

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

TRUQAP 160 mg, comprimés pelliculés

TRUQAP 200 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

TRUQAP 160 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 160 mg de capivasertib.

TRUQAP 200 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg de capivasertib.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés (comprimé)

TRUQAP 160 mg, comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés ronds, biconvexes, beiges, portant l'inscription « CAV » au-dessus de « 160 » sur une face et lisses sur l'autre face. Diamètre approximatif : 10 mm.

TRUQAP 200 mg, comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés oblongs, biconvexes, beiges, portant l'inscription « CAV 200 » sur une face et lisses sur l'autre face. Taille approximative : 14,5 mm (longueur), 7,25 mm (largeur).

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

TRUQAP est indiqué en association avec le fulvestrant dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif pour les récepteurs à œstrogènes (RE), HER2-négatif, présentant une ou plusieurs altérations *PIK3CA/AKT1/PTEN* à la suite d'une récidive ou d'une progression pendant ou après un traitement à base d'hormonothérapie (voir rubrique 5.1).

Chez les femmes pré- ou pérимénopausées, TRUQAP et le fulvestrant doivent être associés avec un agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LHRH).

Pour les hommes, l'administration d'un agoniste de la LHRH selon les pratiques cliniques courantes devra être considérée.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par TRUQAP doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des médicaments anticancéreux.

Les patients présentant un cancer du sein avancé RE-positif, HER2-négatif doivent être sélectionnés pour un traitement par TRUQAP selon la présence d'une ou plusieurs altérations *PIK3CA/AKT1/PTEN* qui doivent être évaluées par un DMDIV (Dispositif Médical de Diagnostic *In Vitro*) marqué CE avec la destination prévue correspondante. Si le DMDIV marqué CE n'est pas disponible, un autre test validé doit être utilisé.

Posologie

La dose recommandée de TRUQAP est de 400 mg (deux comprimés de 200 mg) deux fois par jour à environ 12 heures d'intervalle (dose journalière totale de 800 mg), pendant 4 jours suivis de 3 jours sans traitement. Voir Tableau 1.

Tableau 1 Calendrier d'administration de TRUQAP pour chaque semaine

Jour	1	2	3	4	5*	6*	7*
Matin	2 x 200 mg						
Soir	2 x 200 mg						

* Pas d'administration les jours 5, 6 et 7

TRUQAP doit être co-administré avec le fulvestrant. La dose recommandée de fulvestrant est de 500 mg administrée les jours 1, 15 et 29, puis une fois par mois. Voir le Résumé des caractéristiques du produit (RCP) du fulvestrant pour plus d'informations.

Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose de TRUQAP, celle-ci peut être prise dans les 4 heures suivant le moment de prise habituel. Si plus de 4 heures se sont écoulées, la dose ne doit pas être prise. La dose suivante de TRUQAP doit être prise au moment habituel. Les doses doivent être espacées d'au moins 8 heures.

Vomissements

En cas de vomissements, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire. La dose suivante de TRUQAP doit être prise au moment habituel.

Durée du traitement

Le traitement par capivasertib doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable.

Adaptations de la dose

Le traitement par TRUQAP peut être interrompu pour prendre en charge des effets indésirables et une réduction de la dose peut être envisagée. Les réductions de la dose de TRUQAP doivent être réalisées comme indiqué dans le Tableau 2. La dose de capivasertib peut être réduite jusqu'à deux fois. Les recommandations relatives aux modifications de dose pour des effets indésirables spécifiques sont présentées dans les Tableaux 3-5.

Tableau 2 Recommandations relatives aux réductions de la dose de TRUQAP lors d'effets indésirables

TRUQAP	Dose et calendrier d'administration	Nombre et dosage des comprimés
Dose de départ	400 mg deux fois par jour pendant 4 jours suivis de 3 jours sans traitement.	Deux comprimés de 200 mg deux fois par jour
Première réduction de dose	320 mg deux fois par jour pendant 4 jours suivis de 3 jours sans traitement.	Deux comprimés de 160 mg deux fois par jour
Deuxième réduction de dose	200 mg deux fois par jour pendant 4 jours suivis de 3 jours sans traitement.	Un comprimé de 200 mg deux fois par jour

Hyperglycémie

Tableau 3 Modification de la dose de TRUQAP recommandée en cas d'hyperglycémie^a

Grade CTCAE^b et valeurs de glycémie à jeun (GJ)^c avant la dose de TRUQAP	Recommandations^d
Grade 1 > LSN-160 mg/dL ou > LSN-8,9 mmol/L ou HbA1C > 7 %	Aucune adaptation de la dose de TRUQAP requise. Envisager l'instauration ou l'intensification d'un traitement antidiabétique oral ^e .
Grade 2 > 160-250 mg/dL ou > 8,9-13,9 mmol/L	Suspendre TRUQAP et instaurer ou intensifier un traitement antidiabétique oral. Si une amélioration à ≤ 160 mg/dL (ou ≤ 8,9 mmol/L) est obtenue dans les 28 jours, reprendre l'administration de TRUQAP au même niveau de dose et maintenir le traitement antidiabétique instauré ou intensifié. Si une amélioration à ≤ 160 mg/dL (ou ≤ 8,9 mmol/L) est obtenue après 28 jours, reprendre l'administration de TRUQAP au palier de dose inférieur et maintenir le traitement antidiabétique instauré ou intensifié.
Grade 3 > 250-500 mg/dL ou > 13,9-27,8 mmol/L	Suspendre l'administration de TRUQAP et consulter un diabétologue. Instaurer ou intensifier un traitement antidiabétique oral. Envisager l'ajout de médicaments antidiabétiques supplémentaires tels que l'insuline ^f , comme cliniquement indiqué. Envisager l'administration d'une hydratation par voie intraveineuse et assurer une prise en charge clinique appropriée conformément aux recommandations locales. Si la GJ redescend à ≤ 160 mg/dL (ou ≤ 8,9 mmol/L) dans les 28 jours, reprendre l'administration de TRUQAP au palier de dose inférieur et maintenir le traitement antidiabétique instauré ou intensifié. Si la GJ ne redescend pas à ≤ 160 mg/dL (ou ≤ 8,9 mmol/L) dans les 28 jours suivant un traitement approprié, arrêter définitivement l'administration de TRUQAP.
Grade 4 > 500 mg/dL ou > 27,8 mmol/L	Suspendre l'administration de TRUQAP et consulter un diabétologue. Instaurer ou intensifier un traitement antidiabétique approprié. Envisager l'administration d'insuline ^f (dose et durée du traitement comme cliniquement indiqué) et d'une hydratation par voie intraveineuse et assurer une prise en charge clinique appropriée conformément aux recommandations locales. Si la GJ redescend à ≤ 500 mg/dL (ou ≤ 27,8 mmol/L) dans les 24 heures, suivre les recommandations figurant dans le tableau pour le grade correspondant.

Grade CTCAE^b et valeurs de glycémie à jeun (GJ)^c avant la dose de TRUQAP	Recommandations^d
	Si la GJ est confirmée à > 500 mg/dL (ou > 27,8 mmol/L) après 24 heures, arrêter définitivement le traitement par TRUQAP.

^a Pour la prise en charge d'une acidocétose diabétique (ACD) suspectée ou confirmée, se référer à la rubrique 4.4.

^b Grade déterminé d'après la version 4.03 de la classification NCI CTCAE.

^c Il conviendra également de tenir compte des augmentations de l'HbA1C.

^d Voir rubrique 4.4 pour plus de recommandations sur la surveillance de la glycémie et d'autres paramètres métaboliques.

^e La consultation avec un diabétologue doit être envisagée lors de la sélection du médicament antidiabétique. Un risque d'hypoglycémie lié à l'administration d'un médicament antidiabétique les jours sans prise de TRUQAP doit être pris en compte. Les patients doivent également envisager de consulter un diététicien pour apporter des modifications à leur mode de vie susceptibles de réduire l'hyperglycémie (voir rubrique 4.4).

La metformine est actuellement l'antidiabétique oral préférentiellement recommandé pour la prise en charge de l'hyperglycémie survenant chez les patients participant aux études portant sur le capivasertib. La posologie et la prise en charge des patients recevant l'association metformine et capivasertib nécessitent de la prudence. En raison de l'interaction potentielle de la metformine et du capivasertib (causée par l'inhibition des transporteurs rénaux [par exemple OCT2] impliqués dans l'excrétion de la metformine), lors de la prise simultanée de capivasertib et de metformine, il est recommandé de surveiller chaque semaine la créatinine après l'initiation du traitement par metformine, jusqu'à 3 semaines, puis le jour 1 de chaque cycle par la suite.

La metformine ne doit être administrée que les jours où le capivasertib est également administré (la demi-vie du capivasertib est d'environ 8 heures) et doit être arrêtée lorsque le traitement par capivasertib est arrêté, sauf indication clinique contraire.

^f L'expérience est limitée pour des patients recevant de l'insuline lorsqu'ils sont traités avec TRUQAP.

Diarrhée

Envisager une prophylaxie secondaire chez les patients connaissant des diarrhées récurrentes (voir rubrique 4.4).

Tableau 4 Modification de la dose de TRUQAP recommandée en cas de diarrhée

Grade CTCAE^a	Recommandations
Grade 1	Aucune adaptation de la dose de TRUQAP requise. Instaurer un traitement antidiarrhéique approprié, maximiser les soins de support et surveiller comme cliniquement indiqué.
Grade 2	Instaurer ou intensifier un traitement antidiarrhéique approprié, surveiller le patient et si cliniquement indiqué, interrompre l'administration de TRUQAP pendant une durée maximale de 28 jours jusqu'au retour à un grade ≤ 1 et reprendre l'administration de TRUQAP à la même dose ou au palier de dose inférieur comme cliniquement indiqué. En cas de persistance ou de réapparition d'une diarrhée de grade 2, maintenir le traitement médical approprié et reprendre l'administration de TRUQAP au palier de dose immédiatement inférieur, comme cliniquement indiqué.
Grade 3	Interrompre l'administration de TRUQAP Instaurer ou intensifier un traitement antidiarrhéique approprié et surveiller comme cliniquement indiqué.

Grade CTCAE^a	Recommandations
	<p>En cas d'amélioration des symptômes à un grade ≤ 1 dans les 28 jours, reprendre l'administration de TRUQAP au palier de dose inférieur.</p> <p>En l'absence d'amélioration des symptômes à un grade ≤ 1 dans les 28 jours, arrêter définitivement l'administration de TRUQAP.</p>
Grade 4	Arrêter définitivement l'administration de TRUQAP.

^a Grade déterminé d'après la version 5.0 de la classification NCI CTCAE.

Eruptions cutanées et autres réactions cutanées d'origine médicamenteuse

Envisager une consultation avec un dermatologue pour tous les grades de réactions cutanées d'origine médicamenteuse, quelle que soit la sévérité. Chez les patients présentant une éruption cutanée persistante et/ou ayant déjà connu une éruption cutanée de grade 3, envisager une prophylaxie secondaire en poursuivant les antihistaminiques oraux et/ou les corticoïdes topiques (voir rubrique 4.4).

Tableau 5 Modification de la dose de TRUQAP recommandée en cas d'éruption cutanée et d'autres réactions cutanées d'origine médicamenteuse

Grade CTCAE^a	Recommandations
Grade 1	<p>Aucune adaptation de la dose de TRUQAP requise.</p> <p>Instaurer des émollients et envisager l'ajout d'un traitement antihistaminique non sédatif oral comme cliniquement indiqué pour prendre en charge les symptômes.</p>
Grade 2	<p>Instaurer ou intensifier une corticothérapie topique et envisager l'administration d'antihistaminiques non sédatifs oraux.</p> <p>En l'absence d'amélioration avec le traitement, interrompre l'administration de TRUQAP.</p> <p>Reprendre au même niveau de dose une fois l'éruption cutanée devenu cliniquement supportable.</p>
Grade 3	<p>Interrompre l'administration de TRUQAP.</p> <p>Instaurer un traitement dermatologique approprié par corticoïde topique d'activité modérée/supérieure, antihistaminiques non sédatifs oraux et/ou corticoïdes systémiques.</p> <p>En cas d'amélioration des symptômes à un grade ≤ 1 dans les 28 jours, reprendre l'administration de TRUQAP au palier de dose inférieur.</p> <p>En l'absence d'amélioration des symptômes à un grade ≤ 1 dans les 28 jours, arrêter l'administration de TRUQAP.</p> <p>En cas de réapparition d'une éruption cutanée de grade ≥ 3 insupportable, envisager un arrêt définitif de l'administration de TRUQAP.</p>
Grade 4	Arrêter définitivement l'administration de TRUQAP.

^a Grade déterminé d'après la version 5.0 de la classification CTCAE.

Autres toxicités

Tableau 6 Modification de la dose recommandée en cas d'autres toxicités et prise en charge correspondante (à l'exclusion des cas d'hyperglycémie, de diarrhée, d'éruption cutanée et autres réactions cutanées d'origine médicamenteuse)

Grade CTCAE^a	Recommandations
Grade 1	Aucune adaptation de la dose de TRUQAP requise, instaurer un traitement médical approprié et surveiller comme cliniquement indiqué.
Grade 2	Interrompre l'administration de TRUQAP jusqu'à l'amélioration des symptômes à un grade ≤ 1 .
Grade 3	Interrompre l'administration de TRUQAP jusqu'à l'amélioration des symptômes à un grade ≤ 1 . En cas d'amélioration des symptômes, reprendre l'administration de TRUQAP à la même dose ou au palier de dose inférieur comme cliniquement approprié.
Grade 4	Arrêter définitivement l'administration de TRUQAP.

^a Grade déterminé d'après la version 5.0 de la classification CTCAE

Co-administration avec des inhibiteurs puissants et modérés du CYP3A4

La co-administration de TRUQAP avec des inhibiteurs puissants de CYP3A4 doit être évitée. Si la co-administration ne peut pas être évitée, la dose de TRUQAP doit être réduite à 320 mg deux fois par jour (soit une dose journalière totale de 640 mg).

La dose de TRUQAP doit être réduite à 320 mg deux fois par jour (soit une dose journalière totale de 640 mg) lors d'une co-administration avec des inhibiteurs modérés de CYP3A4.

Après l'arrêt d'un inhibiteur puissant ou modéré de CYP3A4, la dose de TRUQAP (après 3 à 5 demi-vies de l'inhibiteur) qui était prise avant l'initiation de l'inhibiteur puissant ou modéré de CYP3A4 doit être reprise.

Voir rubrique 4.5 pour plus d'informations.

Populations particulières

Population âgée

Aucune adaptation posologique n'est requise chez le sujet âgé (voir rubrique 5.2). Il existe des données limitées chez les patients âgés de ≥ 75 ans.

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. TRUQAP n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère car la sécurité et la pharmacocinétique n'ont pas été étudiées chez ces patients (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère. Des données limitées sont disponibles chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ; TRUQAP ne doit être administré aux patients atteints d'insuffisance hépatique modérée que si le bénéfice l'emporte sur le risque et ces patients doivent être étroitement surveillés afin de déceler tous signes de toxicité. TRUQAP n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère car la sécurité et la pharmacocinétique n'ont pas été étudiées chez ces patients (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de TRUQAP chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

TRUQAP est destiné à la voie orale. Les comprimés peuvent être pris avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2). Ils doivent être avalés entiers avec de l'eau et ne doivent pas être mâchés, écrasés, dissous ni divisés. Aucun comprimé ne doit être ingéré s'il est cassé, fissuré ou non intact car ces méthodes n'ont pas été étudiées dans les études cliniques.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hyperglycémie

La sécurité et l'efficacité de TRUQAP n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'un diabète de type 1 ou d'un diabète de type 2 nécessitant de l'insuline et/ou chez les patients avec une HbA1C > 8,0% (63,9 mmol/mol), car ces patients étaient exclus de l'étude clinique de phase III. Cette étude a inclus 21 patients (5,9%) dans le bras TRUQAP plus fulvestrant avec une HbA1C ≥ 6,5%. Une hyperglycémie a été plus fréquemment rapportée chez les patients ayant une HbA1C initiale ≥ 6,5 % (33,3 % des patients) que chez ceux ayant une HbA1C initiale < 6,5 % (16,0 %). Une hyperglycémie sévère, associée à une acidocétose diabétique (ACD) et des issues fatales, ont été observées chez des patients traités par TRUQAP (voir rubrique 4.8). L'ACD peut apparaître à n'importe quel moment durant le traitement par TRUQAP. Dans certains cas rapportés, l'ACD s'est développée en moins de 10 jours. Les patients présentant un diabète doivent être étroitement surveillés et il peut être nécessaire d'intensifier leur traitement antidiabétique. La consultation d'un diabétologue ou d'un professionnel de santé expérimenté dans le traitement de l'hyperglycémie est recommandée pour les patients diabétiques.

Avant de commencer un traitement par TRUQAP, les patients doivent être informés du risque d'hyperglycémie associé à ce médicament (voir rubrique 4.8) et de la nécessité de contacter immédiatement leur professionnel de santé en cas de survenue de symptômes d'hyperglycémie (par exemple : soif excessive, mictions plus fréquentes ou plus abondantes que d'habitude, augmentation de l'appétit associée à une perte de poids). Dans un contexte de comorbidités et de traitements concomitants (par ex. déshydratation, malnutrition, chimiothérapie/stéroïdes concomitants, sepsis), le risque d'hyperglycémie évoluant vers une acidocétose diabétique peut être plus élevé. L'ACD doit être envisagée comme l'un des diagnostics différentiels en cas de symptômes non spécifiques supplémentaires tels que nausées, vomissements, douleurs abdominales, difficultés respiratoires, haleine fruitée, confusion, fatigue inhabituelle ou somnolence. Pour les patients pour lesquels une ACD est suspectée, le traitement par TRUQAP doit être interrompu immédiatement. Si l'ACD est confirmée, l'administration de TRUQAP doit être définitivement arrêtée.

Un dosage de la glycémie à jeun (GJ) et de l'HbA1C doit être réalisé avant l'initiation du traitement par TRUQAP et selon les intervalles mentionnés dans le Tableau 7. Selon la sévérité de l'hyperglycémie, l'administration de TRUQAP peut être interrompue, la posologie diminuée, ou le traitement arrêté définitivement (voir rubrique 4.2, Tableau 3).

Une surveillance plus fréquente de la glycémie est recommandée chez les patients qui développent une hyperglycémie pendant le traitement, chez ceux qui présentent des facteurs de risque d'ACD à l'initiation (notamment, mais sans s'y limiter, le diabète sucré, le prédiabète, les patients recevant régulièrement des stéroïdes oraux) et chez ceux qui développent des facteurs de risque d'ACD pendant le traitement (par ex. infection, sepsis, taux d'HbA1c élevé) (voir Tableau 7). En plus de la GJ, la surveillance des cétones (de préférence dans le sang) et d'autres paramètres métaboliques (selon les indications) est recommandée lorsqu'un patient présente une hyperglycémie.

En plus de la prise en charge recommandée de l'hyperglycémie décrite dans le Tableau 3 de la rubrique 4.2, des conseils sur des changements de mode de vie sont recommandés pour les patients présentant des facteurs de risque à l'initiation et pour ceux qui développent une hyperglycémie pendant le traitement par TRUQAP.

Tableau 7 Calendrier de surveillance de la glycémie à jeun et des niveaux d'HbA1c chez les patients traités par TRUQAP

	Calendrier recommandé pour la surveillance des taux de glycémie à jeun et d'HbA1c chez tous les patients traités par TRUQAP	Calendrier recommandé de surveillance de la glycémie à jeun et des taux d'HbA1c chez les patients diabétiques et traités par TRUQAP¹
Au dépistage, avant de commencer le traitement par TRUQAP	Doser les taux de glycémie à jeun (GJ), d'HbA1c, et optimiser le niveau de glycémie du patient (voir Tableau 3).	
Après le début du traitement par TRUQAP	<p>Surveiller la glycémie à jeun aux semaines 1, 2, 4, 6 et 8 après le début du traitement et mensuellement par la suite.</p> <p>Il est recommandé de tester la GJ avant l'administration aux Jours 3 et 4 de la semaine de prise.</p> <p>L'HbA1c doit être surveillée tous les 3 mois.</p>	
	<p>Surveiller/auto-surveiller la glycémie à jeun régulièrement, plus fréquemment au cours des 4 premières semaines et surtout au cours des 2 premières semaines de traitement, selon les instructions d'un professionnel de santé*.</p>	<p>Surveiller/auto-surveiller quotidiennement la glycémie à jeun pendant les 2 premières semaines de traitement. Continuer ensuite à surveiller la glycémie à jeun aussi souvent que nécessaire pour gérer l'hyperglycémie selon les instructions d'un professionnel de santé*.</p> <p>Un dosage de l'HbA1c supplémentaire est recommandé à la semaine 4 en cas de diabète, pré-diabète ou d'hyperglycémie à l'initiation.</p>
Si une hyperglycémie apparaît après le début du traitement par TRUQAP	<p>Surveiller la glycémie à jeun comme indiqué cliniquement (au moins deux fois par semaine, c'est-à-dire pendant des jours de traitement par capivasertib et hors traitement) jusqu'à ce que la GJ retourne à sa valeur de base².</p> <p>La consultation d'un professionnel de santé expert dans le traitement de l'hyperglycémie doit être envisagée.</p> <p>En fonction de la gravité de l'hyperglycémie, le traitement par TRUQAP peut être interrompu, diminué ou arrêté définitivement (voir rubrique 4.2, Tableau 3).</p>	<p>Pendant un traitement par médicaments antidiabétiques, la GJ doit être surveillée au moins une fois par semaine pendant 2 mois, suivi d'une fois toutes les 2 semaines ou selon les indications cliniques.</p>

* Toute surveillance de la glycémie doit être effectuée à la discrétion du médecin, selon les indications cliniques.

¹ Des tests de GJ plus fréquents sont nécessaires chez les patients ayant des antécédents médicaux de diabète sucré, chez les patients sans antécédents de diabète sucré et présentant une GJ > LSN 160 mg/dL (> LSN 8,9 mmol/L) pendant le traitement, chez les patients utilisant de manière concomitante des corticostéroïdes, ou chez les personnes souffrant d'infections intercurrentes ou d'autres affections pouvant nécessiter une gestion intensifiée de la glycémie pour prévenir l'aggravation d'un métabolisme altéré du glucose et des complications potentielles, à savoir l'acidocétose diabétique.

² Il est recommandé de tester la GJ avant l'administration aux Jours 3 et 4 de la semaine de prise.

Diarrhée

Des cas de diarrhée ont été rapportés chez la majorité des patients traités par TRUQAP (voir rubrique 4.8). Les conséquences cliniques d'une diarrhée peuvent inclure une déshydratation, une hypokaliémie et une atteinte rénale aiguë qui ont toutes, ainsi que des arythmies cardiaques (avec une hypokaliémie comme facteur de risque), été rapportées pendant le traitement par TRUQAP. En fonction de la sévérité de la diarrhée, la dose de TRUQAP peut être diminuée, son administration suspendue ou arrêtée définitivement (voir rubrique 4.2, Tableau 4). Il faut conseiller aux patients de débuter un traitement antidiarrhéique dès les premiers signes de diarrhée et de boire davantage en cas de survenue de symptômes de diarrhée pendant la prise de TRUQAP. La normovolémie et l'équilibre électrolytique doivent être maintenus chez les patients présentant des diarrhées afin d'éviter des complications liées à une hypovolémie et à un faible taux d'électrolytes.

Eruption cutanée et autres réactions cutanées d'origine médicamenteuse

Des réactions cutanées d'origine médicamenteuse, notamment des érythèmes polymorphes et des dermites exfoliatives généralisées, ont été rapportés chez les patients recevant TRUQAP (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés afin de déceler tous signes et symptômes d'éruption cutanée ou de dermatite et, en fonction de la sévérité des réactions cutanées d'origine médicamenteuse, la dose de TRUQAP peut être diminuée, son administration suspendue ou arrêtée définitivement (voir rubrique 4.2, Tableau 5). Il est recommandé de consulter un dermatologue rapidement pour s'assurer d'un diagnostic précis et d'une prise en charge adaptée.

Patients exclus de l'étude

L'efficacité et la sécurité de ce médicament n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une maladie viscérale symptomatique.

Les patients ayant des antécédents de maladie cardiaque cliniquement significative, notamment un QTcF > 470 msec, un facteur augmentant le risque d'allongement de l'intervalle QTc ou le risque d'événements arythmiques ou le risque d'altération de la fonction cardiaque, ou les patients avec un diabète de type 1 préexistant ou de type 2 nécessitant de l'insuline, et les patients avec une HbA1C > 8,0% (63,9 mmol/mol) ont été exclus de l'étude CAPItello-291. Ceci doit être pris en compte si TRUQAP est prescrit dans ces patients.

Autres médicaments

L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 avec TRUQAP peut entraîner une augmentation de l'exposition au capivasertib et, par conséquent, un risque de toxicité plus élevé. Se référer à la rubrique 4.2 à propos des modifications de doses de TRUQAP lors d'une co-administration avec des inhibiteurs de CYP3A4.

Au contraire, la co-administration d'inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4 peut entraîner une diminution de l'exposition au capivasertib. L'administration concomitante d'inducteurs puissants et modérés du CYP3A4 et de TRUQAP doit être évitée.

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le capivasertib est principalement métabolisé par les enzymes CYP3A4 et UGT2B7. *In vivo*, le capivasertib est un inhibiteur faible et dépendant du temps du CYP3A.

Médicaments pouvant augmenter les concentrations plasmatiques de capivasertib

Inhibiteurs puissants du CYP3A4

La co-administration de TRUQAP avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 augmente la concentration de capivasertib, ce qui est susceptible de majorer le risque de toxicité de TRUQAP. La co-administration avec des inhibiteurs puissants CYP3A4 doit être évitée (p.e. bocéprevir, céritinib, clarithromycine, cobicistat, conivaptan, ensitrelvir, idéalisib, indinavir, itraconazole, josamycine, kéroconazole, lonafarnib, mibéfradil, mifépristone, néfazodone, nelfinavir, posaconazole, ribociclib, ritonavir, saquinavir, télaprévir, télithromycine, troléandomycine, tucatinib, voriconazole, pamplemousse ou jus de pamplemousse). Si la co-administration ne peut être évitée, la dose de TRUQAP doit être réduite (voir rubrique 4.2).

La co-administration de plusieurs doses de 200 mg d'itraconazole, un puissant inhibiteur du CYP3A4, a augmenté l'exposition totale au capivasertib (ASCinf) et la concentration maximale (Cmax) de 95 % et 70 %, respectivement, par rapport au capivasertib administré seul.

Inhibiteurs modérés du CYP3A4

La co-administration de TRUQAP avec des inhibiteurs modérés du CYP3A4 augmente la concentration de capivasertib, ce qui peut augmenter le risque de toxicité de TRUQAP. La dose de TRUQAP doit être réduite lorsqu'il est co-administré avec un inhibiteur modéré du CYP3A4 (par exemple, aprépitant, ciprofloxacine, cyclosporine, diltiazem, érythromycine, fluconazole, fluvoxamine, tofisopam, vérapamil) (voir rubrique 4.2).

Médicaments pouvant diminuer les concentrations plasmatiques de capivasertib

Inducteurs puissants du CYP3A4

La co-administration de TRUQAP avec de puissants inducteurs du CYP3A4 (par exemple carbamazépine, phénytoïne, rifampicine, millepertuis) doit être évitée. L'administration concomitante de capivasertib avec de l'enjalutamide, un puissant inducteur du CYP3A4, a diminué l'ASC du capivasertib d'environ 40 % à 50 %.

Inducteurs modérés du CYP3A4

La co-administration de capivasertib avec un inducteur modéré du CYP3A4 est susceptible de diminuer la concentration de capivasertib. Cela pourrait réduire l'efficacité de TRUQAP. La co-administration d'inducteurs modérés du CYP3A4 doit être évitée (p. ex. bosentan, cénobamate, dabrafénib, élagolix, étravirine, lersivirine, lésinurad, lopinavir, lorlatinib, métamizole, mitapivat, modafinil, nafcilline, pexidartinib, phénobarbital, rifabutine, sémagacestat, sotorasib, talviraline, télotristat éthyl, thioridazine).

Médicaments dont les concentrations plasmatiques peuvent être altérées par le capivasertib

Substrats du CYP3A

La concentration des médicaments qui sont principalement éliminés par métabolisme médié par le CYP3A peut augmenter en cas de co-administration avec TRUQAP, ce qui est susceptible d'entraîner une majoration de la toxicité en fonction de leur marge thérapeutique. Le capivasertib a augmenté l'ASC du midazolam de 15 % à 77 % et est donc un inhibiteur faible du CYP3A (voir rubrique 5.2). Une adaptation de la dose peut être requise pour les médicaments qui sont principalement éliminés par métabolisme médié par le CYP3A et qui ont une marge thérapeutique étroite (p. ex. carbamazépine, ciclosporine, fentanyl, pimozide, simvastatine, tacrolimus). Le RCP de ces autres médicaments doit

être consulté pour des recommandations concernant la co-administration avec des inhibiteurs faibles du CYP3A4.

Substrats du CYP2D6 à marge thérapeutique étroite

Les études *in vitro* ont indiqué que le capivasertib a le potentiel d'inhiber les activités des enzymes CYP2D6. Le capivasertib doit être utilisé avec prudence en association avec des substrats sensibles des enzymes CYP2D6 qui présentent une marge thérapeutique étroite car le capivasertib peut augmenter l'exposition systémique de ces substrats.

Substrats du CYP2B6 à marge thérapeutique étroite

Les études *in vitro* ont indiqué que le capivasertib a le potentiel d'induire les activités des enzymes CYP2B6. Le capivasertib doit être utilisé avec prudence en association avec des substrats sensibles des enzymes du CYP2B6 qui présentent une marge thérapeutique étroite (par exemple le bupropion), car le capivasertib peut diminuer l'exposition systémique de ces substrats.

Substrats UGT1A1 à marge thérapeutique étroite

Les études *in vitro* ont indiqué que le capivasertib a le potentiel d'inhiber les activités des enzymes UGT1A1. Le capivasertib doit être utilisé avec prudence en association avec des substrats sensibles des enzymes UGT1A1 qui présentent une marge thérapeutique étroite (par exemple l'irinotécan), car le capivasertib peut augmenter l'exposition systémique de ces substrats.

Interactions avec les transporteurs hépatiques (BCRP, OATP1B1, OATP1B3)

L'exposition aux médicaments qui sont sensibles à l'inhibition de la BCRP, de l'OATP1B1 et/ou de l'OATP1B3, s'ils sont métabolisés par le CYP3A4 peut augmenter en cas de co-administration avec TRUQAP. Cela pourrait majorer la toxicité. En fonction de leur marge thérapeutique, une adaptation de la dose peut être requise pour les médicaments qui sont sensibles à l'inhibition de la BCRP, l'OATP1B1 et/ou de l'OATP1B3, s'ils sont métabolisés par le CYP3A4 (p. ex. simvastatine). Le RCP de ces autres médicaments doit être consulté pour des recommandations concernant la co-administration avec des inhibiteurs du CYP3A4, de la BCRP, de l'OATP1B1 et de l'OATP1B3.

Interactions avec les transporteurs rénaux (MATE1, MATE2K, OCT2)

L'exposition aux médicaments qui sont sensibles à l'inhibition de la MATE1, de la MATE2K et/ou de l'OCT2 peut augmenter en cas de co-administration avec TRUQAP. Cela pourrait majorer la toxicité. En fonction de leur marge thérapeutique, une adaptation de la dose peut être nécessaire pour les médicaments qui sont sensibles à l'inhibition de la MATE1, de la MATE2K et de l'OCT2 (p. ex. dofétilide, procaïnamide). Le RCP de ces autres médicaments doit être consulté pour des recommandations concernant la co-administration avec des inhibiteurs de la MATE1, de la MATE2K et/ou de l'OCT2. Des augmentations transitoires de la créatinine sérique peuvent être observées pendant le traitement par TRUQAP en raison de l'inhibition de l'OCT2, de la MATE1 et de la MATE2K par le capivasertib.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes

Il doit être conseillé aux femmes en âge de procréer d'éviter de débuter une grossesse pendant leur traitement par TRUQAP. Chez les femmes en âge de procréer, un test de grossesse doit être réalisé avant le début du traitement et sa négativité doit être vérifiée. D'autres tests peuvent être envisagés pendant le traitement.

Il doit être conseillé aux patients d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement par TRUQAP et après la fin du traitement, pendant au moins 4 semaines pour les femmes et 16 semaines pour les hommes.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de TRUQAP chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). TRUQAP n'est donc pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

On ne sait pas si le capivasertib ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain. Une exposition au capivasertib a été confirmée chez des petits rats allaités, ce qui pourrait indiquer une excrétion de capivasertib dans le lait. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu (voir rubrique 5.3). L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement par TRUQAP.

Fertilité

Il n'existe pas de données cliniques sur la fertilité. Dans les études effectuées chez l'animal, aucun effet indésirable sur les organes reproducteurs femelles n'a été observé, mais l'effet sur la fertilité femelle chez le rat n'a pas été étudié. Le capivasertib a entraîné une toxicité testiculaire et peut altérer la fertilité chez les mâles en âge de procréer (voir rubrique 5.3).

Voir la rubrique 4.6 du RCP du fulvestrant.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

TRUQAP peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines car une fatigue, des vertiges et des syncopes ont été rapportés pendant le traitement par capivasertib (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Le profil de sécurité de TRUQAP est basé sur les données de 355 patients ayant reçu TRUQAP plus fulvestrant dans l'étude de phase III (CAPItello-291). La durée médiane d'exposition au capivasertib dans l'étude CAPItello-291 était de 5,42 mois, avec 27 % de patients exposés \geq 12 mois.

Les effets indésirables les plus fréquents étaient une diarrhée (72,4 %), une éruption cutanée (40,3 %), des nausées (34,6 %), une fatigue (32,1 %), des vomissements (20,6 %), une stomatite (17,2%), une hyperglycémie (17,2%), des maux de tête (16,9%) et une perte d'appétit (16,6%).

Les effets indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquents étaient une éruption cutanée (12,4 %), une diarrhée (9,3 %), une hyperglycémie (2,3 %), une hypokaliémie (2,3%), une anémie (2,0 %) et une stomatite (2,0 %).

Des effets indésirables graves ont été observés chez 7,0 % des patients recevant TRUQAP en association avec le fulvestrant. Les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés chez des patients recevant TRUQAP en association avec le fulvestrant étaient une éruption cutanée (2,3 %), une diarrhée (1,7 %) et des vomissements (1,1 %).

Des réductions de dose en raison d'effets indésirables ont été rapportées chez 17,7 % des patients. Les effets indésirables ayant conduit à une réduction de la dose de TRUQAP les plus fréquents étaient une diarrhée (7,9 %) et une éruption cutanée (4,5 %).

Le traitement a été arrêté en raison d'effets indésirables chez 9,9 % des patients. Les effets indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement les plus fréquents étaient une éruption cutanée (4,5 %), une diarrhée (2,0 %) et des vomissements (2,0 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau 8 liste les effets indésirables sur la base des données poolées provenant de patients traités par TRUQAP plus fulvestrant à la dose recommandée dans les études cliniques.

Les effets indésirables sont organisés par classe de systèmes d'organes (*System Organ Class, SOC*) MedDRA. Au sein de chaque SOC, les termes préférentiels sont présentés par ordre décroissant de fréquence puis par ordre décroissant de gravité. Les fréquences de survenue des effets indésirables sont définies de la manière suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000, < 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 8 Effets indésirables observés chez les patients traités avec TRUQAP

SOC MedDRA	Terme MedDRA	Tout grade (%)
Infections et infestations	Infection des voies urinaires ¹	Très fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie	Très fréquent
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité ²	Fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hyperglycémie ³	Très fréquent
	Appétit diminué	Très fréquent
	Hypokaliémie ⁴	Fréquent
	Acidocétose diabétique ⁵	Peu fréquent
Affections du système nerveux	Céphalées	Très fréquent
	Dysgueusie	Fréquent
	Sensations vertigineuses	Fréquent
	Syncope	Fréquent
Affections du rein et des voies urinaires	Insuffisance rénale aiguë	Fréquent
Affections gastro-intestinales	Bouche sèche	Fréquent
	Douleur abdominale	Fréquent
	Diarrhée ²	Très fréquent
	Nausées	Très fréquent
	Vomissements	Très fréquent
	Stomatite ⁶	Très fréquent
	Dyspepsie	Fréquent

SOC MedDRA	Terme MedDRA	Tout grade (%)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Eruption cutanée ⁷	Très fréquent
	Prurit	Très fréquent
	Sécheresse cutanée	Fréquent
	Érythème polymorphe	Fréquent
	Éruption d'origine médicamenteuse	Peu fréquent
	Dermatite	Peu fréquent
	Dermite exfoliative généralisée	Peu fréquent
	Éruption cutanée toxique	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue ⁸	Très fréquent
	Inflammation muqueuse	Fréquent
	Fièvre ⁹	Fréquent
Investigations	Créatinine sanguine augmentée	Fréquent
	Perte de poids	Fréquent
	Hémoglobine glycosylée augmentée	Fréquent

¹ « Infection des voies urinaires » inclut infection des voies urinaires et cystite.

² Inclut d'autres termes associés

³ « Hyperglycémie » inclut glucose sanguin augmenté, diabète, hyperglycémie, diabète sucré de type 2.

⁴ « Hypokaliémie » inclut baisse du potassium sanguin et hypokaliémie.

⁵ « Acidocétose diabétique » inclut acidocétose diabétique et acidocétose.

⁶ « Stomatite » inclut ulcère aphétox, ulcération buccale et stomatite.

⁷ « Eruption cutanée » inclut érythème, éruption cutanée, éruption érythémateuse, éruption maculeuse, éruption maculopapuleuse, éruption papuleuse et éruption prurigineuse.

⁸ Fatigue inclut fatigue et asthénie

⁹ « Fièvre » inclut température augmentée et fièvre.

Description d'effets indésirables particuliers

Hyperglycémie

Des hyperglycémies de tout grade sont survenues chez 61 (17,2 %) patients et des hyperglycémies de grade 3 ou 4 sont survenus chez 8 (2,3 %) patients recevant TRUQAP. Le délai médian de survenue de la première hyperglycémie était de 15 jours (intervalle : 1 à 367). Dans l'étude, une réduction de dose a été requise chez 2 (0,60 %) patients et 1 (0,30 %) patient a arrêté le traitement en raison d'une hyperglycémie. Chez les 61 patients ayant présenté une hyperglycémie, 29 (47,5 %) patients ont été traités par un médicament hypoglycémiant (y compris l'insuline chez 16,4 %). Voir rubrique 4.4.

Diarrhée

Des diarrhées sont survenues chez 257 (72,4 %) patients recevant TRUQAP. Des diarrhées de grade 3 et/ou 4 sont survenues chez 33 (9,3 %) patients. Le délai médian de survenue de la première diarrhée était de 8 jours (intervalle de 1 à 519). Une réduction de dose a été requise chez 28 (7,9 %) patients et 7 (2,0 %) patients ont arrêté le traitement par TRUQAP en raison d'une diarrhée. La prise en charge des symptômes de diarrhée a requis un médicament antidiarrhéique chez 59 % (151/257) des 257 patients ayant présenté une diarrhée.

Eruption cutanée

Des éruptions cutanées (y compris érythème, éruption cutanée, éruption érythémateuse, éruption maculaire, éruption maculo-papuleuse, éruption papuleuse et éruption prurigineuse) ont été rapportées chez 143 (40,3 %) patients. Le délai médian de survenue de la première éruption cutanée était de 12 jours (intervalle : 1 à 226). Des éruptions cutanées de grades 3 et/ou 4 sont survenues chez 44 (12,4 %) patients ayant reçu du capivasertib. Un érythème polymorphe est survenu chez 6 (1,7 %) patients et le grade le plus élevé était le grade 3 chez 3 (0,8 %) patients. Une dermatite exfoliative généralisée est survenue chez 2 (0,6 %) patients, ces événements étaient de grade 3 de sévérité. Une réduction de la dose a été nécessaire chez 16 (4,5 %) patients et 16 (4,5 %) patients ont arrêté TRUQAP en raison d'une éruption cutanée.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Il n'existe actuellement aucun traitement spécifique en cas de surdosage par TRUQAP. Une dose de capivasertib supérieure à la dose indiquée peut augmenter le risque d'effets indésirables du capivasertib, notamment la diarrhée. Les médecins doivent suivre des mesures générales d'accompagnement et les patients doivent être traités de manière symptomatique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasiques, autres antinéoplasiques, Code ATC : L01EX27.

Mécanisme d'action

Le capivasertib est un inhibiteur puissant et sélectif de l'activité kinase des 3 isoformes de la sérine/thréonine kinase AKT (AKT1, AKT2 et AKT3). AKT est un nœud pivot dans la cascade de signalisation de la phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) régulant de multiples processus cellulaires, notamment la survie cellulaire, la prolifération, le cycle cellulaire, le métabolisme, la transcription génique et la migration cellulaire. L'activation d'AKT dans les tumeurs résulte de l'activation en amont d'autres voies de signalisation, de mutations d'*AKT1*, de la perte de fonction de la Phosphatase and Tensin Homolog (PTEN) et de mutations au niveau de la sous-unité catalytique de PI3K (*PIK3CA*).

Le capivasertib réduit la croissance des lignées cellulaires dérivées de tumeurs solides et de maladies hématologiques, y compris les lignées cellulaires du cancer du sein avec et sans mutations *PIK3CA* ou *AKT1*, ou des altérations *PTEN*.

Le traitement par capivasertib et fulvestrant a démontré une réponse antitumorale dans une gamme de modèles PDX de cancer du sein humain ER+ représentatifs de différents sous-types de cancer du sein. Cela comprenait des modèles avec et sans mutations ou altérations détectables de *PIK3CA*, *PTEN* ou *AKT1*.

Électrophysiologie cardiaque

D'après une analyse de la relation exposition-réponse sur les données de 180 patients atteints de tumeurs solides avancées et ayant reçu des doses de capivasertib de 80 à 800 mg, l'allongement prédict de l'intervalle QTcF était de 3,87 ms à la C_{max} moyenne à l'état d'équilibre après l'administration de 400 mg deux fois par jour.

Efficacité clinique

CAPItello-291 était une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, qui a inclus 708 patients, évaluant l'efficacité et la tolérance de TRUQAP en association avec le fulvestrant chez des femmes adultes, en pré ou postménopause, et chez des hommes adultes atteints d'un cancer du sein localement avancé (inopérable) ou métastatique, RE-positif et HER2-négatif (défini comme IHC 0 ou 1+, ou IHC 2+/ISH-) parmi lesquels 289 patients avaient des tumeurs avec une ou plusieurs altérations PIK3CA/AKT1/PTEN éligibles à la suite d'une récidive ou d'une progression pendant ou après un traitement à base d'inhibiteur de l'aromatase (IA).

Les patients étaient exclus s'ils avaient reçu plus de 2 lignes d'hormonothérapie pour une maladie localement avancée (inopérable) ou métastatique, plus de 1 ligne de chimiothérapie pour une maladie localement avancée (inopérable) ou métastatique, un traitement antérieur par inhibiteurs d'AKT, de PI3K et de mTOR, par fulvestrant et/ou d'autres SERD, un trouble du métabolisme du glucose cliniquement significatif (définie par un diabète de Type 1 ou de Type 2 nécessitant un traitement par insuline et/ou un taux d'HbA1c >8,0% (63,9 mmol/mol)), un antécédent de maladie cardiaque cliniquement significatif, une maladie viscérale symptomatique ou toute autre fardeau de la maladie rendant le patient inéligible à une hormonothérapie.

Les patients ont été randomisés selon un rapport de 1 : 1 pour recevoir 400 mg de TRUQAP (N = 355) ou un placebo (N = 353) deux fois par jour pendant 4 jours suivis de 3 jours sans traitement chaque semaine d'un cycle de traitement de 28 jours. Le fulvestrant 500 mg a été administré les jours 1 et 15 du cycle 1 puis le jour 1 d'un cycle de 28 jours. Les femmes en péri/préménopause ont été traitées par un agoniste de la LHRH. La randomisation a été stratifiée selon la présence de métastases hépatiques, le traitement antérieur par un inhibiteur de CDK4/6 et la région géographique. Le traitement a été administré jusqu'à la survenue de l'un des événements suivants : progression de la maladie, décès, retrait du consentement ou toxicité inacceptable. Un échantillon tumoral a été recueilli avant la randomisation afin de déterminer rétrospectivement le statut en matière d'altération de PIK3CA/AKT1/PTEN par analyse centralisée.

Les données démographiques et les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient bien équilibrées entre les bras. Sur les 708 patients, l'âge médian était de 58 ans (min-max : 26-90 et 30,7% étaient âgés de plus de 65 ans) ; 99 % étaient des femmes ; 57,5 % des patients étaient blancs, 26,7 % étaient asiatiques, 1,1 % étaient noirs ; l'indice de performance de l'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) était de 0 chez 65,7 % des patients et de 1 chez 34,2 %, et 21,8 % étaient en pré/périménopause. Tous les patients avaient reçu un traitement antérieur par hormonothérapie (100 % un traitement à base d'IA et 44,1 % du tamoxifène). Un traitement antérieur par inhibiteur de CDK4/6 a été rapporté chez 70,1 % des patients. Une chimiothérapie pour une maladie localement avancée (inopérable) ou métastatique a été rapportée chez 18,2 % des patients. Les données démographiques des patients du sous-groupe avec altération de PIK3CA/AKT1/PTEN étaient globalement représentatives de l'ensemble de la population de l'étude.

Les deux critères d'évaluation principaux étaient la survie sans progression (SSP) évaluée par l'investigateur dans l'ensemble de la population et la SSP dans le sous-groupe avec altération de PIK3CA/AKT1/PTEN d'après la v1.1 des critères RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*).

A la date limite de recueil des données (DCO) du 15 août 2022, l'étude a démontré une amélioration statistiquement significative de la SSP chez les patients recevant TRUQAP en association avec le fulvestrant par rapport aux patients recevant le placebo en association avec le fulvestrant, à la fois dans l'ensemble de la population et dans le sous-groupe avec altération de PIK3CA/AKT1/PTEN (voir

tableau 9). Une analyse exploratoire de la SSP chez les 313 (44 %) patients dont les tumeurs ne présentaient pas d'altérations *PIK3CA/AKT1/PTEN* a montré un HR de 0,79 (IC à 95 % : 0,61 ; 1,02), indiquant que la différence dans la population globale était principalement attribuée aux résultats observés dans la population de patients dont les tumeurs présentent une altération *PIK3CA/AKT1/PTEN*. Les résultats de SSP déterminés par l'investigateur ont été confirmés par des résultats comparables obtenus sur la base d'une revue centralisée indépendante en aveugle (*blinded independent central review*, BICR). Le taux de réponse objective (TRO) évalué par l'investigateur chez les patients recevant TRUQAP en association avec le fulvestrant et ceux recevant le placebo en association avec le fulvestrant était respectivement de 22,9 % et 12,2 % dans l'ensemble de la population et de 28,8 % et 9,7 % dans le sous-groupe avec altération.

Une analyse intermédiaire pré-spécifiée de la SG (DCO du 15 avril 2024, 59% des patients étaient décédés) a montré un HR à 0,88 (IC à 95 % : 0,65 ; 1,19) dans le sous-groupe présentant une altération *PIK3CA/AKT1/PTEN*.

Les résultats d'efficacité sont présentés dans le Tableau 9 et la Figure 1.

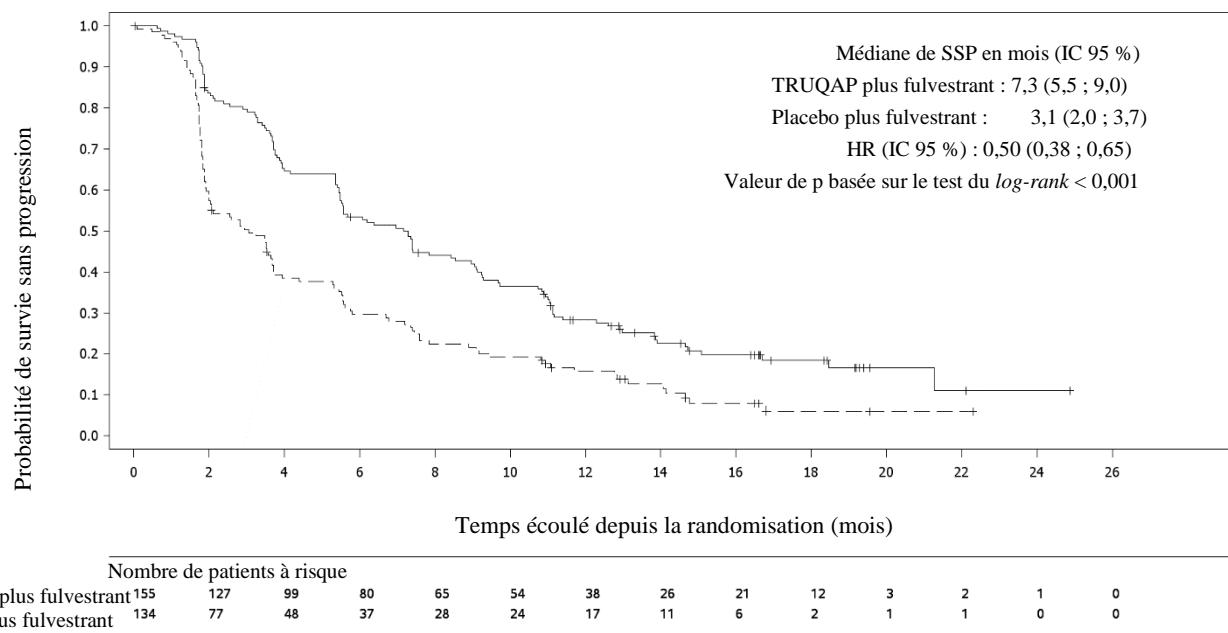
Tableau 9 Survie sans progression évaluée par l'investigateur dans le sous-groupe avec altération de *PIK3CA/AKT1/PTEN*

	Sous-groupe avec altération de <i>PIK3CA/AKT1/PTEN</i> N = 289	
	TRUQAP plus fulvestrant N = 155	Placebo plus fulvestrant N = 134
Nombre d'événements de SSP – n (%)	121 (78,1)	115 (85,8)
Médiane de SSP en mois (IC 95 %)	7,3 (5,5 ; 9,0)	3,1 (2,0 ; 3,7)
Hazard ratio (IC 95 %) ^a	0,50 (0,38 ; 0,65)	
Valeur de p ^b	< 0,001	

^a Modèle à risques proportionnels de Cox stratifié. Un *hazard ratio* < 1 est en faveur de l'association capivasertib + fulvestrant. Pour l'ensemble de la population, test du *log-rank* et modèle de Cox stratifiés selon la présence de métastases hépatiques (oui vs non), l'utilisation antérieure d'inhibiteurs de CDK4/6 (oui vs non) et la région géographique (Région 1 : États-Unis, Canada, Europe occidentale, Australie et Israël vs Région 2 : Amérique latine, Europe de l'Est et Russie vs Région 3 : Asie). Pour la population avec altération, test du *log-rank* et modèle de Cox stratifiés selon la présence de métastases hépatiques (oui vs non) et l'utilisation antérieure d'inhibiteurs de CDK4/6 (oui vs non).

^b Test du *log-rank* stratifié.

Figure 1 – Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression – CAPItello-291 (évaluée par l’investigateur, sous-groupe avec altération de PIK3CA/AKT1/PTEN)



Population pédiatrique

L’Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l’obligation de soumettre les résultats d’études réalisées avec TRUQAP dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le cancer du sein (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l’usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques du capivasertib ont été caractérisées chez des sujets sains et des patients atteints de tumeurs solides. L’exposition systémique (ASC et C_{max}) a augmenté proportionnellement sur l’intervalle de doses de 80 à 800 mg après une administration de dose unique aux patients. Après l’administration de doses multiples de 80 à 600 mg deux fois par jour, l’ASC a augmenté légèrement plus que proportionnellement à la dose. Après une administration intermittente de capivasertib à raison de 400 mg deux fois par jour pendant 4 jours de traitement suivis de 3 jours sans traitement, les concentrations de capivasertib à l’état d’équilibre avec une ASC de 8069 ng/mL (37%) et une C_{max} de 1371 ng/mL (30%), devraient être atteintes les 3^{ème} et 4^{ème} jours d’administration de chaque semaine, à partir de la semaine 2. Pendant les jours sans traitement, les concentrations plasmatiques sont faibles (approximativement 0,5 % à 15 % de la C_{max} à l’état d’équilibre).

Absorption

Le capivasertib est rapidement absorbé, la concentration maximale (C_{max}) étant observée à approximativement 1-2 heures chez les patients. La biodisponibilité absolue moyenne est de 29 %.

Effet de la nourriture

Lorsque le capivasertib a été administré après un repas riche en lipides et en calories (environ 1 000 kcal), le ratio postprandial/à jeun était de 1,32 et 1,23 pour l’ASC et la C_{max} , respectivement, par rapport à une administration après une nuit de jeûne. Lorsque le capivasertib a été administré après un repas pauvre en lipides et en calories (environ 400 kcal), l’exposition était similaire à celle observée après une administration à jeun, avec un ratio postprandial/à jeun de 1,14 et 1,21 pour l’ASC et la C_{max} , respectivement. La co-administration avec de la nourriture n’a pas entraîné de modification cliniquement pertinente de l’exposition.

Distribution

Le volume de distribution moyen était de 2,6 L/kg après administration par voie intraveineuse à des sujets sains. Le capivasertib ne se lie pas fortement aux protéines plasmatiques (pourcentage non lié 22 %) et le ratio plasma/sang est de 0,71.

Biotransformation

Le capivasertib est principalement métabolisé par les enzymes CYP3A4 et UGT2B7. Le métabolite majeur dans le plasma humain était un éther glucuronide qui représentait 83 % des substances dérivées du médicament. Un métabolite oxydatif mineur a été quantifié à 2 % et le capivasertib représentait 15 % des substances dérivées du médicament dans la circulation. Aucun métabolite actif n'a été identifié.

Élimination

La demi-vie effective après administration répétée chez les patients était de 8,3 heures. La clairance plasmatique totale moyenne était de 38 L/h après une seule administration par voie IV à des sujets sains. La clairance plasmatique totale moyenne était de 60 L/h après une seule administration par voie orale et elle a diminué de 8 % après administration répétée de 400 mg deux fois par jour.

Après une dose orale unique de 400 mg, la récupération totale moyenne de la dose radioactive était de 45 % dans les urines et de 50 % dans les fèces. La clairance rénale représentait 21 % de la clairance totale. Le capivasertib est principalement éliminé par métabolisme.

Populations particulières

Effet de l'origine ethnique, de l'âge, du sexe et du poids

Une analyse de pharmacocinétique de population, l'ASC et la C_{max} ont montré que l'origine ethnique (patients blancs et japonais), le sexe ou l'âge n'avaient pas d'impact significatif sur l'exposition au capivasertib. Une corrélation statistiquement significative a été mise en évidence entre la clairance orale apparente du capivasertib et le poids corporel. Comparativement à un patient pesant 66 kg, un patient de 47 kg devrait avoir une ASC 12 % plus élevée. Il n'y a pas lieu de modifier la dose en fonction du poids corporel car l'effet prédict sur l'exposition au capivasertib était faible.

Insuffisance rénale

D'après des analyses de pharmacocinétique de population, l'ASC et la C_{max} étaient 1 % plus élevées chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 60 à 89 mL/min) que chez les patients ayant une fonction rénale normale. L'ASC et la C_{max} étaient 16 % plus élevées chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 59 mL/min) que chez les patients ayant une fonction rénale normale.

Il n'y a pas de données dans l'insuffisance rénale sévère ou l'insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine < 30 mL/min).

Insuffisance hépatique

D'après des analyses de pharmacocinétique de population, l'ASC et la C_{max} étaient 5 % plus élevées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (bilirubine \leq LSN et ASAT $>$ LSN, ou bilirubine $>$ 1 LSN à \leq 1,5 LSN) que chez les patients ayant une fonction hépatique normale (bilirubine \leq LSN et ASAT \leq LSN). L'ASC et la C_{max} étaient respectivement 17 % et 13 % plus élevées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (bilirubine $>$ 1,5 LSN à \leq 3 LSN) que chez les patients ayant une fonction hépatique normale. Il existe des données limitées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée et il n'y a pas de données dans l'insuffisance hépatique sévère.

Interactions médicamenteuses

La co-administration d'une dose unique de 400 mg de capivasertib après l'administration répétée de 20 mg de rabéprazole, un agent réducteur d'acidité, deux fois par jour pendant 3 jours chez des sujets sains, n'a pas entraîné de modifications cliniquement significatives de l'exposition au capivasertib. Des études *in vitro* ont démontré que le capivasertib est principalement métabolisé par les enzymes CYP3A4 et UGT2B7. Les résultats des études cliniques sur les interactions médicamenteuses (Drug-Drug Interaction – DDI) portant sur le potentiel DDI basé sur les interactions du CYP3A4 (itraconazole et enzalutamide) sont inclus dans la rubrique 4.5 ci-dessus. Aucune étude clinique DDI portant sur les DDI potentiels basés sur les interactions UGT2B7 n'a été réalisée.

Le capivasertib a inhibé les CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 et UGT1A1 et a induit les cytochromes CYP1A2, CYP2B6 et CYP3A4 dans des études *in vitro*. Il a également inhibé les transporteurs de médicaments BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT3, OCT2, MATE1 et MATE2K *in vitro*. Les résultats de l'étude DDI portant sur les DDI potentiels basés sur les interactions avec le CYP3A4 (midazolam) sont inclus dans la rubrique 4.5 ci-dessus. Aucune étude DDI portant sur les DDI potentiels basés sur les interactions CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6, UGT1A1, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT3, OCT2, MATE1 et MATE2K n'a été réalisée.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité non clinique/en administration répétée

Les principaux organes ou systèmes cibles de la toxicité étaient la signalisation insulinique (taux accrus de glucose et d'insuline chez le rat et le chien), les organes génitaux mâles (dégénérescence tubulaire chez le rat et le chien) et le système rénal chez le rat (polyurie, diminution de la taille des cellules épithéliales tubulaires, diminution de la taille et du poids des reins). Les anomalies relevées après 1 mois d'administration ont été largement réversibles dans le mois qui a suivi l'arrêt du traitement. Ces anomalies se sont produites à des concentrations plasmatiques inférieures ou similaires à celles retrouvées chez l'être humain (approximativement 0,14 à 2 fois) à la dose recommandée de 400 mg deux fois par jour (sur la base de l'ASC totale).

Une dégénérescence du cristallin a été observée chez les rats mâles dans l'étude de carcinogénicité de 2 ans chez le rat à des expositions inférieures à celles chez l'Homme (0,1 fois) à la dose recommandée de 400 mg deux fois par jour (sur la base de l'ASC totale) et peut être liée à des niveaux élevés de glucose.

Des effets cardiovasculaires (allongement de l'intervalle QTc, augmentation de la contractilité cardiaque et diminution de la pression artérielle) ont été observés chez les chiens à des concentrations plasmatiques environ 1,4 à 2,7 fois supérieures à l'exposition clinique attendue chez l'Homme à la dose recommandée de 400 mg deux fois par jour (sur la base de la C_{max} de la fraction libre).

Mutagénicité et carcinogénicité

Le capivasertib n'a montré aucun potentiel mutagène ou génotoxique *in vitro*. Lors d'une administration par voie orale chez le rat, le capivasertib a induit la formation de micronoyaux au niveau de la moelle osseuse via un mode d'action aneugène.

Dans une étude de carcinogénicité de 2 ans chez le rat, une augmentation de l'incidence et/ou de la gravité de l'hypertrophie/hyperplasie des îlots de Langerhans (mâles et femelles) a été observée ainsi que des résultats néoplasiques dans les testicules chez les mâles. Ces résultats ont été observés à des expositions inférieures à celles chez l'Homme (0,2 à 0,5 fois) à la dose recommandée de 400 mg deux fois par jour (sur la base de l'ASC totale).

Toxicité sur la reproduction

Toxicité embryofœtale/sur le développement

Dans une étude embryofœtale conduite chez le rat, le capivasertib a provoqué une augmentation des pertes post implantatoires, une augmentation des décès embryonnaires précoces avec une réduction du

poids des utérus gravides et des fœtus, ainsi que des variations viscérales fœtales mineures. Ces effets ont été observés à un niveau de dose de 150 mg/kg/jour qui a causé une toxicité maternelle, et pour lequel les concentrations plasmatiques correspondaient à approximativement 0,8 fois l'exposition chez l'être humain à la dose recommandée de 400 mg deux fois par jour (sur la base de l'ASC totale). Lorsque le capivasertib a été administré à des rates gestantes à raison de 150 mg/kg/jour tout au long de la gestation et au début de l'allaitement, une réduction du poids des portées et des petits a été observée.

Une exposition au capivasertib a été confirmée chez des petits rats allaités, ce qui pourrait indiquer une excrétion de capivasertib dans le lait humain.

Fertilité

Le capivasertib a entraîné une toxicité testiculaire et peut altérer la fertilité chez les hommes en âge de procréer. Les effets sur la fertilité des femelles n'ont pas été étudiés chez les animaux. Chez les femelles, des études de toxicité à doses répétées ont rapporté certaines modifications du poids de l'utérus chez le rat, attribuées à des modifications du cycle oestral. L'examen histopathologique réalisé lors d'études chez le rat et le chien n'a révélé aucun effet lié au traitement sur les organes reproducteurs féminins, qui pourrait indiquer un effet indésirable sur la fertilité féminine.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline (E460i)
Hydrogénophosphate de calcium
Croscarmellose sodique (E468)
Stéarate de magnésium (E470b)

Pellage du comprimé

Hypromellose
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 3350
Polydextrose
Copovidone
Triglycérides à chaîne moyenne
Oxyde de fer noir (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette en Aluminium/Aluminium contenant 16 comprimés pelliculés. Conditionnement de 64 comprimés (4 plaquettes).

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1820/001 comprimés de 160 mg
EU/1/24/1820/002 comprimés de 200 mg

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 17 juin 2024

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Suède

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- À la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- Dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**ETUI****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

TRUQAP 160 mg, comprimés pelliculés
cavipasertib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 160 mg de capivasertib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimés pelliculés

64 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

Noter le jour de début de traitement ici :

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1820/001 comprimés de 160 mg

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

truqap 160 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**ETUI****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

TRUQAP 200 mg, comprimés pelliculés
cavipasertib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg de capivasertib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimés pelliculés

64 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

Noter le jour de début de traitement ici :

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/24/1820/002 comprimés de 200 mg

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

truqap 200 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

TRUQAP 160 mg, comprimés
capivasertib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AstraZeneca

3. DATE DE PÉREMPCTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Jour 1

Jour 2

Jour 3

Jour 4

Symboles soleil/lune

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

TRUQAP 200 mg, comprimés
capivasertib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AstraZeneca

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Jour 1

Jour 2

Jour 3

Jour 4

Symboles soleil/lune

B. NOTICE

Notice : Information du patient

TRUQAP 160 mg, comprimés pelliculés TRUQAP 200 mg, comprimés pelliculés capivasertib

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?:

1. Qu'est-ce que TRUQAP et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre TRUQAP
3. Comment prendre TRUQAP
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver TRUQAP
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que TRUQAP et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que TRUQAP

TRUQAP est un médicament utilisé pour traiter le cancer. Il contient la substance active capivasertib. Le capivasertib appartient à un groupe de médicaments appelés inhibiteurs d'AKT.

Dans quels cas TRUQAP est-il utilisé

TRUQAP est utilisé en association avec le fulvestrant (un autre médicament anticancéreux) pour traiter les patients adultes atteints d'un cancer du sein positif pour les récepteurs à œstrogènes (RE), HER2 négatif, qui est avancé ou qui s'est propagé à d'autres parties du corps avec un ou plusieurs gènes « PIK3CA », « AKT1 », ou « PTEN » anormaux et dont le cancer ne répond pas à d'autres médicaments qui bloquent l'action des hormones (traitement hormonal). Les femmes non ménopausées devront aussi être traitées avec un médicament appelé agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LHRH). Pour les hommes, votre médecin décidera si vous devez être traité avec un agoniste de la LHRH.

Votre médecin testera votre cancer pour voir s'il présente au moins un gène « PIK3CA », « AKT1 » ou « PTEN » anormal pour s'assurer que TRUQAP vous convient.

Comment TRUQAP agit-il

TRUQAP agit en bloquant les effets de protéines appelées kinases AKT. Ces protéines aident les cellules cancéreuses à se développer et à se multiplier. En bloquant leur action, TRUQAP peut réduire la croissance des cellules cancéreuses.

Si vous avez des questions sur le mode d'action de TRUQAP ou sur la raison pour laquelle il vous a été prescrit, interrogez votre médecin.

Avec quel autre médicament TRUQAP est-il administré ?

Lorsque vous prenez ce médicament, vous recevrez également un autre médicament appelé fulvestrant.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre TRUQAP

Ne prenez jamais TRUQAP si :

Vous êtes allergique au capivasertib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Avant de prendre TRUQAP, informez votre professionnel de santé si :

- Vous présentez ou avez déjà présenté un diabète ou un taux élevé de sucre dans le sang (hyperglycémie) ou des signes de taux élevé de sucre dans le sang, tels que soif intense, bouche sèche, besoin d'uriner plus fréquent qu'en temps normal, quantité d'urines plus importante qu'en temps normal, augmentation de l'appétit associée à une perte de poids.
- Vous avez actuellement une ou des infections
- Vous avez des diarrhées ou des selles molles.
- Vous avez une éruption cutanée ou d'autres problèmes de peau.
- Vous avez des problèmes de rein ou des taux élevés de créatinine ou d'acide urique dans le sang (vus dans une prise de sang).
- Vous avez des problèmes de foie.

Demandez à votre médecin de vous fournir la notice du fulvestrant car elle contient des informations importantes sur ce médicament.

Pendant votre traitement par TRUQAP, parlez immédiatement à votre médecin si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants. Votre médecin devra peut-être traiter ces symptômes, interrompre temporairement votre traitement, réduire votre dose ou arrêter définitivement votre traitement par TRUQAP :

Taux élevé de sucre dans le sang (hyperglycémie) –

- Votre médecin contrôlera votre taux de sucre dans le sang avant le traitement par TRUQAP mais aussi régulièrement pendant le traitement par TRUQAP et plus fréquemment durant les huit premières semaines de traitement. Votre taux de sucre dans le sang devra être contrôlé aux jours 3 et 4 de la semaine de prise, avant que vous ne preniez TRUQAP. En fonction des résultats, votre médecin prendra toutes les mesures nécessaires, comme la prescription d'un médicament pour abaisser le taux de sucre dans le sang et demander les conseils d'un diabétologue. Votre taux de sucre dans le sang et vos médicaments devront être contrôlés plus souvent si vous êtes diabétique.
- Votre médecin vous dira exactement quand et où effectuer les analyses de sang. Le traitement par TRUQAP ne peut être débuté que si les tests montrent que votre taux de sucre dans le sang est correct. En effet, TRUQAP peut augmenter le taux de sucre dans votre sang (hyperglycémie) qui peut être grave et provoquer des complications d'issue fatale.
- Les signes d'un taux élevé de sucre dans le sang incluent une soif intense, une bouche sèche, un besoin d'uriner plus fréquent qu'en temps normal, une quantité d'urines plus importante qu'en temps normal, une augmentation de l'appétit associée à une perte de poids. Des symptômes supplémentaires tels que des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, des difficultés à respirer, une haleine fruitée, une confusion, une fatigue inhabituelle, ou une somnolence peuvent être les signes d'une complication aiguë d'une augmentation du taux de sucre dans le sang.

Signes de diarrhée –

- Votre médecin ou votre pharmacien vous conseillera de boire davantage ou de prendre des médicaments pour traiter la diarrhée.
- Les signes d'une diarrhée incluent des selles molles ou liquides.

Éruption cutanée et autres réactions d'origine médicamenteuse au niveau de la peau –

- Les signes d'une éruption cutanée et autres réactions d'origine médicamenteuse au niveau de la peau incluent une éruption cutanée, une rougeur de la peau, des cloques sur les lèvres, les yeux ou la bouche, une desquamation de la peau, une peau sèche, une inflammation cutanée avec éruption cutanée, une perte et/ou desquamation de la surface de la peau

Enfants et adolescents

TRUQAP n'est pas recommandé pour les enfants ou les adolescents de moins de 18 ans. La sécurité de TRUQAP et son efficacité n'ont pas été étudiées dans ce groupe d'âge.

Autres médicaments et TRUQAP

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris ceux obtenus sans ordonnance. Certains médicaments utilisés pour traiter des infections peuvent augmenter le risque d'effets indésirables de TRUQAP et votre médecin peut avoir besoin de réduire la dose de TRUQAP. Par exemple :

- Certains antibiotiques (p. ex. clarithromycine, téthromycine).
- Certains antifongiques (p. ex. kéroconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole).
- Certains antiviraux (p. ex. bocéprévir, nelfinavir, ritonavir, télaprévir).

Certains médicaments peuvent réduire l'efficacité de TRUQAP, par exemple la carbamazépine, la phénytoïne, le millepertuis (médicament à base de plante) et la rifampicine.

TRUQAP peut également augmenter le risque d'effets indésirables ou altérer l'efficacité de certains autres médicaments tels que le bupropion, la carbamazépine, la cyclosporine, le fentanyl, l'irinotécan et la simvastatine. Le médecin devra peut-être ajuster la dose de ces médicaments.

Les médicaments répertoriés ici ne sont peut-être pas les seuls susceptibles d'interagir avec TRUQAP. Demandez à votre médecin ou à votre pharmacien si vous n'êtes pas sûr que votre médicament soit l'un des médicaments mentionnés ci-dessus.

Grossesse et fertilité

Ne prenez pas TRUQAP si vous êtes enceinte ou planifiez de tomber enceinte. TRUQAP peut nuire à votre enfant à naître.

Si vous êtes une femme en âge de procréer, votre médecin vous demandera de fournir un test de grossesse négatif avant le début du traitement et il vous conseillera de réaliser un test de grossesse pendant votre traitement.

Contraception pour les hommes et les femmes

Si vous êtes une femme, vous devez éviter de débuter une grossesse pendant la prise de TRUQAP. Discutez de votre contraception avec votre médecin s'il existe un risque de grossesse. Si vous êtes en âge de procréer, vous devez utiliser une contraception efficace pendant le traitement par TRUQAP et pendant 4 semaines après la dernière dose. Si vous tombez enceinte pendant le traitement, informez immédiatement votre médecin. Votre médecin peut vous conseiller sur les méthodes de contraception adaptées.

Si vous êtes un homme, vous devez utiliser un préservatif lors de vos rapports sexuels avec une partenaire enceinte ou en âge de procréer pendant la durée du traitement par TRUQAP et pendant 16 semaines après la dernière dose. Votre partenaire doit également utiliser une méthode de contraception appropriée. Vous devez informer votre médecin si votre partenaire tombe enceinte.

Allaitement

Avant de prendre TRUQAP, informez votre médecin si vous allaitez. Pour la sécurité de votre bébé, vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par TRUQAP.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

TRUQAP est susceptible d'affecter votre capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Si vous vous sentez fatigué(e) pendant la prise de TRUQAP, faites particulièrement attention lorsque vous conduisez un véhicule ou que vous utilisez un outil ou une machine.

TRUQAP contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre TRUQAP

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou de votre pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien en cas de doute.

- La dose de départ habituelle est de 400 mg (deux comprimés de 200 mg) à prendre deux fois par jour (4 comprimés au total chaque jour) pendant 4 jours suivis de 3 jours sans prise de médicament. Voir Tableau 1.
- Avalez les comprimés en entier avec de l'eau et prenez-les à 12 heures d'intervalle (2 le matin et 2 le soir) à peu près à la même heure les jours d'administration
- Ne pas les mâcher, les écraser ou les diviser avant de les avaler. N'avalez aucun comprimé cassé, fissuré ou autrement endommagé, car vous pourriez ne pas prendre la totalité de la dose.
- Vous pouvez prendre les comprimés avec ou sans nourriture.

Tableau 1 Calendrier d'administration de TRUQAP

Jour	1	2	3	4	5*	6*	7*
Matin	2 x 200 mg						
Soir	2 x 200 mg						

* Pas d'administration les jours 5, 6 et 7

Notez la date à laquelle vous prenez votre première dose sur la boîte.

Pendant votre traitement par TRUQAP, vous recevrez également un autre médicament appelé fulvestrant. Votre médecin déterminera la dose et le calendrier d'administration du fulvestrant.

Si vous vomissez, ne prenez pas de dose supplémentaire. Prenez la dose suivante de TRUQAP au moment habituel.

Évitez de consommer du pamplemousse ou du jus de pamplemousse pendant votre traitement par TRUQAP car cela pourrait augmenter les effets indésirables de TRUQAP.

En fonction de votre réponse au traitement par TRUQAP, votre médecin pourra adapter votre dose de TRUQAP. Il est très important que vous suiviez les instructions de votre médecin. Si vous présentez certains effets indésirables, votre médecin pourra diminuer votre dose, interrompre temporairement votre traitement ou l'arrêter définitivement.

Le nombre de comprimés à prendre dépend de la dose prescrite, comme indiqué ci-dessous :

- Dose de 400 mg : deux comprimés de 200 mg deux fois par jour
- Dose de 320 mg : deux comprimés de 160 mg deux fois par jour
- Dose de 200 mg : un comprimé de 200 mg deux fois par jour

Combien de temps prendre TRUQAP

Prenez TRUQAP aussi longtemps que votre médecin vous dira de le faire.

C'est un traitement au long cours, durant possiblement des mois voire des années. Votre médecin surveillera régulièrement votre état de santé afin de vérifier que le traitement fonctionne comme attendu. Si vous avez des questions sur la durée du traitement par TRUQAP, adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien.

Si vous avez pris plus de TRUQAP que vous n'auriez dû

Si vous avez pris trop de comprimés ou si quelqu'un d'autre prend votre médicament, contactez immédiatement un médecin ou un hôpital pour avis. Montrez la boîte de TRUQAP et cette notice. Un traitement médical peut être nécessaire.

Si vous oubliez de prendre TRUQAP

Si vous oubliez une dose, vous pouvez encore la prendre dans les 4 heures qui suivent le moment de prise habituel.

Si plus de 4 heures se sont écoulées depuis le moment de prise habituel, ne prenez pas cette dose. Prenez la dose suivante au moment habituel. Consultez le tableau 1 pour connaître le calendrier d'administration. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

Si vous arrêtez de prendre TRUQAP

N'arrêtez pas de prendre TRUQAP sauf si votre médecin vous dit de le faire. Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Parlez immédiatement à votre médecin si vous ressentez les effets indésirables suivants pendant le traitement par TRUQAP. Votre médecin devra peut-être traiter ces symptômes, interrompre temporairement votre traitement, réduire votre dose ou arrêter définitivement votre traitement par TRUQAP.

Taux de sucre dans le sang élevé (hyperglycémie)

- Soif excessive et bouche sèche
- Besoin d'uriner plus souvent que d'habitude
- Produire de plus grandes quantités d'urine que d'habitude
- Augmentation de l'appétit avec perte de poids

Votre médecin ou pharmacien surveillera votre glycémie avant et pendant le traitement par TRUQAP. Ils surveilleront votre glycémie plus fréquemment si vous souffrez de diabète.

Diarrhée

- Selles molles ou liquides

Votre médecin ou votre pharmacien vous conseillera de boire plus de liquides ou de prendre des médicaments pour traiter la diarrhée.

Éruptions cutanées et autres réactions d'origine médicamenteuse au niveau de la peau

- Eruption cutanée
- Rougeur de la peau
- Cloques sur les lèvres, les yeux ou la bouche
- Desquamation de la peau
- Peau sèche
- Inflammation cutanée avec éruption cutanée

- Perte et/ou desquamation de la surface de la peau

Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants :

Très fréquents (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10)

- Infection des parties du corps qui collectent et éliminent les urines (Infection des voies urinaires)
- Taux faible d'hémoglobine dans le sang
- Perte d'appétit
- Se sentir mal (nausées)
- Vomissements
- Aphètes ou ulcérations buccales avec inflammation des gencives (stomatite)
- Démangeaisons (prurit)
- Fatigue
- Maux de tête

Fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- Goût étrange dans la bouche (dysgueusie)
- Maux d'estomac, indigestion (dyspepsie)
- Éruptions cutanées
- Douleur, rougeur et gonflement au niveau des muqueuses de différentes parties du corps, p. ex. la muqueuse génitale (inflammation des muqueuses)
- Taux élevé de créatinine vu dans les prises de sang, ce qui peut être un signe de problèmes au niveau des reins
- Taux élevé d'hémoglobine glyquée (marqueur du taux de sucre dans le sang au cours des 8 à 12 semaines passées)
- Taux sanguin de potassium diminué
- Vertiges
- Syncope (évanouissements)
- Douleurs d'estomac
- Fièvre
- Problèmes de rein incluant une perte rapide de la fonction rénale (insuffisance rénale aiguë)
- Perte de poids

Peu fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

- Hypersensibilité
- Éruptions cutanées toxiques (éruption allergique)
- Acidocétose diabétique (une complication grave d'un taux élevé de sucre dans le sang)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver TRUQAP

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et la plaquette après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez un dommage quelconque sur l'emballage ou si le comprimé est cassé, fissuré ou non intact.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient TRUQAP

La substance active de TRUQAP est le capivasertib.

- Chaque comprimé pelliculé de TRUQAP 160 mg contient 160 mg de capivasertib.
- Chaque comprimé pelliculé de TRUQAP 200 mg contient 200 mg de capivasertib.

Les autres excipients sont :

- Noyau du comprimé : Cellulose microcristalline (E460i), hydrogénophosphate de calcium, croscarmellose sodique (E468) et stéarate de magnésium (E470b) (voir rubrique 2 « TRUQAP contient du sodium »).
- Pelliculage : Hypromellose, dioxyde de titane (E171), macrogol 3350, polydextrose, copovidone, triglycérides à chaîne moyenne, oxyde de fer noir (E172), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172).

Comment se présente TRUQAP et contenu de l'emballage extérieur

TRUQAP 160 mg, comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés ronds, biconvexes, beiges, portant l'inscription « CAV » au-dessus de « 160 » sur une face et lisses sur l'autre face. Diamètre approximatif : 10 mm.

TRUQAP 200 mg, comprimés pelliculés

Comprimés pelliculés oblongs, biconvexes, beiges, portant l'inscription « CAV 200 » sur une face et lisses sur l'autre face. Taille approximative : 14,5 mm (longueur), 7,25 mm (largeur).

TRUQAP se présente sous la forme de plaquette en aluminium (avec des symboles de soleil pour le matin/lune pour le soir) contenant 16 comprimés pelliculés. Conditionnement de 64 comprimés (4 plaquettes).

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

Fabricant

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Suède

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.

Tel: +32 2 370 48 11

България

АстраЗенека България ЕООД

Тел.: +359 24455000

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 Λτδ

Τηλ: +357 22490305

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva

Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.

Tél/Tel: +32 2 370 48 11

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

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>