

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Itovebi 3 mg comprimidos recubiertos con película
Itovebi 9 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Itovebi 3 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 3 mg de inavolisib.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene 22 mg de lactosa.

Itovebi 9 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 9 mg de inavolisib.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene 66 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Itovebi 3 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido recubierto con película redondo, de forma convexa, de color rojo, con la inscripción «INA 3» en una cara. Diámetro aproximado: 6 mm.

Itovebi 9 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido recubierto con película ovalado, de color rosa, con la inscripción «INA 9» en una cara. Tamaño aproximado: 13 mm (largo), 6 mm (ancho).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Itovebi, en combinación con palbociclib y fulvestrant, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico, con mutación en *PIK3CA*, receptor de estrógeno positivo (ER), HER2 negativo, tras recurrencia durante o en los 12 meses siguientes tras completar tratamiento endocrino adyuvante (ver sección 5.1).

Los pacientes tratados previamente con un inhibidor CDK4/6 en el entorno (neo)adyuvante deberán haber tenido un intervalo de al menos 12 meses entre la finalización del tratamiento con el inhibidor CDK4/6 y la detección de la recurrencia.

En mujeres premenopáusicas y perimenopáusicas y en hombres, el tratamiento endocrino se debe combinar con un agonista de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Itovebi debe ser iniciado por un médico con experiencia en el uso de tratamientos antineoplásicos.

Los pacientes con cáncer de mama ER positivo, HER2 negativo localmente avanzado o metastásico deben ser seleccionados para el tratamiento con Itovebi con base a la presencia de una o más mutaciones en *PIK3CA* en una muestra tumoral o de plasma utilizando un producto sanitario de diagnóstico *in vitro* (DIV) con marcado CE con la correspondiente finalidad prevista (ver sección 5.1). Si no se dispone de un DIV con marcado CE, se deberá utilizar una prueba validada alternativa. Si no se detecta una mutación en un tipo de muestra, es posible que se detecte una mutación en otro tipo de muestra, si está disponible.

Posología

La dosis recomendada de Itovebi es de 9 mg administrados por vía oral una vez al día, con o sin alimentos.

Itovebi se debe administrar en combinación con palbociclib y fulvestrant. La dosis recomendada de palbociclib es de 125 mg por vía oral una vez al día durante 21 días consecutivos, seguidos de 7 días sin tratamiento para completar un ciclo de 28 días. La dosis recomendada de fulvestrant es de 500 mg administrado por vía intramuscular los días 1, 15, 29 y, posteriormente, una vez al mes. Consulte la ficha técnica de palbociclib y de fulvestrant para más información.

El tratamiento con Itovebi de mujeres premenopáusicas y perimenopáusicas y hombres también debe incluir un agonista de la LHRH de acuerdo a la práctica clínica local.

Duración del tratamiento

Se recomienda tratar a los pacientes con Itovebi hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Dosis omitidas o retrasos de dosis

Se debe instar a los pacientes a tomar la dosis aproximadamente a la misma hora todos los días. Si se omite una dosis de Itovebi, se puede tomar la dosis en las 9 horas siguientes a la hora habitual. Si hubieran pasado ya más de 9 horas, se debe saltar la dosis de ese día. Al día siguiente, se debe tomar Itovebi a la hora habitual. Si el paciente vomita después de tomar la dosis de Itovebi, no debe tomar otra dosis ese día y debe reanudar el esquema habitual al día siguiente a la hora habitual.

Ajustes de la dosis

El manejo de las reacciones adversas puede requerir una reducción de la dosis, una interrupción temporal de la administración o la suspensión definitiva del tratamiento con Itovebi. Las pautas recomendadas para reducir la dosis en caso de reacciones adversas se recogen en la Tabla 1.

Tabla 1: Pautas para reducir la dosis en caso de reacciones adversas

Nivel de dosis	Dosis y pauta
Dosis inicial	9 mg al día
Primera reducción de dosis	6 mg al día
Segunda reducción de dosis	3 mg al día ^a
^a El tratamiento con Itovebi se debe suspender de manera permanente si los pacientes no toleran la dosis de 3 mg al día.	

La dosis de Itovebi se puede volver a aumentar posteriormente hasta una dosis diaria máxima de 9 mg en función de la valoración clínica del paciente por parte del médico responsable del tratamiento. Las pautas para modificar la dosis en caso de reacciones adversas específicas se recogen en las Tablas 2-4.

Hiperglucemia

Tabla 2: Modificación de dosis y manejo de la hiperglucemia

Valores de glucemia en ayunas ^a	Recomendación
> LSN hasta 160 mg/dl (> LSN hasta 8,9 mmol/l)	<ul style="list-style-type: none"> No es necesario ajustar la dosis de Itovebi. Considerar la posibilidad de instaurar modificaciones dietéticas (p. ej., dieta baja en carbohidratos) y garantizar una hidratación adecuada. Considerar la posibilidad de iniciar o intensificar el tratamiento antihiperglucemiante oral^b en pacientes con factores de riesgo de hiperglucemia^c.
De > 160 hasta 250 mg/dl (> 8,9 – 13,9 mmol/l)	<ul style="list-style-type: none"> Interrumpir la administración de Itovebi hasta que la glucemia en ayunas disminuya a ≤ 160 mg/dl ($\leq 8,9$ mmol/l). Iniciar o intensificar el tratamiento antihiperglucemiante^b. Reanudar Itovebi con el mismo nivel de dosis. Si los valores de la glucemia en ayunas continúan siendo > 200 – 250 mg/dl (> 11,1 – 13,9 mmol/l) durante 7 días con un tratamiento antihiperglucemiante adecuado, se recomienda consultar con un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de la hiperglucemia.
De > 250 hasta 500 mg/dl (> 13,9 – 27,8 mmol/l)	<ul style="list-style-type: none"> Interrumpir Itovebi. Iniciar o intensificar el tratamiento antihiperglucemiante^b. Administrar hidratación adecuada en caso necesario. Si la glucemia en ayunas desciende a ≤ 160 mg/dl ($\leq 8,9$ mmol/l) en un plazo de 7 días, reanudar la administración de Itovebi con el mismo nivel de dosis. Si la glucemia en ayunas desciende a ≤ 160 mg/dl ($\leq 8,9$ mmol/l) en un plazo de ≥ 8 días, reanudar la administración de Itovebi con una reducción de dosis en un nivel (ver Tabla 1). Si se repiten valores de glucemia en ayunas de > 250 a 500 mg/dl (> 13,9 – 27,8 mmol/l) en un plazo de 30 días, interrumpir la administración de Itovebi hasta que la glucemia en ayunas descienda a ≤ 160 mg/dl ($\leq 8,9$ mmol/l). Reanudar la administración de Itovebi con una reducción de dosis en un nivel (ver Tabla 1).

Valores de glucemia en ayunas ^a	Recomendación
> 500 mg/dl (> 27,8 mmol/l)	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir Itovebi. • Iniciar o intensificar el tratamiento antihiper glucemiante^b. • Comprobar si existe una depleción de volumen y cetosis, y administrar hidratación adecuada. • Si la glucemia en ayunas desciende a ≤ 160 mg/dl ($\leq 8,9$ mmol/l), reanudar la administración de Itovebi con una reducción de dosis en un nivel (ver Tabla 1). • Si se repiten valores de glucemia en ayunas > 500 mg/dl (> 27,8 mmol/l) en un plazo de 30 días, suspender definitivamente la administración de Itovebi.
<p>LSN: Límite superior de la normalidad.</p> <p>^a Se debe comprobar la glucemia en ayunas (glucosa plasmática en ayunas [GPA] o glucosa en sangre en ayunas [GSA]) antes de iniciar el tratamiento. Los valores de glucemia en ayunas indicados en esta tabla reflejan la clasificación de la hiperglucemia según los «Criterios comunes de terminología para eventos adversos» (CTCAE), versión 4.03.</p> <p>^b Iniciar los tratamientos antihiper glucemiantes pertinentes como metformina, inhibidores del cotransportador 2 de sodio y glucosa [SGLT2] o sensibilizadores a la insulina (como tiazolidinedionas), inhibidores de la dipeptidil-peptidasa-4 (DPP-4) o insulina, y consultar la ficha técnica correspondiente para las recomendaciones posológicas y de ajuste de la dosis, incluidas las directrices locales para el tratamiento de la hiperglucemia. En el estudio INAVO120 se recomendó la metformina como fármaco inicial de elección. Ver las secciones 4.4 y 4.8.</p> <p>^c Ver sección 4.4 para los factores de riesgo de hiperglucemia.</p>	

Estomatitis

Tabla 3: Modificación de dosis y manejo de la estomatitis

Grado ^a	Recomendación
Grado 1	<ul style="list-style-type: none"> • No es necesario ajustar la dosis de Itovebi. • Iniciar o intensificar el tratamiento médico adecuado (p. ej., enjuague bucal con corticoesteroides) según esté clínicamente indicado.
Grado 2	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir la administración de Itovebi hasta la recuperación a Grado ≤ 1. • Iniciar o intensificar el tratamiento médico adecuado. Reanudar Itovebi al mismo nivel de dosis. • En caso de estomatitis recurrente de Grado 2, suspender Itovebi hasta la recuperación a Grado ≤ 1, y posteriormente reanudar Itovebi con una reducción de dosis en un nivel (ver Tabla 1).
Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir la administración de Itovebi hasta la recuperación a Grado ≤ 1. • Iniciar o intensificar el tratamiento médico adecuado. Reanudar Itovebi con una reducción de dosis en un nivel (ver Tabla 1).
Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender permanentemente Itovebi.
^a Según los CTCAE, versión 5.0.	

Tabla 4: Modificación de dosis y manejo de otras reacciones adversas

Grado^a	Recomendación
Para todos los grados: iniciar el tratamiento de apoyo y vigilar según esté clínicamente indicado.	
Grado 1	<ul style="list-style-type: none">• No es necesario ajustar la dosis de Itovebi.
Grado 2	<ul style="list-style-type: none">• Considerar una posible interrupción de la administración de Itovebi, si está clínicamente indicado, hasta la recuperación a Grado ≤ 1.• Reanudar Itovebi al mismo nivel de dosis.
Grado 3, primer evento	<ul style="list-style-type: none">• Interrumpir la administración de Itovebi hasta la recuperación a Grado ≤ 1.• Reanudar la administración de Itovebi con la misma dosis o con una reducción de dosis en un nivel, según la evaluación clínica (ver Tabla 1).
Grado 3, recurrente O Grado 4, no potencialmente mortal	<ul style="list-style-type: none">• Interrumpir la administración de Itovebi hasta la recuperación a Grado ≤ 1.• Reanudar Itovebi con una reducción de dosis en un nivel (ver Tabla 1).
Grado 4, potencialmente mortal	<ul style="list-style-type: none">• Suspender permanentemente Itovebi.
^a Según los CTCAE, versión 5.0.	

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Itovebi en niños y adolescentes de 0 a 17 años. No se dispone de datos.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis de Itovebi en pacientes ≥ 65 años en base al análisis farmacocinético poblacional. Los datos en pacientes ≥ 65 años son limitados (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

La dosis inicial recomendada de Itovebi para pacientes con insuficiencia renal moderada (TFGe de 30 a < 60 ml/min con base en la ecuación de CKD-EPI) es de 6 mg por vía oral una vez al día. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (TFGe de 60 a < 90 ml/min). No se ha establecido la seguridad y eficacia de Itovebi en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total de $> \text{LSN}$ a $\leq 1,5 \times \text{LSN}$ o $\text{AST} > \text{LSN}$ y bilirrubina total $\leq \text{LSN}$). No se ha establecido la seguridad y eficacia de Itovebi en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (ver sección 5.2).

Forma de administración

Itovebi se administra por vía oral. Los comprimidos se pueden tomar con o sin alimentos. Los comprimidos se deben tragar enteros y no se deben masticar, triturar, disolver ni partir.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hiper glucemia

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Itovebi en pacientes con diabetes mellitus Tipo 1 o diabetes mellitus Tipo 2 que precisan de un tratamiento antihiper glucemiante continuo, ya que estos pacientes fueron excluidos del estudio INAVO120. Sólo se incluyó 1 paciente con diabetes Tipo 2 en el grupo de Itovebi del estudio INAVO120, lo que debe tenerse en cuenta cuando se prescriba Itovebi a pacientes con diabetes mellitus. Los pacientes con antecedentes de diabetes mellitus pueden requerir un tratamiento antihiper glucemiante intensificado y controles de glucosa en ayunas más frecuentes durante el tratamiento con Itovebi. El tratamiento con Itovebi no se debe iniciar hasta que los niveles de glucosa en ayunas sean óptimos. Se debe considerar consultar con un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de la hiper glucemia antes de iniciar el tratamiento con Itovebi.

Se han notificado con frecuencia casos de hiper glucemia en pacientes tratados con Itovebi. Se han producido casos graves de hiper glucemia, incluida cetoacidosis con desenlace mortal.

En el estudio INAVO120, la hiper glucemia se controló con tratamiento antihiper glucemiante y ajustes de la dosis de Itovebi según esté indicado clínicamente (ver sección 4.8). La insulina de acción rápida se puede usar como tratamiento de rescate para la hiper glucemia. La experiencia en pacientes que reciben insulina durante el tratamiento con Itovebi es limitada. Se debe considerar la posibilidad de hipoglucemia con el uso de medicamentos antihiper glucemiantes (p. ej., insulina, sulfonilureas) cuando se utilicen para tratar la hiper glucemia antes de interrumpir o suspender la administración de Itovebi

Antes de iniciar el tratamiento con Itovebi, se debe advertir a los pacientes de los signos y síntomas de hiper glucemia (p. ej., sed excesiva, necesidad de orinar con más frecuencia, visión borrosa, confusión mental, dificultad para respirar o aumento del apetito con disminución de peso), y de la necesidad de ponerse inmediatamente en contacto con un profesional sanitario si aparecen estos síntomas. Se debe mantener una hidratación óptima antes y durante el tratamiento.

Se debe controlar la glucemia en ayunas (GPA o GSA) y la HbA_{1c} del paciente antes del tratamiento con Itovebi y a intervalos periódicos durante este (ver Tabla 5). Se debe considerar el inicio de una monitorización domiciliar de la glucemia en ayunas de los pacientes con factores de riesgo de hiper glucemia o que presentan hiper glucemia. En pacientes con factores de riesgo de hiper glucemia, se puede considerar administrar premedicación con metformina. Todos los pacientes deben recibir instrucciones sobre los cambios recomendados en el estilo de vida (p. ej., modificaciones de la alimentación, actividad física).

Tabla 5: Calendario de control de la glucemia en ayunas y de los niveles de HbA_{1c}

	Calendario recomendado para el control de la glucemia en ayunas y de los niveles de HbA_{1c} para todos los pacientes en tratamiento con Itovebi
En la selección, antes de iniciar el tratamiento con Itovebi	Medir los niveles de glucosa en ayunas (GPA o GSA) y los niveles de HbA _{1c} y optimizar el nivel de glucemia del paciente (ver Tabla 2).
Después de iniciar el tratamiento con Itovebi	<p>Se debe monitorizar o autocontrolar la glucosa en ayunas una vez cada 3 días durante la primera semana (días 1 a 7), luego una vez cada semana durante las 3 semanas siguientes (días 8 a 28), seguido de una vez cada 2 semanas durante las 8 semanas siguientes, y posteriormente una vez cada 4 semanas a partir de entonces y cuando esté clínicamente indicado*.</p> <p>Se debe considerar una monitorización o autocontrol de los niveles de glucosa en ayunas con más frecuencia según esté clínicamente indicado* en pacientes con factores de riesgo de hiperglucemia, incluyendo, pero sin limitarse a, (pre)diabetes, HbA_{1c} ≥ 5,7 %, IMC ≥ 30 kg/m², edad ≥ 45 años, antecedentes de diabetes gestacional e historia familiar de diabetes mellitus.</p> <p>Se requieren pruebas de glucosa en ayunas más frecuentes en pacientes con uso concomitante de corticosteroides, infecciones intercurrentes u otras afecciones que pueden requerir un mayor control de la glucemia para evitar un empeoramiento de la alteración del metabolismo de la glucosa y posibles complicaciones, incluida la cetoacidosis diabética. En estos pacientes se recomienda la monitorización de los niveles de HbA_{1c} y cetonas (preferiblemente en sangre), además de la glucosa en ayunas.</p> <p>Iniciar o ajustar el tratamiento antihiper glucemiante según sea necesario (ver sección 4.2).</p> <p>Se debe realizar un control de la HbA_{1c} cada 3 meses.</p>
Si el paciente desarrolla hiperglucemia después de iniciar el tratamiento con Itovebi	<p>Controlar más rigurosamente la glucemia en ayunas según esté clínicamente indicado*.</p> <p>Dependiendo de la gravedad de la hiperglucemia, se puede interrumpir, reducir o suspender la administración de Itovebi como se describe en la Tabla 2 (ver sección 4.2).</p> <p>Durante el tratamiento antihiper glucemiante, es preciso seguir controlando los valores de glucemia en ayunas al menos una vez por semana durante 8 semanas y, posteriormente, una vez cada 2 semanas y cuando esté clínicamente indicado*.</p>
* El control de la glucemia se llevará a cabo a criterio del médico según esté clínicamente indicado.	

Estomatitis

Se ha notificado estomatitis en pacientes tratados con Itovebi (ver sección 4.8). En función de la gravedad de la estomatitis, se puede interrumpir, reducir o suspender permanentemente la administración de Itovebi (ver Tabla 3).

En el estudio INAVO120 se recomendó un enjuague bucal con corticoesteroides para la profilaxis de la estomatitis. En el grupo con Itovebi en combinación con palbociclib y fulvestrant, el 19,1 % y el 1,2 % de los pacientes siguieron una profilaxis con dexametasona o triamcinolona, respectivamente.

Se debe aconsejar a los pacientes que inicien un enjuague bucal con corticosteroides sin alcohol ante el primer signo de estomatitis y que eviten los enjuagues bucales que contengan alcohol o peróxido, ya que pueden exacerbar la afección (ver sección 4.8). Se debe considerar una modificación de la dieta (p. ej., evitar los alimentos picantes).

Uso en pacientes que recibieron previamente un inhibidor CDK4/6

La información sobre la eficacia de la combinación de Itovebi, palbociclib y fulvestrant es muy limitada en pacientes que recibieron previamente un inhibidor CDK4/6 como parte del tratamiento neoadyuvante o adyuvante. La eficacia podría ser menor en estos pacientes.

Lactosa

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido recubierto con película, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción.

Inhibidores e inductores del CYP

Los resultados de los estudios clínicos indicaron que los metabolitos predominantes de inavolisib no están mediados por las enzimas del CYP, y que la principal vía metabólica fue la hidrólisis. Esto sugiere una baja probabilidad de interacciones clínicamente relevantes entre el inavolisib y los inhibidores o inductores del CYP.

Sustratos del CYP

Inavolisib induce CYP3A y es un inhibidor dependiente del tiempo de CYP3A *in vitro*. Por lo tanto, inavolisib se debe utilizar con precaución en combinación con sustratos sensibles del CYP3A4 con un estrecho margen terapéutico (p. ej., alfentanilo, astemizol, cisaprida, ciclosporina, quinidina, sirólimus, tacrólimus), ya que inavolisib puede aumentar o reducir la exposición sistémica a estos sustratos.

Además, inavolisib induce CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19 *in vitro*. Por lo tanto, inavolisib se debe utilizar con precaución en combinación con sustratos sensibles a estas enzimas con un estrecho margen terapéutico (p. ej., paclitaxel, warfarina, fenitoína, S-mefenitoína), ya que inavolisib puede reducir la exposición sistémica a estos sustratos y, en consecuencia, reducir la eficacia.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

Mujeres

Se aconsejará a las pacientes que utilicen anticonceptivos no hormonales eficaces durante el tratamiento con Itovebi y durante 1 semana después de la última dosis de Itovebi.

Hombres

Se desconoce si el inavolisib está presente en el semen. Para evitar una posible exposición fetal durante el embarazo, los pacientes varones con parejas embarazadas o en edad fértil deberán utilizar preservativo durante el tratamiento con Itovebi y durante 1 semana después de la última dosis de Itovebi.

Embarazo

Antes de comenzar el tratamiento con Itovebi, se debe comprobar si las mujeres en edad fértil están o no embarazadas. Se debe advertir claramente a las embarazadas del riesgo potencial para el feto.

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de inavolisib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). No se recomienda el uso de Itovebi durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no usan métodos anticonceptivos.

Lactancia

Se desconoce si inavolisib o sus metabolitos se excretan en la leche materna humana. No se puede descartar el riesgo para los recién nacidos y los lactantes. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Itovebi y durante 1 semana después de la última dosis de Itovebi.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre el efecto de inavolisib en la fertilidad en humanos. Según los estudios en animales, inavolisib puede afectar a la fertilidad en hombres y mujeres en edad fértil (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Itovebi sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña, puesto que se ha notificado fatiga durante el tratamiento con Itovebi.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes en los pacientes que recibieron Itovebi fueron hiperglucemia (59,9 %), estomatitis (51,2 %), diarrea (48,1 %), trombocitopenia (48,1 %), fatiga (37,7 %), anemia (37 %), náuseas (27,8 %), disminución del apetito (23,5 %), erupción (22,8 %), cefalea (21 %), pérdida de peso (17,3 %), vómitos (14,8 %) e infección del tracto urinario (13 %).

Las reacciones adversas graves notificadas con más frecuencia en pacientes que recibieron Itovebi fueron anemia (1,9 %), diarrea (1,2 %) e infección del tracto urinario (1,2 %).

El 3,1 % de los pacientes suspendieron permanentemente Itovebi debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas que provocaron la interrupción permanente de Itovebi fueron hiperglucemia (1,2 %), estomatitis (0,6 %), aumento de alanina transaminasa (ALT) (0,6 %) y pérdida de peso (0,6 %).

Tabla de reacciones adversas a medicamentos

Las reacciones adversas, basadas en los datos de 162 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico que recibieron Itovebi en combinación con palbociclib y fulvestrant en el estudio INAVO120 de fase III, aleatorizado, y de la vigilancia poscomercialización se enumeran de acuerdo a la clasificación por órganos y sistemas del MedDRA, en la Tabla 6. En el momento del

análisis, la mediana de duración del tratamiento con Itovebi era de 9,2 meses (intervalo: de 0 a 38,8 meses).

Dentro del sistema de clasificación de órganos, las reacciones adversas se presentan en orden de frecuencia, con la reacción más frecuente primero. La correspondiente categoría de frecuencia para cada reacción adversa al medicamento se basa en la siguiente clasificación: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$); muy raras ($< 1/10\ 000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro del mismo grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 6: Reacciones adversas al medicamento observadas en pacientes tratados con Itovebi

Clasificación por órganos y sistemas Reacción adversa	Itovebi + palbociclib + fulvestrant N = 162		
	Categoría de frecuencia (todos los grados)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Infección del tracto urinario	Muy frecuentes	13	1,2*
Trombocitopenia	Muy frecuentes	48,1	14,2
Anemia	Muy frecuentes	37	6,2*
Hiperglucemia ^a	Muy frecuentes	59,9	5,6*
Disminución del apetito	Muy frecuentes	23,5	0
Hipopotasemia	Muy frecuentes	16	2,5
Hipocalcemia	Frecuentes	8,6	1,2*
Cetoacidosis	Poco frecuentes ^b	–	–
Cefalea	Muy frecuentes	21	0
Ojo seco	Frecuentes	8,6	0
Estomatitis ^c	Muy frecuentes	51,2	5,6*
Diarrea	Muy frecuentes	48,1	3,7*
Náuseas	Muy frecuentes	27,8	0,6*
Dolor abdominal	Muy frecuentes	15,4	0,6*
Vómitos	Muy frecuentes	14,8	0,6*
Disgeusia	Frecuentes	8,6	0
Dispepsia	Frecuentes	8	0
Erupción ^d	Muy frecuentes	22,8	0
Alopecia	Muy frecuentes	18,5	0
Piel seca ^e	Muy frecuentes	13	0
Dermatitis ^f	Frecuentes	2,5	0
Foliculitis	Frecuentes	1,2	0
Fatiga	Muy frecuentes	37,7	1,9*

Clasificación por órganos y sistemas Reacción adversa	Itovebi + palbociclib + fulvestrant N = 162		
	Categoría de frecuencia (todos los grados)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Aumento de la Alanina aminotransferasa	Muy frecuentes	17,3	3,7*
Pérdida de peso	Muy frecuentes	17,3	3,7*
Aumento de insulina en sangre	Frecuentes	6,2	0

Clasificación según los CTCAE, versión 5.0.

* No se observó ningún acontecimiento de Grado 4.

^a Incluye hiperglucemia, glucosa elevada, crisis hiperglucémicas, proteína glicada en suero elevada, alteración de la tolerancia a la glucosa, diabetes mellitus, diabetes mellitus Tipo 2 y hemoglobina glucosilada elevada.

^b Reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización. La categoría de frecuencia se estimó como el límite superior del intervalo de confianza del 95% calculado sobre la base del número total de pacientes expuestos a Itovebi en los ensayos clínicos.

^c Incluye úlcera aftosa, glositis, glosodinia, ulceración labial, ulceración de la boca, inflamación de mucosa y estomatitis.

^d Incluye erupción, erupción eritematosa, erupción maculopapular, erupción papular, erupción prurítica y erupción pustular.

^e Incluye piel seca, fisuras de la piel, xerosis y xeroderma.

^f Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme y dermatitis ampollar.

Descripción de reacciones adversas al medicamento seleccionadas

Hiperglucemia

En el estudio INAVO120, se notificó hiperglucemia de cualquier grado en el 59,9 % de los pacientes tratados con Itovebi en combinación con palbociclib y fulvestrant; se notificaron eventos de Grado 2 y Grado 3 en el 38,3 % y el 5,6 % de los pacientes, respectivamente (según los CTCAE, versión 5.0). Entre los pacientes que experimentaron hiperglucemia, la tasa de nueva aparición de eventos de hiperglucemia fue máxima durante los dos primeros meses de tratamiento, con una mediana de tiempo transcurrido hasta la primera aparición de 7 días (intervalo: de 2 a 955 días).

De los 97 pacientes que recibieron Itovebi en combinación con palbociclib y fulvestrant y que experimentaron hiperglucemia, el 74,2 % (72/97) recibieron medicamentos antihiperglucemiantes, incluidos inhibidores de SGLT2, tiazolidinedionas e inhibidores de la DPP-4 para la profilaxis o el tratamiento de la hiperglucemia. Todos los pacientes que recibieron medicamentos antihiperglucemiantes recibieron metformina en monoterapia o en combinación con otros medicamentos antihiperglucemiantes (es decir, insulina, inhibidores de la DPP-4 y sulfonilureas); y el 11,3 % (11/97) recibieron insulina (ver sección 4.4).

En los pacientes con valores de glucemia en ayunas > 160 mg/dl (> 8,9 mmol/l) y mejoría mínima de un nivel (ver Tabla 2) en los valores de glucemia en ayunas (n = 52), la mediana de tiempo transcurrido hasta la mejoría fue de 8 días (intervalo: de 2 a 43 días).

La hiperglucemia dio lugar a la interrupción de Itovebi en el 27,8 % de los pacientes, a la reducción de dosis de Itovebi en el 2,5 % de los pacientes y a la suspensión de Itovebi en el 1,2 % de los pacientes.

Estomatitis

Se notificó estomatitis en el 51,2 % de los pacientes tratados con Itovebi en combinación con palbociclib y fulvestrant; se notificaron eventos de Grado 1 en el 32,1 % de los pacientes, eventos de

Grado 2 en el 13,6 % de los pacientes y eventos de Grado 3 en el 5,6 % de los pacientes. Entre los pacientes que experimentaron estomatitis, la mediana del tiempo transcurrido hasta la primera aparición fue de 13 días (intervalo: de 1 a 610 días).

La estomatitis dio lugar a la interrupción de Itovebi en el 9,9 % de los pacientes, a la reducción de dosis de Itovebi en el 3,7 % de los pacientes y a la suspensión de Itovebi en el 0,6 % de los pacientes.

En el grupo con Itovebi en combinación con palbociclib y fulvestrant, el 24,1 % de los pacientes utilizaron un enjuague bucal con dexametasona para tratar la estomatitis (ver sección 4.4).

Diarrea

Se notificó diarrea en el 48,1 % de los pacientes tratados con Itovebi en combinación con palbociclib y fulvestrant; se notificaron eventos de Grado 1 en el 27,8 % de los pacientes, eventos de Grado 2 en el 16,7 % de los pacientes y eventos de Grado 3 en el 3,7 % de los pacientes. Entre los pacientes que experimentaron diarrea, la mediana del tiempo transcurrido hasta la primera aparición fue de 15 días (intervalo: de 2 a 602 días).

La diarrea dio lugar a la interrupción de Itovebi en el 6,8 % de los pacientes y a la reducción de dosis de Itovebi en el 1,2 % de los pacientes, si bien no provocó la suspensión de Itovebi en ningún paciente.

Para controlar los síntomas, se emplearon medicamentos antidiarreicos (p. ej., loperamida) en el 28,4 % de los pacientes del grupo con Itovebi en combinación con palbociclib y fulvestrant.

Pacientes de edad avanzada

El análisis de la seguridad de Itovebi en pacientes ≥ 65 años (14,8 %) en comparación con pacientes más jóvenes (85,2 %) apunta a una mayor incidencia de modificaciones/interrupciones de la dosis de Itovebi (79,2 % frente a 68,1 %) en pacientes de edad avanzada.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

La dosis más alta de Itovebi administrada en el estudio INAVO120 fue de 18 mg en un único paciente. Este acontecimiento de sobredosis accidental se resolvió en un día y no precisó tratamiento ni obligó a modificar la dosis de ninguno de los medicamentos del estudio.

En caso de sobredosis, se debe hacer un seguimiento estrecho del paciente y proporcionar tratamiento sintomático de soporte. No existen antídotos conocidos para Itovebi.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, inhibidores de PI3K, código ATC: no se ha asignado aún

Mecanismo de acción

Inavolisib es un inhibidor de la subunidad catalítica de la isoforma α de la proteína fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-cinasa (PI3K) (p110 α ; codificada por el gen *PIK3CA*). Además, inavolisib promueve

la degradación de la proteína p110 α mutada (degradador de la forma mutante). La vía de señalización de PI3K suele estar desregulada en el cáncer de mama receptor hormonal positivo (RH+), a menudo debido a la presencia de mutaciones activadores en *PIK3CA*. A través de su doble mecanismo de acción, inavolisib inhibe la actividad de las dianas posteriores de la vía de señalización de PI3K, incluida la AKT, lo que reduce la proliferación celular e induce la apoptosis en líneas celulares de cáncer de mama con mutación en *PIK3CA*.

Eficacia clínica y seguridad

Cáncer de mama localmente avanzado o metastásico

En base a los datos del estudio INAVO120, los pacientes en este contexto se definen como pacientes con resistencia endocrina (tras recaída durante o en los 12 meses siguientes tras completar tratamiento endocrino adyuvante) que no recibieron tratamiento previo para su enfermedad localmente avanzada o metastásica.

INAVO120

La eficacia de Itovebi en combinación con palbociclib y fulvestrant se evaluó en un estudio de fase III, aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo en pacientes adultos con cáncer de mama RH+, HER2-, localmente avanzado o metastásico, con mutación en *PIK3CA* y progresión de la enfermedad durante o en los 12 meses siguientes tras completar tratamiento endocrino adyuvante (resistente a terapia endocrina), que no habían recibido tratamiento sistémico previo para el cáncer localmente avanzado o metastásico. El estudio incluyó a pacientes que habían recibido tratamiento endocrino (neo)adyuvante previo, incluyendo un inhibidor de CDK4/6, si la progresión se produjo > 12 meses después de finalizar la parte de tratamiento (neo)adyuvante con un inhibidor de CDK4/6 y si la HbA_{1c} del paciente era < 6% y la glucosa en sangre en ayunas < 126 mg/dl. El estudio no incluyó a pacientes con diabetes mellitus Tipo 1 o diabetes mellitus Tipo 2 que precisaban de tratamiento antihiper glucemiante en curso al inicio del tratamiento del estudio, pacientes que habían recibido tratamiento previo con fulvestrant (excepto como parte del tratamiento neoadyuvante con una duración del tratamiento \leq 6 meses) ni pacientes con metástasis conocidas y no tratadas o metástasis activas en el SNC (progresivas o que precisaban de tratamiento con anticonvulsivos o corticosteroides para el control sintomático).

El estado de mutación en *PIK3CA* se determinó de manera prospectiva mediante un análisis del ADN tumoral circulante (ADNtc) derivado del plasma con un ensayo de secuenciación de nueva generación (NGS) (ensayo FoundationOne® Liquid CDx o PredicineCARE™) realizado en un laboratorio central (87,4 %), o en los laboratorios locales (12,6 %), con diversos ensayos validados de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o NGS en tejido tumoral o plasma.

Las siguientes mutaciones en *PIK3CA* en las posiciones de aminoácidos indicadas fueron elegibles para la inclusión: H1047D/I/L/N/P/Q/R/T/Y, G1049A/C/D/R/S, E545A/D/G/K/L/Q/R/V, E453A/D/G/K/Q/V, E542A/D/G/K/Q/R/V, K111N/R/E, Q546E/H/K/L/P/R, G106A/D/R/S/V, N345D/H/I/K/S/T/Y, G118D, C420R, R88Q y M1043I/T/V. Se identificó al menos una mutación *PIK3CA* elegible en al menos una de esas posiciones de aminoácidos en cada una de las muestras de los pacientes incluidos.

Según los resultados del ensayo central de FoundationOne® Liquid CDx, las alteraciones más frecuentes de *PIK3CA* fueron variantes cortas en los aminoácidos H1047 (n = 115, 42,6 %), E545 (n = 58, 21,5 %) y E542 (n = 39, 14,4 %). Hubo 25 pacientes cuyas muestras albergaban más de una alteración de *PIK3CA*, (es decir, múltiples mutaciones de *PIK3CA*) y 33 con alteraciones menos comunes de *PIK3CA*.

En total, 325 pacientes fueron aleatorizados en proporción 1:1 para recibir 9 mg de Itovebi (n = 161) o placebo (n = 164) por vía oral una vez al día, en combinación con palbociclib y fulvestrant, hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Además, las mujeres premenopáusicas o perimenopáusicas y los varones recibieron un agonista de la LHRH durante todo el tratamiento. La aleatorización se hizo con estratificación en función de los siguientes criterios: afectación visceral (sí o

no), resistencia a endocrina (primaria o secundaria) y región geográfica (Norteamérica/Europa occidental, Asia u otras).

Las características demográficas y de la enfermedad basal fueron las siguientes: mediana de edad de 54 años (intervalo: 27 a 79 años; el 18,2 % \geq 65 años); el 98,2 % mujeres; el 38,2 % premenopáusicas o perimenopáusicas; el 58,8 % pacientes de raza blanca, el 38,2 % de raza asiática, el 2,5 % de raza desconocida, el 0,6 % de raza negra o afroamericana; el 6,2 % hispanos o latinos; y estado funcional según la escala del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) era de 0 (63,4 %) o 1 (36,3 %). El tamoxifeno (56,9 %) y los inhibidores de la aromatasas (50,2 %) fueron los fármacos más utilizados como tratamiento endocrino adyuvante. Tres pacientes (0,9 %) recibieron tratamiento previo con un inhibidor de CDK4/6. Las características demográficas y de la enfermedad basal estaban bien balanceadas y fueron comparables entre ambos grupos del estudio.

La variable principal de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por el investigador según los «Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos» (RECIST), versión 1.1. Las variables secundarias de eficacia fueron la supervivencia global (SG), la tasa de respuesta objetiva (TRO), la mejor respuesta global (MRG), la tasa de beneficio clínico (TBC), la duración de la respuesta (DR) y el tiempo transcurrido hasta el deterioro confirmado (TTDC) en cuanto al dolor, el funcionamiento físico, el funcionamiento de rol y el estado general de salud o la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL por sus siglas en inglés).

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 7, en la Figura 1 y en la Figura 2. Los resultados de SLP evaluada por el investigador se vieron respaldados por resultados consistentes en la evaluación del Comité de Revisión Independiente (BICR por sus siglas en inglés).

Tabla 7: Resultados de eficacia en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico en el estudio INAVO120

Variable de eficacia	Itovebi + palbociclib + fulvestrant N = 161	Placebo + palbociclib + fulvestrant N = 164
Supervivencia libre de progresión evaluada por el investigador^a		
Pacientes con eventos, n (%)	82 (50,9)	113 (68,9)
Mediana, meses (IC del 95 %)	15 (11,3; 20,5)	7,3 (5,6; 9,3)
Hazard Ratio (IC del 95 %)	0,43 (0,32; 0,59)	
Valor-p	< 0,0001	
Supervivencia global^{b,c}		
Pacientes con evento, n (%)	72 (44,7)	82 (50)
Mediana, meses (IC del 95 %)	34 (28,4; 44,8)	27 (22, 8; 38,7)
Hazard Ratio (IC del 95 %)	0, 67 (0,48; 0,94)	
Valor-p	0,0190	
Tasa de respuesta objetiva (TRO)^{b,d}		
Pacientes con RC o RP, n (%)	101 (62,7)	46 (28)
IC del 95 %	(54,8; 70,2)	(21,3; 35,6)
Valor-p	< 0,0001	
Duración de la respuesta^b		
Mediana de la DR, meses (IC del 95 %)	19,2 (14,7; 28,3)	11,1 (8,5; 20,2)
IC: intervalo de confianza; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial.		

Variable de eficacia	Itovebi + palbociclib + fulvestrant N = 161	Placebo + palbociclib + fulvestrant N = 164
^a Según los criterios RECIST, versión 1.1. Basado en el análisis principal (fecha de corte de datos clínicos: 29 de septiembre de 2023). ^b Basado en el análisis final de la supervivencia global fecha de corte de datos clínicos: 15 de noviembre de 2024). ^c El límite predefinido para la significación estadística fue $p < 0,0469$. ^d Según los criterios RECIST, versión 1.1. La TRO se define como la proporción de pacientes con RC o RP en dos ocasiones consecutivas separadas entre sí por al menos 4 semanas, según el investigador.		

Figura 1: Supervivencia libre de progresión según la evaluación del investigador en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico en el estudio INAVO120

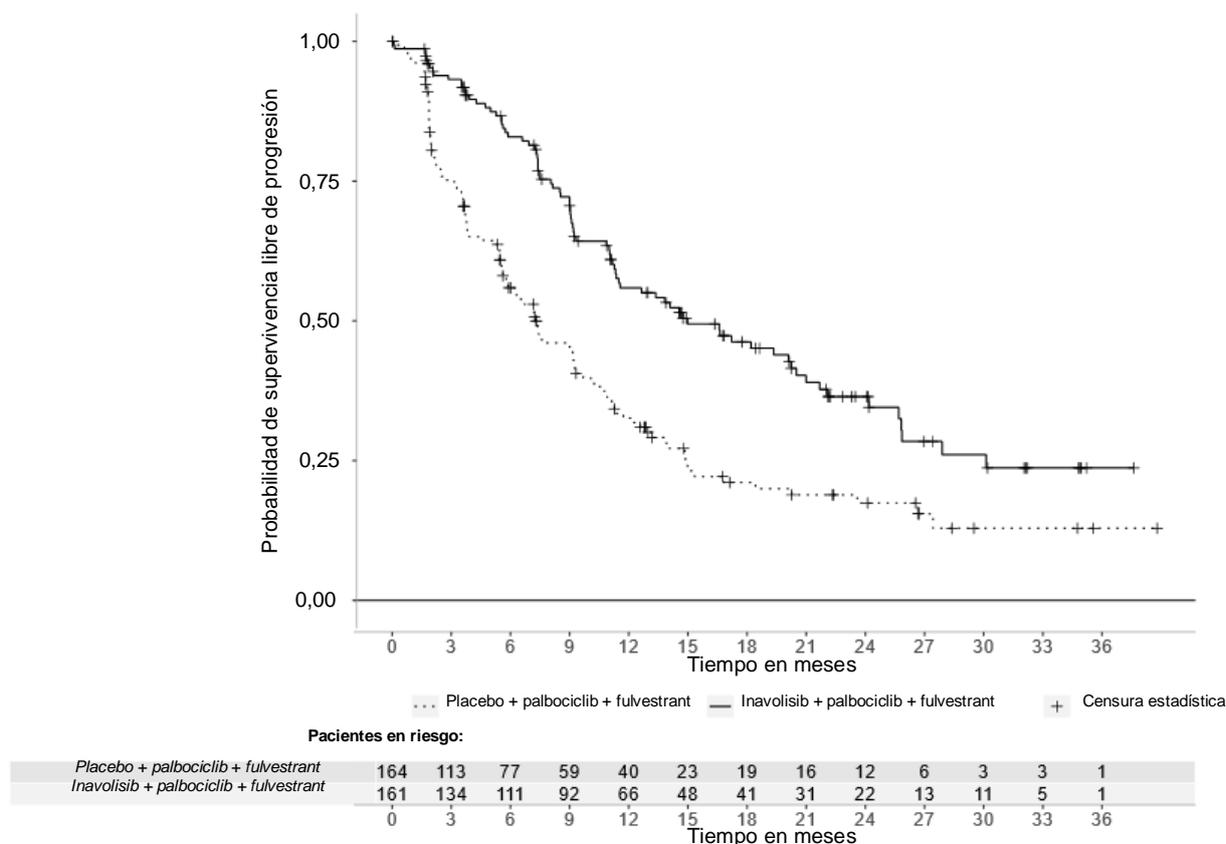
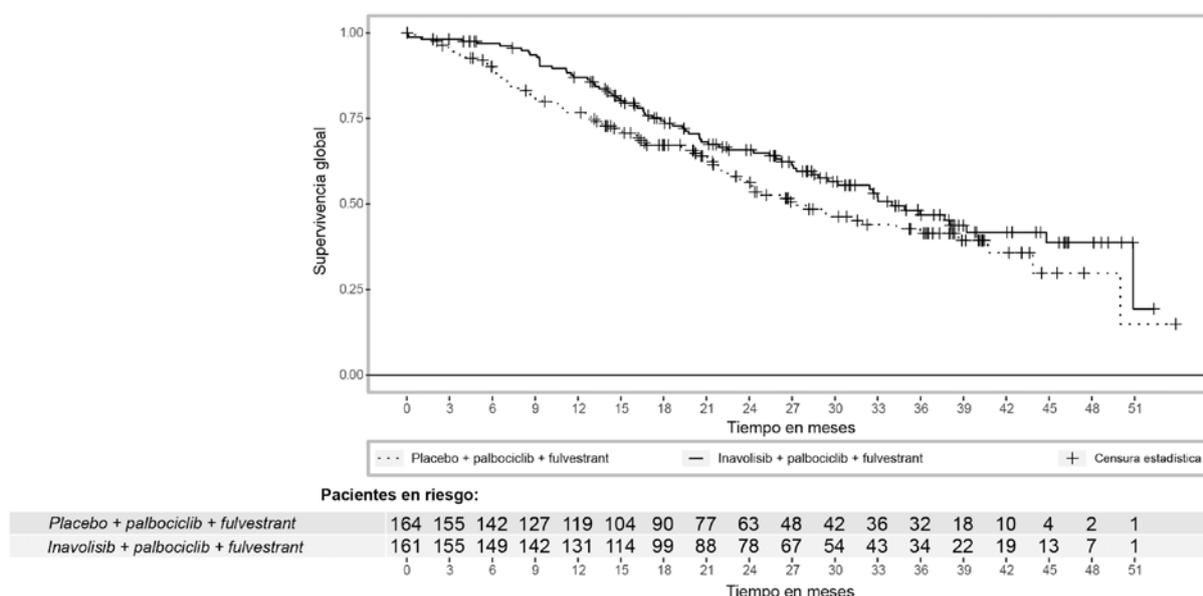


Figura 2 Supervivencia global en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico en el estudio INAVO120



Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Itovebi en todos los grupos de la población pediátrica en el cáncer de mama (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de inavolisib se caracterizó en voluntarios sanos y en pacientes con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos con mutación en *PIK3CA*, incluido cáncer de mama, con un esquema posológico de 6 a 12 mg por vía oral una vez al día, y en voluntarios sanos con una dosis única de 9 mg.

La farmacocinética de inavolisib se presenta como media geométrica (% de coeficiente de variación de la media geométrica [CV geométrico]) tras la administración de la dosis recomendada autorizada, a menos que se especifique lo contrario. Según el análisis de farmacocinética poblacional, el AUC en estado estacionario de inavolisib fue de 1 019 h*ng/ml (29 %) y la $C_{máx}$ fue de 67 ng/ml (28 %). Se predijo que las concentraciones en estado estacionario se alcanzarían en el día 5.

Con esa misma dosis de 9 mg una vez al día, la media geométrica del índice de acumulación fue aproximadamente 2 veces superior.

Absorción

La mediana de tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima ($T_{máx}$) fue de 3 horas (intervalo: de 0,5 a 4 horas) en estado estacionario tras la administración de 9 mg de inavolisib una vez al día, en ayunas.

La biodisponibilidad oral absoluta de inavolisib fue del 76 %.

Efecto de los alimentos

No se observó efecto alguno de relevancia clínica de los alimentos sobre la exposición a inavolisib. El cociente entre medias geométricas (CMG) (IC del 90 %) para el AUC_{0-24h} al compararla

administración en situación posprandial con la administración en ayunas fue de 0,895 (0,737 – 1,09) tras una dosis única y de 0,876 (0,701 – 1,09) en estado estacionario. El CMG (IC del 90 %) para la $C_{m\acute{a}x}$ al comparar la administración en situación posprandial con la administración en ayunas fue de 0,925 (0,748 – 1,14) tras la administración de una dosis única y de 0,910 (0,712 – 1,16) en estado estacionario.

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas de inavolisib en humanos es del 37 % y no pareció ser dependiente de la concentración en el intervalo de concentración analizado (0,1 – 10 μ M). Con base en el análisis farmacocinético poblacional, en humanos, el volumen de distribución oral estimado en estado estacionario es de 155 litros (26 %).

Biotransformación

Tras la administración por vía oral de una dosis única de 9 mg de inavolisib radiomarcado a voluntarios sanos, el fármaco original fue el compuesto relacionado con el fármaco más abundante en el plasma y la orina. La principal vía metabólica fue la hidrólisis. No se identificaron enzimas hidrolíticas específicas involucradas en el metabolismo de inavolisib.

Eliminación

Tras la administración por vía oral de una dosis única de 9 mg de inavolisib radiomarcado a voluntarios sanos, el 48,5 % de la dosis administrada se recuperó en la orina (el 40,4 % en forma inalterada) y el 48 % en las heces (el 10,8 % en forma inalterada).

En los estudios clínicos, según el análisis de farmacocinética poblacional, la media geométrica de la semivida de eliminación individual estimada para inavolisib fue de 15 horas (24 %) tras una dosis única de 9 mg. El aclaramiento total estimado de inavolisib es de 8,8 l/h (29 %).

Linealidad/No linealidad

Los datos limitados sugieren proporcionalidad de la dosis dentro del intervalo de dosis evaluado (de 6 a 12 mg) para la $C_{m\acute{a}x}$ y el $AUC_{0-24\text{ h}}$ tras una dosis única y el $AUC_{0-24\text{ h}}$ en estado estacionario; sin embargo, para la $C_{m\acute{a}x}$ en estado estacionario, los datos sugieren no proporcionalidad.

Interacciones farmacológicas

Los resultados de los estudios clínicos indicaron que los metabolitos predominantes de inavolisib no están mediados por las enzimas del CYP, lo que indica una baja probabilidad de interacciones clínicamente relevantes entre inavolisib e inhibidores o inductores del CYP. Es más, los resultados *in vitro* indicaron que inavolisib no inhibe las enzimas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ni CYP2D6.

Estudios *in vitro* han demostrado que inavolisib no parece tener el potencial de inhibir ninguno de los transportadores de fármacos relevantes evaluados. Además, inavolisib es un sustrato de la glicoproteína P (P-gp) y de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP) *in vitro*. Sin embargo, teniendo en cuenta las características farmacocinéticas generales de inavolisib, no se espera que los inhibidores o inductores de P-gp o BCRP causen interacciones farmacológicas clínicamente relevantes con inavolisib.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Según el análisis farmacocinético poblacional, no se apreciaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de inavolisib entre los pacientes mayores y menores de 65 años. De los 162 pacientes que recibieron Itovebi en el estudio INAVO120, 24 pacientes tenían ≥ 65 años.

Insuficiencia renal

Según los análisis de farmacocinética poblacional, la insuficiencia renal leve no constituye una covariable clínicamente relevante para la exposición a inavolisib. La farmacocinética de inavolisib en pacientes con insuficiencia renal leve (TGF α de 60 a < 90 ml/min) fue parecida a la descrita en pacientes con función renal normal. El AUC y la C $_{\text{máx}}$ de inavolisib fueron un 73 % y un 11 % mayor en pacientes con insuficiencia renal moderada en comparación con los pacientes con función renal normal (TGF α ≥ 90 ml/min), respectivamente. No se ha establecido el efecto de la insuficiencia renal grave sobre la farmacocinética de inavolisib.

Insuficiencia hepática

Según los análisis de farmacocinética poblacional, la insuficiencia hepática leve no constituye una covariable clínicamente relevante para la exposición a inavolisib. La farmacocinética de inavolisib en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total > LSN a $\leq 1,5 \times$ LSN o AST > LSN) fue similar a la de los pacientes con función hepática normal. No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática moderada o grave sobre la farmacocinética de inavolisib.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Genotoxicidad

Inavolisib no fue mutagénico en el ensayo de mutagénesis bacteriana.

Inavolisib presentó clastogenicidad *in vitro*; sin embargo, no hubo evidencia de genotoxicidad *in vivo* (clastogenicidad, aneugenicidad o daño del ADN) inducida por inavolisib en el estudio de micronúcleos y cometa en ratas con dosis hasta la dosis máxima tolerada (DMT) de 16 veces la exposición alcanzada con la dosis clínica de 9 mg.

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con inavolisib.

Toxicidad para el desarrollo

En un estudio de desarrollo embrionario fetal en ratas Sprague-Dawley se identificaron efectos dependientes de la dosis sobre el desarrollo embrionario fetal relacionados con inavolisib, entre ellos una reducción del peso corporal fetal y del peso placentario, pérdida fetal tras la implantación, disminución de la viabilidad fetal y teratogenicidad (malformaciones fetales externas, viscerales y esqueléticas), siendo la exposición materna al NOAEL 0,2 veces superior a la exposición a una dosis clínica de 9 mg.

Fertilidad

No se ha llevado a cabo ningún estudio específico de la fertilidad con inavolisib.

En ratas macho se observó atrofia de la próstata y las vesículas seminales dependiente de la dosis y disminución del peso de los órganos sin correlación microscópica en el epidídimo y los testículos (a un NOAEL $\geq 0,4$ veces superior a la exposición alcanzada con una dosis clínica de 9 mg). Estos hallazgos

fueron reversibles. En perros macho, se observó espesamiento focal del contenido de los túbulos seminíferos y espermatidas multinucleadas en el testículo, y degeneración o necrosis epitelial en el epidídimo después de 4 semanas de tratamiento (con una exposición ≥ 2 veces superior a la exposición alcanzada con una dosis clínica de 9 mg). Después de 3 meses de tratamiento con dosis hasta 1,2 veces superiores a la exposición alcanzada con una dosis clínica de 9 mg, se observó una disminución reversible en el recuento total de espermatozoides, sin efectos adversos observables (NOAEL) con un nivel de dosis 0,4 veces superior a la exposición alcanzada con la dosis clínica de 9 mg, pero no hubo hallazgos microscópicos relacionados con inavolisib en los testículos ni epidídimos, ni efectos sobre la concentración, la motilidad o la morfología de los espermatozoides.

En ratas hembra, se observó atrofia mínima o leve en el útero y la vagina, disminución de los folículos ováricos y hallazgos indicativos de una interrupción/alteración del ciclo estral (a una exposición $\geq 1,2$ veces superior a la exposición a una dosis clínica de 9 mg), con un NOAEL 0,5 veces superior a la exposición a la dosis clínica de 9 mg. Estos hallazgos no se observaron después del período de recuperación en el estudio de toxicidad de 4 semanas. No se evaluó la recuperación en el estudio de 3 meses en ratas.

Otras

Las reacciones adversas no observadas en ensayos clínicos, pero detectadas en animales con niveles de exposición similares a los clínicos y con posible relevancia en el uso clínico, incluían inflamación en perros y degeneración del cristalino en ratas. La inflamación es consistente con los efectos farmacológicos previstos de la inhibición de PI3K, fue por lo general dependiente de la dosis y reversible. La degeneración mínima de las fibras del cristalino observada en algunas ratas (con una exposición $\geq 3,6$ veces superior a la exposición alcanzada con la dosis clínica de 9 mg) se consideró irreversible.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido de Itovebi 3 mg y 9 mg

Lactosa monohidrato
Estearato de magnesio (E 470b)
Celulosa microcristalina (E 460)
Glicolato sódico de almidón

Película de Itovebi 3 mg

Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado
Dióxido de titanio (E 171)
Macrogol
Talco (E 553b)
Óxido de hierro rojo (E 172)

Película de Itovebi 9 mg

Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado
Dióxido de titanio (E 171)
Macrogol
Talco (E 553b)
Óxido de hierro rojo (E 172)
Óxido de hierro amarillo (E 172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres unidos perforados de Alu/Alu (aluminio/aluminio) en cajas de 28 x 1 comprimidos recubiertos con película.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/1942/001
EU/1/25/1942/002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Itovebi 3 mg comprimidos recubiertos con película
inavolisib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 3 mg de inavolisib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene lactosa. **Leer el prospecto para más información.**

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

28 x 1 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/1942/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

itovebi 3 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Itovebi 3 mg comprimidos
inavolisib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration GmbH

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Lun Mar Mie Jue Vie Sab Dom

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Itovebi 9 mg comprimidos recubiertos con película
inavolisib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 9 mg de inavolisib.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene lactosa. **Leer el prospecto para más información.**

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

28 x 1 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/1942/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

itovebi 9 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Itovebi 9 mg comprimidos
inavolisib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration GmbH

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Lun Mar Mie Jue Vie Sab Dom

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Itovebi 3 mg comprimidos recubiertos con película **Itovebi 9 mg comprimidos recubiertos con película** inavolisib

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Itovebi y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Itovebi
3. Cómo tomar Itovebi
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Itovebi
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Itovebi y para qué se utiliza

Qué es Itovebi

Itovebi contiene el principio activo inavolisib, que pertenece a un grupo de medicamentos denominados inhibidores de PI3K.

Para qué se utiliza Itovebi

Itovebi se utiliza para el tratamiento de adultos con un tipo de cáncer de mama llamado:

- ER positivo (receptor de estrógeno positivo)
- HER2 negativo (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano negativo)

Se utiliza en pacientes cuyo cáncer ha reaparecido mientras recibían tratamiento hormonal contra el cáncer o en los 12 meses tras completar el tratamiento hormonal contra el cáncer. Itovebi se utiliza cuando el cáncer de un paciente:

- tiene un cambio (mutación) en un gen llamado «*PIK3CA*», y
- se ha extendido a los tejidos o ganglios linfáticos cercanos o a otras partes del cuerpo («metastásico»).

En pacientes que han recibido previamente tratamiento con un medicamento 'inhibidor de CDK 4/6', deberá haber transcurrido al menos 12 meses desde la interrupción del tratamiento con el medicamento 'inhibidor CDK 4/6', y cuando el cáncer de mama haya vuelto a aparecer.

Antes de comenzar el tratamiento con Itovebi, su médico le hará una prueba para ver si su cáncer tiene una mutación en *PIK3CA*.

Cómo funciona Itovebi

Itovebi actúa bloqueando los efectos de una proteína llamada “p110 alfa”. Esta proteína es producida por el gen *PIK3CA*. Una mutación en este gen puede hacer que las células cancerosas crezcan y se multipliquen más rápidamente. Al bloquear la proteína, Itovebi puede reducir el crecimiento y la extensión del cáncer y ayudar a destruir las células cancerosas.

Con qué otros medicamentos se administra Itovebi

Itovebi se utiliza en combinación con “palbociclib” y “fulvestrant”; estos son unos medicamentos que se utilizan para el tratamiento del cáncer de mama.

En las mujeres que todavía no tienen la menopausia y en los hombres, el tratamiento con Itovebi también se combinará con un medicamento llamado agonista de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH).

Por favor lea el prospecto de estos medicamentos para más información.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Itovebi

No tome Itovebi

- si es alérgico a inavolisib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Itovebi si alguna vez ha tenido:

- niveles elevados de azúcar en sangre, diabetes o signos de niveles elevados de azúcar en sangre (hiperglucemia), como sensación de sed excesiva y boca seca, necesidad de orinar con más frecuencia de lo habitual, producción de más orina de lo habitual, sensación de cansancio, ganas de vomitar (náuseas), aumento del apetito con pérdida de peso, visión borrosa y/o sensación de mareo
- problemas renales

Informe a su médico inmediatamente si desarrolla síntomas de alguno de los siguientes efectos adversos mientras toma Itovebi (para más información consulte ‘Efectos adversos graves’ en la sección 4):

- Niveles altos de azúcar en sangre (hiperglucemia)– su médico puede indicarle que beba más agua durante el tratamiento con Itovebi
- Inflamación de la mucosa bucal (estomatitis)

Es posible que su médico tenga que tratar estos síntomas, interrumpir su tratamiento, reducir la dosis o suspender permanentemente su tratamiento con Itovebi.

Vigilancia durante el tratamiento con Itovebi

Su médico le hará análisis de sangre antes del tratamiento con Itovebi y de forma periódica durante este. Con el fin de controlar sus niveles de azúcar en sangre.

Su médico también puede pedirle que se haga controles de los niveles de azúcar en sangre en casa durante el tratamiento con Itovebi.

- Su médico le indicará exactamente cuándo debe medirse los niveles de azúcar en sangre.

- Estos controles serán más frecuentes durante las primeras 4 semanas de tratamiento. Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero si no está seguro de cómo medir sus niveles de azúcar en sangre.

En función de los resultados, su médico tomará las medidas necesarias, como recetarle un medicamento para reducir los niveles de azúcar en sangre. En caso necesario, su médico puede decidir interrumpir el tratamiento con Itovebi o reducir la dosis de Itovebi para reducir sus niveles de azúcar en sangre. Su médico también puede decidir interrumpir el tratamiento con Itovebi de forma permanente.

Niños y adolescentes

No se debe administrar este medicamento a niños y adolescentes menores de 18 años. Esto se debe a que Itovebi aún no se ha estudiado en este grupo de edad.

Otros medicamentos e Itovebi

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto se debe a que Itovebi puede aumentar o reducir la eficacia de algunos medicamentos. Esto incluye medicamentos obtenidos sin receta y hierbas medicinales.

En particular, informe a su médico o farmacéutico si está tomando:

- alfentanilo (medicamento para tratar el dolor y para la anestesia)
- astemizol (medicamento para tratar las alergias)
- cisaprida (medicamento para tratar el ardor de estómago y el reflujo ácido)
- paclitaxel (medicamento para tratar diversos tipos de cáncer)
- quinidina (medicamento para tratar ciertos tipos de latidos cardíacos irregulares)
- warfarina (medicamento para tratar o prevenir coágulos de sangre)
- medicamentos para prevenir convulsiones o ataques (como fenitoína y S-mefenitoína)
- medicamentos que afectan al sistema inmunitario (ciclosporina, sirólimus y tacrólimus)

Es posible que los medicamentos aquí nombrados no sean los únicos que podrían interactuar con Itovebi. Pregunte a su médico o farmacéutico si no está seguro de si su medicamento es uno de los medicamentos mencionados anteriormente.

Embarazo

- No debe tomar Itovebi si está embarazada. Esto se debe a que es posible que Itovebi pueda dañar al feto.
- Si puede quedarse embarazada, su médico comprobará que no lo está antes de comenzar el tratamiento con Itovebi. Esto puede incluir una prueba de embarazo.
- Informe a su médico inmediatamente si se queda embarazada mientras toma el medicamento.
- Si usted o su pareja tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento.

Anticoncepción para hombres y mujeres

- Si es usted una mujer que puede quedarse embarazada, debe utilizar un método anticonceptivo no hormonal durante el tratamiento y durante 1 semana después de dejar de tomar Itovebi. Consulte a su médico o farmacéutico sobre los métodos adecuados.
- Si es usted un hombre y tiene una pareja del sexo femenino que está o puede quedarse embarazada, debe usar preservativo durante el tratamiento y durante 1 semana después de dejar de tomar Itovebi.

Lactancia

- No debe dar el pecho mientras esté tomando Itovebi ni durante 1 semana después de dejar de tomar Itovebi. Esto se debe a que se desconoce si este medicamento puede pasar a la leche materna y dañar a su bebé.

Conducción y uso de máquinas

Itovebi puede afectar a su capacidad para conducir y utilizar máquinas. Si se siente cansado mientras toma Itovebi, tenga especial cuidado cuando conduzca o utilice herramientas o máquinas. No debe conducir ni utilizar máquinas hasta que esté seguro de que su capacidad para realizar estas actividades no se ve afectada.

Itovebi contiene lactosa y sodio

Si su médico le ha dicho que tiene intolerancia a algunos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido recubierto con película, es decir, esencialmente “libre de sodio”.

3. Cómo debe tomar Itovebi

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Qué cantidad de Itovebi debe tomar

La dosis inicial habitual de Itovebi es de 9 mg una vez al día.

Su médico decidirá la dosis adecuada para usted. No obstante, le puede recetar:

- 6 mg una vez al día, o
- 3 mg una vez al día

Dependiendo de cómo responda al tratamiento con Itovebi, su médico puede ajustar la dosis de Itovebi. Si experimenta ciertos efectos adversos, su médico puede pedirle que tome una dosis más baja, que interrumpa el tratamiento durante un tiempo o que lo suspenda de forma permanente.

Cómo tomar Itovebi

Tome Itovebi una vez al día, con o sin alimentos. Tomar Itovebi a la misma hora todos los días le ayudará a recordar cuándo tomarlo.

Los comprimidos de Itovebi se deben tragar enteros; no se deben masticar, triturar, ni partir antes de tragarlos. No trague ningún comprimido que esté roto, agrietado o dañado de otro modo, ya que es posible que no tome la dosis completa.

Durante cuánto tiempo debe tomar Itovebi

Siga tomando Itovebi todos los días durante el tiempo que le indique su médico.

Este es un tratamiento a largo plazo - que posiblemente continúe durante meses o años. Su médico revisará periódicamente su estado para comprobar si el tratamiento está teniendo el efecto deseado.

Si tiene dudas sobre cuánto tiempo debe tomar Itovebi, consulte a su médico o farmacéutico.

Si toma más Itovebi del que debe

Si toma más Itovebi del que debe, informe inmediatamente a un médico o acuda al hospital. Lleve consigo el envase y el prospecto del medicamento.

Si olvidó tomar Itovebi

Si olvida tomar una dosis de Itovebi, puede tomarla hasta 9 horas después de la hora a la que debería haberla tomado.

- Si han pasado más de 9 horas desde el momento en que debería haberlo tomado, omita la dosis de ese día.
- Al día siguiente, tome la dosis a la hora habitual.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si vomita inmediatamente después de tomar una dosis de Itovebi

Si vomita después de tomar una dosis de Itovebi, no tome una dosis adicional ese día. Tome su dosis normal de Itovebi a la hora habitual al día siguiente.

Si interrumpe el tratamiento con Itovebi

No interrumpa el tratamiento con Itovebi a menos que su médico se lo indique o que experimente efectos adversos graves (ver sección 4 `Posibles efectos adversos`). Esto se debe a que la interrupción del tratamiento puede hacer que su enfermedad empeore.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Consulte a su médico si experimenta los siguientes efectos adversos durante el tratamiento con Itovebi. Es posible que su médico tenga que tratar estos síntomas, interrumpir temporalmente su tratamiento, reducir la dosis o suspender permanentemente su tratamiento con Itovebi.

Efectos adversos graves

Si experimenta alguno de estos efectos adversos, deje de tomar este medicamento e informe a su médico inmediatamente:

- Niveles altos de azúcar en sangre (hiperglucemia) (muy frecuente; puede afectar a más de 1 de cada 10 personas), los síntomas incluyen:
 - dificultad para respirar
 - náuseas y vómitos (que duran más de 2 horas)
 - dolor de estómago, sensación de sed excesiva o boca seca
 - necesidad de orinar con más frecuencia de lo habitual o producción de un volumen de orina superior a lo normal
 - visión borrosa
 - aumento inusual del apetito

- pérdida de peso, aliento con olor a fruta
- cara enrojecida y piel seca, y sensación de sueño o cansancio inusuales
- Inflamación de la mucosa bucal (estomatitis) (muy frecuente; puede afectar a más de 1 de cada 10 personas), los síntomas incluyen:
 - dolor
 - enrojecimiento
 - hinchazón
 - úlceras en la boca
- Una complicación grave de niveles altos de azúcar en sangre que implican niveles elevados de cetonas en sangre, que pueden hacer que la sangre sea más ácida (cetoacidosis) (poco frecuente; puede afectar hasta a 1 de cada 100 personas), los síntomas pueden incluir:
 - dificultad para respirar
 - dolor de cabeza
 - náuseas
 - vómitos

Otros efectos adversos

Informe a su médico o farmacéutico si observa alguno de los siguientes efectos adversos o si se produce un empeoramiento de estos:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- diarrea
- niveles bajos de plaquetas (ayudan a coagular la sangre), lo que puede causar cardenales o sangrado inusuales (trombocitopenia)
- cansancio
- niveles bajos de glóbulos rojos (anemia), lo que puede causar cansancio, sensación de malestar y piel pálida
- sensación de malestar (náuseas)
- erupción en la piel
- pérdida del apetito
- dolor de cabeza
- pérdida del pelo o debilitamiento del pelo (alopecia)
- pérdida de peso
- aumento de los niveles de alanina aminotransferasa (un tipo de enzima hepática) en los análisis de sangre
- niveles bajos de potasio en los análisis de sangre
- dolor abdominal
- vómitos
- piel seca
- infección del tracto urinario

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)

- niveles bajos de calcio en los análisis de sangre
- ojo seco
- indigestión (dispepsia)
- niveles altos de insulina (una hormona que ayuda al cuerpo a utilizar el azúcar como fuente de energía) en los análisis de sangre
- alteración del sentido del gusto (disgeusia)
- inflamación de la piel con erupción (dermatitis)
- infección o inflamación de los folículos pilosos (foliculitis)

Informe a su médico o farmacéutico si observa alguno de estos efectos adversos o si se produce un empeoramiento de estos.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Itovebi

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y el blíster después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

No utilice este medicamento si observa algún daño en el envase o si hay algún signo de manipulación, o si el comprimido está roto, agrietado o no está intacto.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Itovebi

- El principio activo es inavolisib.
- Cada comprimido de 3 mg recubierto con película contiene 3 mg de inavolisib.
- Cada comprimido de 9 mg recubierto con película contiene 9 mg de inavolisib.

Los demás componentes son:

- Núcleo del comprimido (comprimidos de 3 mg y 9 mg recubiertos con película): lactosa monohidrato, estearato de magnesio (E 470b), celulosa microcristalina (E 460), glicolato sódico de almidón (ver sección 2 “Itovebi contiene lactosa y sodio”).
- Película (comprimidos de 3 mg recubiertos con película): alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado; dióxido de titanio (E 171); macrogol; talco (E 553b); y óxido de hierro rojo (E 172).
- Película (comprimidos de 9 mg recubiertos con película): alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado; dióxido de titanio (E 171); macrogol; talco (E 553b); óxido de hierro rojo (E 172); y óxido de hierro amarillo (E 172).

Aspecto del producto y contenido del envase

Itovebi 3 mg comprimidos recubiertos con película (comprimidos) son de color rojo y redondos, de forma convexa, con la inscripción “INA 3” en una cara. Diámetro aproximado: 6 mm.

Itovebi 9 mg comprimidos recubiertos con película (comprimidos) son de color rosa y ovalados, con la inscripción “INA 9” en una cara. Tamaño aproximado: 13 mm (largo), 6 mm (ancho).

Itovebi comprimidos recubiertos con película se presentan en cajas con 28 x 1 comprimidos recubiertos con película en blísteres unidos perforados.

Titular de la autorización de comercialización

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

Fabricante

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg**
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva
UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

Česká republika
Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Danmark
Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Norge
Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Deutschland
Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Österreich
Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Polska
Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Ελλάδα, Κύπρος
Roche (Hellas) A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 61 66 100

Portugal
Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

España
Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

România
Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

France

Roche

Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: +385 1 4722 333

Irlanda, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.

Irlanda/L-Irlanda

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 6 7039831

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy

Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.