію, рекомендується провести додатковий аналіз на HbA1c на 4-му тижні.
У разі розвитку гіперглікемії після початку терапії лікарським засобом Трукап	Контролювати рівень глюкози натще відповідно до клінічних показань (принаймні двічі на тиждень: у день прийому капівасертибу та в день перерви в прийомі лікарського засобу), доки FG не знизиться до вихідних показників ² .	
	Слід розглянути можливість консультації з медичним працівником, який має досвід лікування гіперглікемії.	

	Залежно від тяжкості гіперглікемії можна призупинити терапію лікарським засобом Трукап, зменшити дозу або остаточно припинити застосування лікарського засобу (див. розділ «Спосіб застосування та дози», таблиця 5).
	Під час лікування протидіабетичними лікарськими засобами рівень FG слід контролювати принаймні один раз на тиждень протягом 2 місяців, а потім кожні 2 тижні або за клінічними показаннями ² .
* Моніторинг рівня глюкози має проводитись на розсуд лікаря відповідно до клінічних показань. ¹ Більш часті перевірки рівня FG необхідні пацієнтам із цукровим діабетом в анамнезі, пацієнтам без цукрового діабету в анамнезі, у яких показник FG під час лікування становить > ВМН 160 мг/дл (> ВМН 8,9 ммоль/л), пацієнтам, які супутньо застосовують кортикостероїди, а також пацієнтам з інтеркурентними інфекціями чи іншими станами, які можуть вимагати посиленого контролю глікемії для профілактики погіршення порушеного метаболізму глюкози та можливих ускладнень, а саме діабетичного кетоацидозу. ² Рекомендується перевірити рівень FG перед введенням дози на 3-й або 4-й день тижня, коли вводиться лікарський засіб.	

Діарея

Випадки діареї реєструвалися у більшості пацієнтів, які отримували лікарський засіб Трукап (див. розділ «Побічні реакції»). Клінічними наслідками діареї можуть бути зневоднення, гіпокаліємія та гостре ураження нирок, які спостерігалися під час терапії лікарським засобом Трукап разом із серцевими аритміями (фактором ризику яких є гіпокаліємія). Залежно від тяжкості діареї можна призупинити застосування лікарського засобу Трукап, зменшити дозу або остаточно припинити лікування (див. розділ «Спосіб застосування та дози», таблиця 6). Слід попередити пацієнтів, що в разі появи симптомів діареї під час терапії лікарським засобом Трукап потрібно розпочати протидіарейне лікування якнайшвидше та збільшити споживання рідини. У пацієнтів із діареєю необхідно підтримувати стан нормоволемії та електролітний баланс, щоб уникнути ускладнень, пов'язаних із гіповолемією та низьким рівнем електролітів.

Висип та інші шкірні реакції на лікарський засіб

У пацієнтів, які отримували Трукап, спостерігалися шкірні реакції на лікарський засіб, у тому числі мультиформна еритема та генералізований ексfolіативний дерматит (див. розділ «Побічні реакції»). У пацієнтів слід контролювати появу ознак і симптомів висипу або дерматиту; залежно від тяжкості шкірних реакцій можна призупинити лікування, зменшити дозу або остаточно припинити застосування лікарського засобу (розділ «Спосіб застосування та дози», таблиця 7). Рекомендується консультація дерматолога на ранньому етапі, щоб забезпечити точну діагностику та призначення відповідного лікування.

Пацієнти, які не включалися в дослідження

Ефективність та безпека цього лікарського засобу не досліджувалися у пацієнтів із симптоматичними захворюваннями внутрішніх органів. У дослідження CAPItello-291 не включалися пацієнти, які мали в анамнезі клінічно значуще серцеве захворювання, зокрема QTcF > 470 мсек, пацієнти з наявністю будь-яких факторів, що збільшують ризик подовження інтервалу QTc, ризик аритмії або ризик порушення серцевої функції, а також пацієнти з уже наявним цукровим діабетом 1 типу та цукровим діабетом 2 типу, що вимагає застосування інсуліну, та пацієнти, у яких рівень HbA1C становив > 8,0 % (63,9 ммоль/моль). Це слід мати на увазі в разі призначення лікарського засобу Трукап таким пацієнтам.

Інші лікарські засоби

Сумісне застосування інгібіторів СYP3A4 сильної або помірної дії з лікарським засобом Трукап може призвести до підвищення експозиції капівасертибу та, відповідно, до збільшення ризику токсичності. Інформацію щодо коригування дози лікарського засобу Трукап при

сумісному застосуванні з інгібіторами СYP3A4 наведено в розділі «Спосіб застосування та дози».

З іншого боку, сумісне застосування індукторів СYP3A4 сильної та помірної дії може призвести до зниження експозиції капівасертибу. Слід уникати одночасного застосування індукторів СYP3A4 сильної та помірної дії з лікарським засобом Трукап.

Вміст натрію

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Жінки репродуктивного віку / контрацепція у чоловіків та жінок

Жінкам репродуктивного віку рекомендується уникати вагітності під час терапії лікарським засобом Трукап. Перед початком лікування жінкам репродуктивного віку необхідно виконати тест на вагітність та отримати підтверджений негативний результат. Протягом лікування слід розглянути можливість проведення повторного тесту.

Пацієнтам рекомендується використовувати ефективні методи контрацепції під час терапії лікарським засобом Трукап та протягом таких періодів після завершення лікування: щонайменше 4 тижні для жінок і 16 тижнів для чоловіків.

Вагітність

Даних щодо застосування лікарського засобу Трукап вагітним жінкам немає. У ході досліджень на тваринах було відзначено репродуктивну токсичність. Тому лікарський засіб Трукап не рекомендований вагітним і жінкам репродуктивного віку, які не користуються засобами контрацепції.

Годування груддю

Невідомо, чи потрапляє капівасертиб або його метаболіти в грудне молоко людини. Капівасертиб було виявлено в плазмі крові грудних шурят, що може вказувати на екскрецію капівасертибу в молоко. Неможливо виключити ризик для дитини, яка перебуває на грудному вигодовуванні. Під час терапії лікарським засобом Трукап годування груддю слід припинити.

Фертильність

Клінічних даних щодо фертильності немає. У дослідженнях на тваринах не спостерігалось шкідливого впливу на репродуктивні органи самиць, але вплив на фертильність у самиць шурів не вивчався. Капівасертиб спричиняє тестикулярну токсичність і може погіршити фертильність у чоловіків із репродуктивним потенціалом.

Див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю» щодо впливу на фертильність в інструкції для медичного застосування фулвестранту.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Лікарський засіб Трукап може чинити незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами, оскільки повідомлялося про втомлюваність, випадки запаморочення та синкопе під час лікування капівасертибом (див. розділ «Побічні реакції»).

Спосіб застосування та дози

Лікування лікарським засобом Трукап має призначатися лікарем, який має досвід застосування протипухлинних лікарських засобів, і проводитись під наглядом такого лікаря.

Пацієнтів з ER-позитивним, HER2-негативним поширеним раком молочної залози слід відбирати для терапії лікарським засобом Трукап на основі наявності однієї або кількох альтерацій у генах PIK3CA/AKT1/PTEN, які повинні бути оцінені за допомогою діагностичного лабораторного тесту, що має відповідне призначення та відповідає основним вимогам директив ЄС. У разі відсутності такого діагностичного тесту слід використати альтернативний валідований тест.

Дозування

Рекомендована доза лікарського засобу Трукап становить 400 мг (дві таблетки по 200 мг) двічі на добу з інтервалом приблизно 12 годин (загальна добова доза 800 мг) протягом 4 днів із подальшою 3-денною перервою в прийомі лікарським засобом (див. таблицю 3).

Таблиця 3. Схема застосування лікарського засобу Трукап на тиждень

День	1	2	3	4	5*	6*	7*
Ранок	2 × 200 мг	2 × 200 мг	2 × 200 мг	2 × 200 мг			
Вечір	2 × 200 мг	2 × 200 мг	2 × 200 мг	2 × 200 мг			

* У дні 5, 6 і 7 лікарський засіб не застосовується.

Лікарський засіб Трукап слід приймати в комбінації з фулвестрантом. Рекомендована доза фулвестранту становить 500 мг у дні 1, 15 і 29, надалі — один раз на місяць. Більш детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування фулвестранту.

Пропуск дози

У разі пропуску прийому дози лікарського засобу Трукап її можна прийняти протягом 4 годин після звичайного часу прийому. Якщо минуло більше ніж 4 години, прийом дози слід пропустити. Наступну дозу лікарського засобу Трукап слід прийняти у звичайний час. Між прийомами доз лікарського засобу має бути інтервал щонайменше 8 годин.

Блювання

У разі блювання пацієнту не слід приймати додаткову дозу. Наступну дозу лікарського засобу Трукап слід прийняти у звичайний час.

Тривалість лікування

Лікування капівасертибом слід продовжувати до прогресування захворювання або виникнення неприйнятних проявів токсичності.

Коригування дози

Лікування лікарським засобом Трукап можна призупинити для усунення побічних реакцій і розглянути можливість зменшення дози. Зниження дози лікарського засобу Трукап слід проводити за схемою, наведеною в таблиці 4. Дозу капівасертибу можна зменшувати не більше двох разів. Рекомендації щодо коригування дози в разі виникнення конкретних побічних реакцій наведено в таблицях 4–6.

Таблиця 4. Рекомендації щодо зменшення дози лікарського засобу Трукап в разі виникнення побічних реакцій

Трукап	Доза та схема прийому	Кількість таблеток і доза діючої речовини в кожній таблетці
--------	-----------------------	---

Початкова доза	400 мг двічі на добу протягом 4 днів, далі — 3 дні перерви	Дві таблетки по 200 мг двічі на добу
Перше зменшення дози	320 мг двічі на добу протягом 4 днів, далі — 3 дні перерви	Дві таблетки по 160 мг двічі на добу
Друге зменшення дози	200 мг двічі на добу протягом 4 днів, далі — 3 дні перерви	Одна таблетка 200 мг двічі на добу

Гіперглікемія

Таблиця 5. Рекомендоване коригування дози лікарського засобу Трукап у разі гіперглікемії^a

Ступінь тяжкості згідно з СТСАЕ ^b та рівень глюкози натще (FG) ^c до введення дози лікарського засобу Трукап	Рекомендації ^г
Ступінь 1 > ВМН (верхньої межі норми) 160 мг/дл, або > ВМН 8,9 ммоль/л, або HbA1C > 7 %	Коригування дози лікарського засобу Трукап не потрібне. Розглянути можливість початку або інтенсифікації лікування пероральними протидіабетичними засобами ^г .
Ступінь 2 > 160–250 мг/дл, або > 8,9–13,9 ммоль/л	Призупинити застосування лікарського засобу Трукап та розпочати або інтенсифікувати лікування пероральними протидіабетичними засобами. Якщо протягом 28 днів досягається покращення до ≤ 160 мг/дл (або $\leq 8,9$ ммоль/л), відновити застосування лікарського засобу Трукап в тій самій дозі та продовжити розпочате або інтенсифіковане протидіабетичне лікування. Якщо покращення до ≤ 160 мг/дл (або $\leq 8,9$ ммоль/л) досягається пізніше, ніж протягом 28 днів, відновити застосування лікарського засобу Трукап у дозі, нижчій на один рівень, та продовжити розпочате або інтенсифіковане протидіабетичне лікування.
Ступінь 3 > 250–500 мг/дл, або > 13,9–27,8 ммоль/л	Призупинити застосування лікарського засобу Трукап та проконсультуватися з діабетологом. Розпочати або інтенсифікувати лікування пероральними протидіабетичними засобами. Розглянути можливість призначення додаткових протидіабетичних лікарських засобів, наприклад інсуліну ^д , відповідно до клінічних показань. Розглянути можливість внутрішньовенної гідратації та забезпечити

	відповідне клінічне ведення випадку згідно з місцевими настановами. Якщо FG знижується до ≤ 160 мг/дл (або $\leq 8,9$ ммоль/л) протягом 28 днів, відновити застосування лікарського засобу Трукап в дозі, нижчій на один рівень, та продовжити розпочате або інтенсифіковане протидіабетичне лікування. Якщо FG не знижується до ≤ 160 мг/дл (або $\leq 8,9$ ммоль/л) протягом 28 днів після початку відповідного лікування, остаточно припинити застосування лікарського засобу Трукап.
Ступінь 4 > 500 мг/дл, або $> 27,8$ ммоль/л	Призупинити застосування лікарського засобу Трукап та проконсультуватися з діабетологом. Розпочати або інтенсифікувати відповідне протидіабетичне лікування. Розглянути можливість застосування інсуліну^d (дозування та тривалість відповідно до клінічних показань) та внутрішньовенної гідратації, забезпечити відповідне клінічне ведення випадку згідно з місцевими настановами. Якщо протягом 24 годин FG знижується до ≤ 500 мг/дл (або $\leq 27,8$ ммоль/л), дотримуватися рекомендацій, наведених у таблиці, щодо побічних реакцій відповідного ступеня. Якщо через 24 години підтверджений рівень FG становить > 500 мг/дл (або $> 27,8$ ммоль/л), остаточно припинити застосування лікарського засобу Трукап.

^a Інформацію про ведення випадків підозрюваного або підтвердженого діабетичного кетоацидозу (ДКА) див. у розділі «Особливості застосування».

^b Ступінь зазначено згідно з Загальними термінологічними критеріями для оцінки небажаних явищ (СТСАЕ) Національного інституту онкології США (NCI), версія 4.03.

^b Також потрібно приділяти увагу підвищенню рівня HbA1C.

^c Додаткові рекомендації щодо контролю глікемії та інших метаболічних показників наведено в розділі «Особливості застосування».

^c При виборі протидіабетичного лікарського засобу слід проконсультуватися з діабетологом. Потрібно враховувати можливість гіпоглікемії при застосуванні протидіабетичних лікарських засобів у дні, коли не застосовується Трукап. Крім того, пацієнтам слід проконсультуватися з дієтологом щодо корекції способу життя, щоб зменшити ризик гіперглікемії (див. розділ «Особливості застосування»).

Наразі метформін є рекомендованим протидіабетичним засобом, якому надають перевагу при лікуванні гіперглікемії, що виникає у пацієнтів, які беруть участь у дослідженнях капівасертибу. Дозування лікарських засобів і ведення пацієнтів, які отримують комбінацію метформіну та капівасертибу, слід здійснювати з обережністю. З огляду на можливу взаємодію метформіну та капівасертибу (спричинену інгібуванням ниркових транспортерів [наприклад, OCT2], які беруть участь у виведенні метформіну), при сумісному прийомі капівасертибу та метформіну рекомендується щотижневий моніторинг рівня креатиніну протягом 3 тижнів після початку лікування метформіном, а потім у 1-й день кожного наступного циклу.

Метформін слід приймати лише в ті дні, коли також застосовується капівасертиб (період напіввиведення капівасертибу становить приблизно 8 годин), і його слід відмінити, коли лікування капівасертибом припиняється (якщо немає інших клінічних показань).

^d Досвід застосування пацієнтам інсуліну під час лікування лікарським засобом Трукап досить обмежений.

Діарея

У пацієнтів із рецидивною діареєю слід розглянути можливість вторинної профілактики (див. розділ «Особливості застосування»).

Таблиця 6. Рекомендоване коригування дози лікарського засобу Трукап у разі діареї

Ступінь тяжкості згідно з СТСАЕ ^a	Рекомендації
Ступінь 1	Коригування дози лікарського засобу Трукап не потрібне. Розпочати відповідне протидіарейне лікування, максимізувати підтримувальну терапію та здійснювати моніторинг відповідно до клінічних показань.
Ступінь 2	Розпочати або інтенсифікувати відповідне протидіарейне лікування, спостерігати за пацієнтом і у разі наявності клінічних показань призупинити застосування лікарського засобу Трукап на період до 28 днів, доки не відбудеться поліпшення до ≤ 1 ступеня, після чого відновити застосування лікарського засобу Трукап в тій самій дозі або в дозі, нижчій на один рівень, відповідно до клінічних показань. Якщо діарея 2 ступеня персистує або рецидивує, продовжити відповідну медикаментозну терапію та відновити застосування лікарського засобу Трукап на наступному нижчому рівні дози відповідно до клінічних показань.
Ступінь 3	Призупинити застосування лікарського засобу Трукап. Розпочати або інтенсифікувати відповідне протидіарейне лікування та здійснювати моніторинг відповідно до клінічних показань. Якщо протягом 28 днів симптоми зменшуються до ≤ 1 ступеня, відновити застосування лікарського засобу Трукап в дозі, нижчій на один рівень. Якщо протягом 28 днів симптоми не зменшуються до ≤ 1 ступеня, остаточно припинити застосування лікарського засобу Трукап.
Ступінь 4	Остаточно припинити застосування лікарського засобу Трукап.

^a Ступінь зазначено відповідно до NCI СТСАЕ, версія 5.0.

Висип та інші шкірні реакції на лікарський засіб

У разі шкірних реакцій будь-якого ступеня, незалежно від вираженості, слід розглянути можливість консультації з дерматологом. Для пацієнтів зі стійким висипом та/або попередньою появою висипу 3 ступеня слід розглянути можливість вторинної профілактики шляхом тривалого прийому пероральних антигістамінних лікарських засобів та/або використання топічних стероїдів (див. розділ «Особливості застосування»).

Таблиця 7. Рекомендоване коригування дози лікарського засобу Трукап у разі висипу та інших шкірних реакцій на лікарський засіб

Ступінь тяжкості згідно з СТCAE ^a	Рекомендації
Ступінь 1	Коригування дози лікарського засобу Трукап не потрібне. Призначити емоменти та розглянути можливість додавання пероральних неседативних антигістамінних лікарських засобів відповідно до клінічних показань для усунення симптомів.
Ступінь 2	Розпочати або інтенсифікувати лікування топічними стероїдами та розглянути можливість призначення пероральних антигістамінних лікарських засобів. Якщо протягом лікування не відбувається покращення, призупинити застосування лікарського засобу Трукап. Коли висип стане клінічно переносимим, відновити прийом лікарського засобу Трукап в тій самій дозі.
Ступінь 3	Призупинити застосування лікарського засобу Трукап. Розпочати відповідне дерматологічне лікування топічними стероїдами помірної/сильної дії, неседативними пероральними антигістамінними лікарськими засобами та/або системними стероїдами. Якщо протягом 28 днів симптоми зменшуються до ≤ 1 ступеня, відновити застосування лікарського засобу Трукап в дозі, нижчій на один рівень. Якщо протягом 28 днів симптоми не зменшуються до ≤ 1 ступеня, остаточно припинити застосування лікарського засобу Трукап. Для пацієнтів із повторною появою висипу ≥ 3 ступеня, який погано переноситься, слід розглянути питання остаточного припинення терапії лікарським засобом Трукап.
Ступінь 4	Остаточно припинити застосування лікарського засобу Трукап.

^a Ступінь зазначено відповідно до СТCAE, версія 5.0.

Інші прояви токсичності

Таблиця 8. Рекомендоване коригування дози та лікування в разі інших проявів токсичності (за винятком гіперглікемії, діареї, висипу та інших шкірних реакцій на лікарський засіб)

Ступінь тяжкості згідно з СТСАЕ ^a	Рекомендації
Ступінь 1	Коригування дози лікарського засобу Трукап не потрібне. Розпочати відповідну медикаментозну терапію та здійснювати моніторинг відповідно до клінічних показань.
Ступінь 2	Призупинити застосування лікарського засобу Трукап, доки симптоми не зменшаться до ≤ 1 ступеня.
Ступінь 3	Призупинити застосування лікарського засобу Трукап, доки симптоми не зменшаться до ≤ 1 ступеня. У разі зменшення симптомів відновити застосування лікарського засобу Трукап в тій самій дозі або в дозі, нижчій на один рівень, залежно від клінічної ситуації.
Ступінь 4	Остаточо припинити застосування лікарського засобу Трукап.

^a Ступінь зазначено відповідно до СТСАЕ, версія 5.0.

Сумісне застосування з інгібіторами СYP3A4 сильної та помірної дії

Слід уникати сумісного застосування Трукапу з інгібіторами СYP3A4 сильної дії. Якщо неможливо уникнути сумісного застосування, дозу Трукапу потрібно зменшити до 320 мг двічі на добу (еквівалентно загальній добовій дозі 640 мг).

У разі сумісного застосування з інгібіторами СYP3A4 помірної дії дозу лікарського засобу Трукап потрібно зменшити до 320 мг двічі на добу (еквівалентно загальній добовій дозі 640 мг).

Після припинення прийому інгібітора СYP3A4 сильної або помірної дії слід відновити застосування лікарського засобу Трукап (після 3–5 періодів напіввиведення інгібітора) в дозі, яка застосовувалася до початку прийому інгібітора СYP3A4 сильної або помірної дії.

Додаткова інформація міститься в розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

Застосування особливим групам пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Пацієнтам літнього віку коригування дози не потрібне (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Дані щодо застосування лікарського засобу пацієнтам віком ≥ 75 років обмежені.

Ниркова недостатність

Пацієнтам із нирковою недостатністю легкого або середнього ступеня коригування дози не потрібне. Лікарський засіб Трукап не рекомендований пацієнтам із нирковою недостатністю тяжкого ступеня, оскільки безпека застосування і фармакокінетика лікарського засобу в таких пацієнтів не досліджувалися (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Печінкова недостатність

Пацієнтам із печінковою недостатністю легкого ступеня коригування дози не потрібне. Дані щодо пацієнтів із печінковою недостатністю середнього ступеня обмежені; таким пацієнтам Трукап слід призначати лише у разі, коли користь переважає ризик, та ретельно спостерігати за їхнім станом щодо виникнення ознак токсичності. Пацієнтам із печінковою недостатністю тяжкого ступеня лікарський засіб Трукап не рекомендований, оскільки безпека застосування та фармакокінетика лікарського засобу для таких пацієнтів не досліджувалися (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Спосіб застосування

Лікарський засіб Трукап призначений для перорального застосування. Таблетки можна приймати незалежно від прийому їжі (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Їх потрібно ковтати цілими, не розжовуючи, не подрібнюючи, не розчиняючи та не розділяючи на частини, і запивати водою. Не можна приймати таблетку, якщо вона зламана, тріснута або іншим чином пошкоджена, оскільки такі способи застосування не досліджувалися в клінічних випробуваннях.

Діти

Безпека та ефективність застосування лікарського засобу Трукап дітям (віком 0–18 років) не встановлені. Дані відсутні.

Передозування

Специфічного лікування в разі передозування лікарським засобом Трукап немає. Перевищення рекомендованих доз капівасертибу може збільшити ризик розвитку побічних реакцій на лікарський засіб, зокрема діареї. Лікарі повинні здійснювати загальні підтримувальні заходи та надавати пацієнтам симптоматичне лікування.

Побічні реакції

▼ Цей лікарський засіб знаходиться під додатковим моніторингом. Це дасть змогу швидко отримувати нову інформацію щодо безпеки. Спеціалістів у галузі охорони здоров'я просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції.

Зведений профіль безпеки

Резюме профілю безпеки лікарського засобу Трукап ґрунтується на даних 355 пацієнтів, які отримували Трукап плюс фулвестрант у дослідженні фази III (CAPItello-291). Середня тривалість застосування капівасертибу в дослідженні CAPItello-291 становила 5,42 місяця, при цьому 27 % пацієнтів отримували лікарський засіб протягом ≥ 12 місяців.

Найбільш поширеними побічними реакціями були діарея (72,4 %), висип (40,3 %), нудота (34,6 %), втомлюваність (32,1 %), блювання (20,6 %), стоматит (17,2 %), гіперглікемія (17,2 %), головний біль (16,9 %) та зниження апетиту (16,6 %).

Найчастішими побічними реакціями 3 або 4 ступеня були висип (12,4 %), діарея (9,3 %), гіперглікемія (2,3 %), гіпокаліємія (2,3 %), анемія (2,0 %) та стоматит (2,0 %).

Серйозні побічні реакції спостерігалися у 7,0 % пацієнтів, які отримували Трукап плюс фулвестрант. Найбільш поширеними побічними реакціями, зареєстрованими у пацієнтів, які отримували лікарський засіб Трукап плюс фулвестрант, були висип (2,3 %), діарея (1,7 %) та блювання (1,1 %).

Зменшення дози лікарського засобу у зв'язку з виникненням побічних реакцій потребували 17,7 % пацієнтів. Найбільш поширеними побічними реакціями, які призвели до зменшення дози лікарського засобу Трукап, були діарея (7,9 %) та висип (4,5 %).

Остаточного припинили лікування через виникнення побічних реакцій 9,9 % пацієнтів. Найбільш поширеними побічними реакціями, які призвели до припинення лікування, були висип (4,5 %), діарея (2 %) та блювання (2 %).

Перелік побічних реакцій, представлений у формі таблиці

У таблиці 9 наведено побічні реакції на основі об'єднаних даних пацієнтів, які отримували Трукап плюс фулвестрант у рекомендованій дозі під час клінічних досліджень.

Зазначені нижче побічні реакції на лікарський засіб (ПРЛЗ) наведено за класами систем органів (КСО) згідно з Медичним словником для регуляторної діяльності (MedDRA). У межах кожного КСО терміни, яким віддається перевага, зазначаються в порядку зменшення частоти виникнення та серйозності реакції. За частотою виникнення побічні реакції визначаються таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), дуже рідко ($< 1/10\,000$) та невідомо (неможливо оцінити на основі наявних даних).

Таблиця 9. Побічні реакції, зареєстровані в пацієнтів, які отримували лікарський засіб Трукап

КСО за MedDRA	Термін за MedDRA	Будь-якого ступеня (%)
Інфекційні та паразитарні захворювання	Інфекції сечовивідних шляхів ¹	Дуже часто
Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи	Анемія	Дуже часто
Порушення з боку імунної системи	Гіперчутливість ²	Часто
Порушення з боку обміну речовин і харчування	Гіперглікемія ³	Дуже часто
	Зниження апетиту	Дуже часто
	Гіпокаліємія ⁴	Часто
	Діабетичний кетоацидоз ⁵	Нечасто
Порушення з боку нервової системи	Головний біль	Дуже часто
	Дисгевзія	Часто
	Запаморочення	Часто
	Синкопе	Часто
Порушення з боку нирок і сечовивідних шляхів	Гостре ураження нирок	Часто
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	Сухість у роті	Часто
	Біль у животі	Часто
	Діарея ²	Дуже часто
	Нудота	Дуже часто
	Блювання	Дуже часто

	Стоматит ⁶	Дуже часто
	Диспепсія	Часто
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини	Висип ⁷	Дуже часто
	Свербіж	Дуже часто
	Сухість шкіри	Часто
	Мультиформна еритема	Часто
	Медикаментозний висип	Нечасто
	Дерматит	Нечасто
	Генералізований ексфоліативний дерматит	Нечасто
	Токсикодермія	Нечасто
Загальні розлади та реакції в місці введення	Втомлюваність ⁸	Дуже часто
	Запалення слизових оболонок	Часто
	Лихоманка ⁹	Часто
Результати лабораторних та інструментальних досліджень	Підвищення рівня креатиніну в крові	Часто
	Зниження маси тіла	Часто
	Підвищення рівня глікозильованого гемоглобіну	Часто

¹ Інфекція сечовивідних шляхів включає інфекцію сечовивідних шляхів і цистит.

² Включає інші споріднені терміни.

³ Гіперглікемія включає підвищення рівня глюкози в крові, цукровий діабет, гіперглікемію, цукровий діабет 2 типу.

⁴ Гіпокаліємія включає зниження рівня калію в крові та гіпокаліємію.

⁵ Діабетичний кетоацидоз включає діабетичний кетоацидоз та кетоацидоз.

⁶ Стоматит включає афтозні виразки, виразки в ротовій порожнині та стоматит.

⁷ Висип включає еритему, висип, еритематозний висип, макулярний висип, макуло-папульозний висип, папульозний висип і сверблячий висип.

⁸ Втомлюваність включає астенію та виснаження.

⁹ Пірексія включає підвищення температури тіла та лихоманку.

Опис окремих побічних реакцій

Гіперглікемія

Гіперглікемія будь-якого ступеня відзначалася у 61 (17,2 %) пацієнта, а гіперглікемія 3 або 4 ступеня — у 8 (2,3 %) пацієнтів, які отримували лікарський засіб Трукап. Медіана часу до першого прояву гіперглікемії становила 15 днів (діапазон: 1–367). Під час дослідження зменшення дози у зв'язку з гіперглікемією потребували 2 (0,6 %) пацієнти, а 1 (0,3 %) пацієнт припинив лікування. Із 61 пацієнта із гіперглікемією 29 (47,5 %) пацієнтів отримували

антигіперглікемічні лікарські засоби (зокрема інсулін — 16,4 %) (див. розділ «Особливості застосування»).

Діарея

Діарея виникла у 257 (72,4 %) пацієнтів, які отримували лікарський засіб Трукап. Діарея 3 та/або 4 ступеня виникла у 33 (9,3 %) пацієнтів. Медіана часу до першого прояву становила 8 днів (діапазон: 1–519). Зменшення дози у зв'язку з діареєю потребували 28 (7,9 %) пацієнтів, а 7 (2,0 %) пацієнтів припинили лікування лікарським засобом Трукап. Із 257 пацієнтів із діареєю 59 % (151/257) потребували застосування протидіарейних лікарських засобів для усунення симптомів діареї.

Висип

Висип (включно з еритемою, висипом, еритематозним висипом, макулярним висипом, макуло-папульозним висипом, папульозним висипом і сверблячим висипом) був зареєстрований у 143 (40,3 %) пацієнтів. Медіана часу до першої появи висипу становила 12 днів (діапазон: 1–226). Висип 3 та/або 4 ступеня виник у 44 (12,4 %) пацієнтів, які отримували капівасертиб. Мультиформна еритема спостерігалася у 6 (1,7 %) пацієнтів, причому найтяжчою була реакція 3 ступеня, зареєстрована у 3 (0,8 %) пацієнтів. Генералізований ексfolіативний дерматит розвинувся у 2 (0,6 %) пацієнтів, ці явища мали 3 ступінь тяжкості. Зменшення дози у зв'язку з висипом потребували 16 (4,5 %) пацієнтів, ще 16 (4,5 %) пацієнтів припинили терапію лікарським засобом Трукап.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності

48 місяців.

Умови зберігання

Лікарський засіб не потребує особливих умов зберігання.

Упаковка

По 16 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, в блістері; по 4 блістери в картонній коробці з маркуванням українською мовою.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

АстраЗенека АБ / AstraZeneca AB

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності

Гертуневеген, 152 57, Содертал'є, Швеція /
Gartunavagen, 152 57, Sodertalje, Sweden

Дата останнього перегляду

10.02.2026