

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

Itovebi 3 mg comprimés pelliculés
Itovebi 9 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Itovebi 3 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 3 mg d'inavolisib.

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé contient 22 mg de lactose.

Itovebi 9 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 9 mg d'inavolisib.

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé contient 66 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Itovebi 3 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé rouge, rond et convexe, portant l'inscription « INA 3 » gravée sur une face.
Diamètre approximatif : 6 mm.

Itovebi 9 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé rose, ovale, portant l'inscription « INA 9 » gravée sur une face. Taille approximative : 13 mm (longueur), 6 mm (largeur).

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Itovebi, en association avec le palbociclib et le fulvestrant, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, à récepteurs aux œstrogènes (RE) positifs, HER2 négatif et présentant une mutation du gène *PIK3CA*, en récurrence pendant ou dans les 12 mois suivant la fin d'une hormonothérapie adjuvante (voir rubrique 5.1).

Les patients précédemment traités par un inhibiteur de CDK 4/6 en situation (néo)adjuvante doivent respecter un intervalle de temps d'au moins 12 mois entre l'arrêt du traitement par l'inhibiteur de CDK 4/6 et la survenue d'une récurrence.

Chez les femmes en pré/périménopause et chez les hommes, l'hormonothérapie doit être associée à un agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LHRH).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Itovebi doit être instauré par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

Les patients atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, RE positif, HER2 négatif, doivent être sélectionnés pour un traitement par Itovebi en fonction de la présence d'une ou plusieurs mutations du gène *PIK3CA* dans un échantillon tumoral ou plasmatique en utilisant un dispositif médical de diagnostic *in vitro* (DMDIV) marqué CE dans l'indication correspondante (voir rubrique 5.1). Si un DMDIV marqué CE n'est pas disponible, un test validé alternatif doit être utilisé. Si une mutation n'est pas détectée dans un type d'échantillon, une mutation pourrait être détectée dans l'autre type d'échantillon, s'il est disponible.

Posologie

La dose recommandée d'Itovebi est de 9 mg pris par voie orale, une fois par jour, au cours ou en dehors des repas.

Itovebi doit être administré en association avec le palbociclib et le fulvestrant. La dose recommandée de palbociclib est de 125 mg, prise par voie orale une fois par jour pendant 21 jours consécutifs, suivis de 7 jours sans traitement, ce qui constitue un cycle complet de 28 jours. La dose recommandée de fulvestrant est de 500 mg, administrée par voie intramusculaire les jours 1, 15 et 29, puis une fois par mois. Veuillez-vous référer aux Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) du palbociclib et du fulvestrant pour plus d'informations.

Le traitement par Itovebi des femmes en pré/périménopause et des hommes doit également inclure un agoniste de la LHRH conformément à la pratique clinique locale.

Durée du traitement

Il est recommandé de traiter les patients par Itovebi jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable.

Retard ou omission de prise

Les patients doivent être encouragés à prendre leur dose approximativement à la même heure chaque jour. En cas d'oubli d'une dose d'Itovebi, celle-ci peut être prise dans les 9 heures suivant l'heure de prise habituelle. Si plus de 9 heures se sont écoulées, la dose de cette journée ne doit pas être prise ce jour-là. Le jour suivant, Itovebi doit être pris à l'heure habituelle. Si le patient vomit après la prise d'Itovebi, il ne doit pas prendre de dose supplémentaire ce jour-là, mais reprendre le traitement le lendemain à l'heure habituelle.

Modifications de la posologie

La prise en charge des effets indésirables peut nécessiter une interruption temporaire, une réduction de la dose ou un arrêt définitif du traitement par Itovebi. Les recommandations de réduction de dose en cas d'effets indésirables sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Recommandations de réduction de dose en cas d'effets indésirables

Palier de dose	Dose et rythme d'administration
Dose initiale	9 mg par jour
Première réduction de dose	6 mg par jour
Seconde réduction de dose	3 mg par jour ^a
^a Le traitement par Itovebi doit être arrêté définitivement si les patients ne tolèrent pas la dose quotidienne de 3 mg.	

La dose d'Itovebi peut être à nouveau augmentée jusqu'à une dose quotidienne maximale de 9 mg en fonction de l'évaluation clinique du patient par le médecin traitant. Les recommandations d'adaptations posologiques en cas de survenue de certains effets indésirables sont présentées dans les tableaux 2 à 4.

Hyperglycémie

Tableau 2 : Modification de la posologie et prise en charge en cas d'hyperglycémie

Valeurs de la glycémie à jeun ^a	Recommandation
> LSN jusqu'à 160 mg/dL (> LSN jusqu'à 8,9 mmol/L)	- Aucun ajustement posologique d'Itovebi n'est nécessaire. - Envisager des modifications du régime alimentaire (par exemple : régime à faible teneur en glucides) et assurer une hydratation adéquate. - Envisager d'instaurer ou d'intensifier un traitement antihyperglycémiant par voie orale^b chez les patients présentant des facteurs de risque d'hyperglycémie^c.
> 160 jusqu'à 250 mg/dL (> 8,9 jusqu'à 13,9 mmol/L)	- Interrompre le traitement par Itovebi jusqu'à ce que la glycémie à jeun diminue à ≤ 160 mg/dL ($\leq 8,9$ mmol/L). - Instaurer ou intensifier un traitement antihyperglycémiant^b. - Reprendre le traitement par Itovebi au même palier de dose. - Si la glycémie à jeun persiste entre > 200 et 250 mg/dL (entre > 11,1 et 13,9 mmol/L) pendant 7 jours sous traitement antihyperglycémiant approprié, il est recommandé de consulter un professionnel de santé expérimenté dans le traitement de l'hyperglycémie.
> 250 jusqu'à 500 mg/dL (> 13,9 jusqu'à 27,8 mmol/L)	- Interrompre le traitement par Itovebi. - Instaurer ou intensifier un traitement antihyperglycémiant^b. - Administer une hydratation appropriée si nécessaire. - Si la glycémie à jeun diminue à ≤ 160 mg/dL ($\leq 8,9$ mmol/L) dans les 7 jours, reprendre le traitement par Itovebi au même palier de dose. - Si la glycémie à jeun diminue à ≤ 160 mg/dL ($\leq 8,9$ mmol/L) en ≥ 8 jours, reprendre le traitement par Itovebi en réduisant d'un palier la dose administrée (voir tableau 1). - Si la glycémie à jeun entre > 250 et 500 mg/dL (entre > 13,9 et 27,8 mmol/L) est de nouveau observée dans les 30 jours, interrompre le traitement par Itovebi jusqu'à ce que la glycémie à jeun diminue à ≤ 160 mg/dL ($\leq 8,9$ mmol/L). Reprendre le traitement par Itovebi en réduisant d'un palier la dose administrée (voir tableau 1).

Valeurs de la glycémie à jeun ^a	Recommandation
> 500 mg/dL (> 27,8 mmol/L)	• Interrompre le traitement par Itovebi. • Instaurer ou intensifier un traitement antihyperglycémiant^b. • Évaluer la déplétion volémique et la cétose, et administrer une hydratation appropriée. • Si la glycémie à jeun diminue à ≤ 160 mg/dL ($\leq 8,9$ mmol/L), reprendre le traitement par Itovebi en réduisant d'un palier la dose administrée (voir tableau 1). • Si la glycémie à jeun > 500 mg/dL (> 27,8 mmol/L) est de nouveau observée dans les 30 jours, arrêter définitivement le traitement par Itovebi.
LSN = limite supérieure de la normale ^a Les valeurs de la glycémie à jeun (glycémie plasmatique à jeun ou glycémie à jeun [GAJ]) doivent être vérifiées avant l'initiation du traitement. Les valeurs de glycémie à jeun mentionnées dans ce tableau reflètent le grade de l'hyperglycémie selon les critères CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 4.03. ^b Instaurer les traitements antihyperglycémiants appropriés, tels que la metformine, les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2), les insulino-sensibilisants (tels que les thiazolidinediones), les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), ou l'insuline, et examiner les résumés des caractéristiques du produit (RCP) respectifs pour les recommandations posologiques et d'adaptation de dose, y compris les recommandations locales sur le traitement de l'hyperglycémie. Dans l'étude INAVO120, la metformine était recommandée comme le traitement initial à privilégier. Voir rubriques 4.4 et 4.8. ^c Voir rubrique 4.4 pour les facteurs de risque d'hyperglycémie.	

Stomatite

Tableau 3 : Modification de la posologie et prise en charge en cas de stomatite

Grade ^a	Recommandation
Grade 1	• Aucun ajustement posologique d'Itovebi n'est nécessaire. • Instaurer ou intensifier un traitement médical approprié (par exemple un bain de bouche à base de corticoïdes) selon les indications cliniques.
Grade 2	• Interrompre le traitement par Itovebi jusqu'au retour à un grade ≤ 1. • Instaurer ou intensifier un traitement médical approprié. Reprendre le traitement par Itovebi au même palier de dose. • En cas de récurrence de stomatite de grade 2, suspendre le traitement par Itovebi jusqu'au retour à un grade ≤ 1, puis reprendre Itovebi en réduisant d'un palier la dose administrée (voir tableau 1).
Grade 3	• Interrompre le traitement par Itovebi jusqu'au retour à un grade ≤ 1. • Instaurer ou intensifier un traitement médical approprié. Reprendre le traitement par Itovebi en réduisant d'un palier la dose administrée (voir tableau 1).
Grade 4	• Arrêter définitivement le traitement par Itovebi.
^a Basé sur la version 5.0 des critères CTCAE.	

Tableau 4 : Modification de la posologie et prise en charge en cas d'autres effets indésirables

Grade ^a	Recommandation
Pour tous les grades : instaurer un traitement symptomatique et surveiller selon les indications cliniques.	
Grade 1	Aucun ajustement posologique d'Itovebi n'est nécessaire.
Grade 2	- Envisager l'interruption du traitement par Itovebi, selon les indications cliniques, jusqu'au retour à un grade ≤ 1. - Reprendre le traitement par Itovebi au même palier de dose.
Grade 3, premier événement	- Interrompre le traitement par Itovebi jusqu'au retour à un grade ≤ 1. - Reprendre le traitement par Itovebi au même palier de dose ou en réduisant d'un palier la dose administrée, selon les indications cliniques (voir tableau 1).
Grade 3, récidivant OU Grade 4, n'engageant pas le pronostic vital	- Interrompre le traitement par Itovebi jusqu'au retour à un grade ≤ 1. - Reprendre le traitement par Itovebi en réduisant d'un palier la dose administrée (voir tableau 1).
Grade 4, engageant le pronostic vital	Arrêter définitivement le traitement par Itovebi.
^a Basé sur la version 5.0 des critères CTCAE.	

Populations particulières

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Itovebi chez les enfants et les adolescents âgés de 0 à 17 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Personnes âgées

Aucun ajustement de la dose d'Itovebi n'est nécessaire chez les patients âgés de ≥ 65 ans sur la base de l'analyse pharmacocinétique de population. Les données sont limitées chez les patients âgés de ≥ 65 ans (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

La dose initiale recommandée d'Itovebi pour les patients présentant une insuffisance rénale modérée (DFGe (*Débit de Filtration Glomérulaire estimé*) compris entre 30 et < 60 mL/min selon le CDK-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*)) est de 6 mg par voie orale une fois par jour. Pour les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 mL/min selon le CDK-EPI), la dose initiale recommandée est de 3 mg par voie orale une fois par jour. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (DFGe entre 60 et < 90 mL/min).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale $> \text{LSN}$ jusqu'à $\leq 1,5 \times \text{LSN}$ ou ASAT $> \text{LSN}$ et bilirubine totale $\leq \text{LSN}$). La sécurité et l'efficacité d'Itovebi n'ont pas été établies chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration

Itovebi est un traitement par voie orale. Les comprimés peuvent être pris au cours ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés entiers, sans être mâchés, écrasés, dissous ou coupés.

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 d'Itovebi chez les patients atteints de diabète de type 1 ou de diabète de type 2 nécessitant un traitement antihyperglycémiant continu n'ont pas été étudiées car ces patients étaient exclus de l'étude INAVO120. Seul 1 patient atteint de diabète de type 2 a été inclus dans le bras Itovebi de l'étude INAVO120, ce qui doit être pris en compte lorsqu'Itovebi est prescrit chez les patients atteints de diabète. Les patients ayant des antécédents de diabète peuvent nécessiter une intensification du traitement antihyperglycémiant et une augmentation de la fréquence des tests de glycémie à jeun pendant le traitement par Itovebi. Le traitement par Itovebi ne doit pas être initié tant que la glycémie à jeun n'est pas optimisée. La consultation avec un professionnel de santé expérimenté dans le traitement de l'hyperglycémie doit être envisagée avant d'instaurer le traitement par Itovebi.

L'hyperglycémie a été fréquemment rapportée chez les patients traités par Itovebi. Des cas sévères d'hyperglycémie, incluant des cas d'acidocétose associés à des complications d'issue fatale, ont été rapportés.

Dans l'étude INAVO120, l'hyperglycémie a été prise en charge par un traitement antihyperglycémiant et des ajustements de la posologie d'Itovebi selon les indications cliniques (voir rubrique 4.8).

L'insuline à action rapide peut être utilisée comme traitement de secours de l'hyperglycémie.

L'expérience est limitée chez les patients recevant de l'insuline quand ils sont traités par Itovebi. Le risque potentiel d'hypoglycémie avec les médicaments antihyperglycémiants (par exemple, insuline, sulfonylurées) doit être pris en considération lorsqu'ils sont utilisés pour prendre en charge l'hyperglycémie avant l'interruption temporaire ou l'arrêt d'Itovebi.

Avant l'instauration du traitement par Itovebi, les patients doivent être informés des signes et symptômes de l'hyperglycémie (par exemple, soif excessive, mictions plus fréquentes, vision trouble, confusion mentale, difficultés à respirer ou augmentation de l'appétit avec perte de poids) et de la nécessité de contacter immédiatement un professionnel de santé si ces symptômes surviennent. Une hydratation optimale doit être maintenue avant et pendant le traitement.

La glycémie à jeun (glycémie plasmatique à jeun ou GAJ) et le taux d'HbA_{1c} doivent être évalués chez les patients avant le traitement par Itovebi et à intervalles réguliers pendant le traitement (voir tableau 5). La mise en place d'une surveillance de la glycémie à jeun à domicile doit être envisagée pour les patients présentant des facteurs de risque d'hyperglycémie ou présentant une hyperglycémie. Une prémédication par metformine peut être envisagée chez les patients présentant des facteurs de risque d'hyperglycémie. Tous les patients doivent être informés des changements de mode de vie qui peuvent avoir une influence sur la glycémie (par exemple, modifications du régime alimentaire, activité physique).

Tableau 5 : Calendrier de surveillance de la glycémie à jeun et de l'HbA_{1c}

	Calendrier recommandé pour la surveillance de la glycémie à jeun et des taux d'HbA_{1c} chez tous les patients traités par Itovebi
Lors de l'évaluation, avant l'instauration du traitement par Itovebi	Déterminer la glycémie à jeun (glycémie plasmatique à jeun ou GAJ), le taux d'HbA _{1c} , et optimiser la glycémie du patient (voir tableau 2).
Après l'instauration du traitement par Itovebi	Surveiller/auto-surveiller la glycémie à jeun une fois tous les 3 jours pendant la première semaine (jours 1 à 7), puis une fois par semaine pendant les 3 semaines suivantes (jours 8 à 28), puis une fois toutes les 2 semaines pendant les 8 semaines suivantes, et par la suite une fois toutes les 4 semaines, et selon les indications cliniques*. Envisager une surveillance/auto-surveillance plus fréquente de la glycémie à jeun, selon les indications cliniques*, chez les patients présentant des facteurs de risque d'hyperglycémie, incluant mais ne se limitant pas à un (pré)diabète, un taux d'HbA_{1c} ≥ 5,7 %, un IMC ≥ 30 kg/m², un âge ≥ 45 ans, des antécédents de diabète gestationnel et des antécédents familiaux de diabète. Des mesures plus fréquentes de la glycémie à jeun sont nécessaires chez les patients recevant un traitement concomitant par corticoïdes, présentant des infections intercurrentes ou d'autres affections pouvant nécessiter une prise en charge intensifiée de la glycémie. Ces mesures visent à prévenir une aggravation des troubles du métabolisme du glucose et des complications potentielles, notamment l'acidocétose diabétique. Chez ces patients, la surveillance des taux d'HbA_{1c} et des cétones (de préférence dans le sang), en plus de la glycémie à jeun, est recommandée. Instaurer ou adapter un traitement antihyperglycémiant selon les besoins (voir rubrique 4.2). Le taux d'HbA_{1c} doit être surveillé tous les 3 mois.
Si une hyperglycémie apparaît après l'instauration du traitement par Itovebi	Surveiller plus étroitement la glycémie à jeun selon les indications cliniques*. En fonction de la sévérité de l'hyperglycémie, le traitement par Itovebi peut être interrompu, diminué ou arrêté, comme décrit dans le tableau 2 (voir rubrique 4.2). Pendant le traitement par un antihyperglycémiant, la surveillance de la glycémie à jeun doit continuer au moins une fois par semaine pendant 8 semaines, puis une fois toutes les 2 semaines, et selon les indications cliniques*.
* Toutes les mesures de la glycémie doivent être réalisées à la discrétion du médecin et en fonction des indications cliniques.	

Stomatite

Des cas de stomatite ont été rapportés chez des patients traités par Itovebi (voir rubrique 4.8). En fonction de la sévérité de la stomatite, il peut être nécessaire d'interrompre, de réduire la posologie ou d'arrêter définitivement le traitement par Itovebi (voir tableau 3).

Dans l'étude INAVO120, un bain de bouche à base de corticoïdes était recommandé en prophylaxie de la stomatite. Parmi les patients ayant reçu Itovebi en association avec le palbociclib et le fulvestrant, une prophylaxie à base de dexaméthasone ou de triamcinolone a été utilisée chez respectivement 19,1 % et 1,2 % des patients.

Il convient de conseiller aux patients de commencer un bain de bouche à base de corticoïdes sans alcool dès les premiers signes de stomatite et d'éviter les bains de bouche contenant de l'alcool ou du peroxyde car ces derniers peuvent aggraver l'affection (voir rubrique 4.8). Des modifications du régime alimentaire (par exemple, éviter les aliments épicés) doivent être envisagées.

Utilisation chez les patients ayant précédemment reçu un inhibiteur de CDK 4/6

Les informations sur l'efficacité de l'association d'Itovebi, palbociclib et fulvestrant sont très limitées chez les patients ayant précédemment reçu un inhibiteur de CDK 4/6 dans le cadre d'un traitement néoadjuvant ou adjuvant. L'efficacité pourrait être plus faible chez ces patients.

Lactose

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Sodium

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

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Inhibiteurs et inducteurs du CYP

Les résultats d'études cliniques ont montré que les métabolites prédominants de l'inavolisib ne sont pas médiés par les enzymes CYP et que l'hydrolyse était la principale voie métabolique. Cela suggère une faible probabilité d'interactions cliniquement pertinentes entre l'inavolisib et les inhibiteurs ou les inducteurs du CYP.

Substrats du CYP

L'inavolisib induit le CYP3A et est un inhibiteur temps-dépendant du CYP3A *in vitro*. Par conséquent, l'inavolisib doit être utilisé avec précaution en association avec des substrats sensibles du CYP3A4 ayant une marge thérapeutique étroite (par exemple : l'alfentanil, l'astémizole, le cisapride, la cyclosporine, la quinidine, le sirolimus, le tacrolimus), car l'inavolisib peut augmenter ou diminuer l'exposition systémique de ces substrats.

De plus, l'inavolisib induit le CYP2B6, le CYP2C8, le CYP2C9 et le CYP2C19 *in vitro*. Par conséquent, l'inavolisib doit être utilisé avec précaution en association avec des substrats sensibles de ces enzymes avec une marge thérapeutique étroite (par exemple : le paclitaxel, la warfarine, la phénytoïne, la S-méphénytoïne) car l'inavolisib peut diminuer leur exposition systémique et par conséquent conduire à une diminution de leur efficacité.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

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

Femmes

Il doit être conseillé aux patientes d'utiliser une contraception non hormonale efficace pendant le traitement par Itovebi et pendant 1 semaine après l'administration de la dernière dose d'Itovebi.

Hommes

On ne sait pas si l'inavolisib est présent dans le sperme. Afin d'éviter une exposition potentielle du fœtus pendant la grossesse, les patients de sexe masculin dont la partenaire est en âge de procréer ou dont la partenaire est enceinte doivent utiliser un préservatif pendant le traitement par Itovebi et pendant 1 semaine après l'administration de la dernière dose d'Itovebi.

Grossesse

Il est nécessaire de s'assurer que les femmes en âge de procréer ne sont pas enceintes avant d'instaurer le traitement par Itovebi. Les femmes enceintes doivent être clairement informées du risque potentiel pour le fœtus.

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

Allaitement

On ne sait pas si l'inavolisib/ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu pendant la durée du traitement par Itovebi et jusqu'à 1 semaine après l'administration de la dernière dose d'Itovebi.

Fertilité

Aucune donnée sur l'effet d'inavolisib sur la fertilité humaine n'est disponible. D'après les études effectuées chez l'animal, l'inavolisib peut avoir un impact sur la fertilité des femmes et des hommes en âge de procréer (voir rubrique 5.3).

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

Itovebi a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, car des cas de fatigue ont été rapportés au cours du traitement par Itovebi.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents chez les patients ayant reçu Itovebi étaient l'hyperglycémie (59,9 %), la stomatite (51,2 %), les diarrhées (48,1 %), la thrombopénie (48,1 %), la fatigue (37,7 %), l'anémie (37 %), les nausées (27,8 %), la diminution de l'appétit (23,5 %), l'éruption cutanée (22,8 %), les céphalées (21 %), la diminution du poids (17,3 %), les vomissements (14,8 %) et l'infection des voies urinaires (13 %).

Les effets indésirables graves les plus fréquents rapportés chez les patients ayant reçu Itovebi étaient l'anémie (1,9 %), les diarrhées (1,2 %) et l'infection des voies urinaires (1,2 %).

Un arrêt définitif d'Itovebi en raison d'un effet indésirable est survenu chez 3,1 % des patients. Les effets indésirables ayant entraîné l'arrêt définitif d'Itovebi étaient l'hyperglycémie (1,2 %), la stomatite (0,6 %), l'augmentation du taux d'alanine aminotransférase (ALAT) (0,6 %) et la diminution du poids (0,6 %).

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes MedDRA dans le tableau 6, sur la base des données de 162 patients atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique

ayant reçu Itovebi en association avec le palbociclib et le fulvestrant dans l'étude randomisée de phase 3 INAVO120 et de données post-commercialisation. La durée médiane du traitement par Itovebi au moment de l'analyse était de 9,2 mois (intervalle : 0 à 38,8 mois).

Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont classés par ordre de fréquence, les plus fréquents en premier. La catégorie de fréquence correspondant à chaque effet indésirable repose sur la convention 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 ($< 1/10\,000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 6 : Effets indésirables observés chez les patients traités par Itovebi

Classe de systèmes d'organes Effet indésirable	Itovebi + palbociclib + fulvestrant N = 162		
	Catégorie de fréquence (tous les grades)	Tous les grades (%)	Grades 3-4 (%)
Infections et infestations			
Infection des voies urinaires	Très fréquent	13	1,2*
Affections hématologiques et du système lymphatique			
Thrombopénie	Très fréquent	48,1	14,2
Anémie	Très fréquent	37	6,2*
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Hyperglycémie ^a	Très fréquent	59,9	5,6*
Diminution de l'appétit	Très fréquent	23,5	0
Hypokaliémie	Très fréquent	16	2,5
Hypocalcémie	Fréquent	8,6	1,2*
Acidocétose	Peu fréquent ^b	–	–
Affections du système nerveux			
Céphalées	Très fréquent	21	0
Affections oculaires			
Sécheresse oculaire	Fréquent	8,6	0
Affections gastro-intestinales			
Stomatite ^c	Très fréquent	51,2	5,6*
Diarrhées	Très fréquent	48,1	3,7*
Nausées	Très fréquent	27,8	0,6*
Douleur abdominale	Très fréquent	15,4	0,6*
Vomissements	Très fréquent	14,8	0,6*
Dysgueusie	Fréquent	8,6	0
Dyspepsie	Fréquent	8	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Eruption cutanée ^d	Très fréquent	22,8	0
Alopécie	Très fréquent	18,5	0
Sécheresse cutanée ^e	Très fréquent	13	0

Classe de systèmes d'organes Effet indésirable	Itovebi + palbociclib + fulvestrant N = 162		
	Catégorie de fréquence (tous les grades)	Tous les grades (%)	Grades 3-4 (%)
Dermatite ^f	Fréquent	2,5	0
Folliculite	Fréquent	1,2	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Fatigue	Très fréquent	37,7	1,9*
Investigations			
Augmentation de l'alanine aminotransférase	Très fréquent	17,3	3,7*
Diminution du poids	Très fréquent	17,3	3,7*
Augmentation de l'insuline sanguine	Fréquent	6,2	0
Classification selon les critères CTCAE version 5.0. * Aucun événement de grade 4 n'a été observé. ^a Inclut hyperglycémie, augmentation de la glycémie, crise hyperglycémique, augmentation des protéines glyquées sériques, intolérance au glucose, diabète, diabète de type 2 et augmentation de l'hémoglobine glycosylée. ^b Effet indésirable rapporté depuis la commercialisation. La catégorie de fréquence a été estimée comme la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % calculé sur la base du nombre total de patients exposés à Itovebi dans les essais cliniques. ^c Inclut ulcère aphteux, glossite, glossodynie, ulcération labiale, ulcération buccale, inflammation de la muqueuse et stomatite. ^d Inclut éruption cutanée, éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée maculopapuleuse, éruption cutanée papuleuse, éruption cutanée prurigineuse et éruption cutanée pustuleuse. ^e Inclut sécheresse cutanée, fissures cutanées, xérose et xérodermie. ^f Inclut dermatite, dermatite acnéiforme et dermatite bulleuse.			

Description d'effets indésirables d'intérêt particulier

Hyperglycémie

Dans l'étude INAVO120, une hyperglycémie de tout grade a été rapportée chez 59,9 % des patients traités par Itovebi en association avec le palbociclib et le fulvestrant ; des événements de grade 2 et de grade 3 ont été rapportés, respectivement, chez 38,3 % et 5,6 % des patients (sur la base de la version 5.0 des critères CTCAE). Parmi les patients ayant présenté une hyperglycémie, le taux de nouveaux événement d'hyperglycémie a été plus élevé au cours des deux premiers mois de traitement, avec un délai médian jusqu'à la première apparition de 7 jours (intervalle : 2 à 955 jours).

Parmi les 97 patients ayant reçu Itovebi en association avec le palbociclib et le fulvestrant et ayant présenté une hyperglycémie, 74,2 % (72/97) ont reçu des médicaments antihyperglycémiques, dont des inhibiteurs de SGLT2, des thiazolidinediones et des inhibiteurs de la DPP-4 pour la prophylaxie ou le traitement de l'hyperglycémie. Tous les patients ayant reçu des médicaments antihyperglycémiques ont reçu de la metformine, soit en monothérapie soit en association avec d'autres médicaments antihyperglycémiques (c'est-à-dire insuline, inhibiteurs de la DPP-4 et sulfonyles) ; et 11,3 % (11/97) ont reçu de l'insuline (voir rubrique 4.4).

Chez les patients présentant une glycémie à jeun > 160 mg/dL (> 8,9 mmol/L) avec une amélioration d'au moins un grade (voir tableau 2) de la glycémie à jeun (n = 52), le délai médian jusqu'à l'amélioration était de 8 jours (intervalle : 2 à 43 jours).

L'hyperglycémie a conduit à l'interruption temporaire d'Itovebi chez 27,8 % des patients, à une réduction de la dose d'Itovebi chez 2,5 % des patients et à l'arrêt d'Itovebi chez 1,2 % des patients.

Stomatite

Une stomatite a été rapportée chez 51,2 % des patients traités par Itovebi en association avec le palbociclib et le fulvestrant. Des événements de grade 1 ont été rapportés chez 32,1 % des patients, des événements de grade 2 chez 13,6 % des patients et des événements de grade 3 chez 5,6 % des patients. Parmi les patients ayant présenté une stomatite, le délai médian de survenue du premier événement a été de 13 jours (intervalle : 1 à 610 jours).

La stomatite a conduit à l'interruption temporaire d'Itovebi chez 9,9 % des patients, à une réduction de la dose d'Itovebi chez 3,7 % des patients et à l'arrêt d'Itovebi chez 0,6 % des patients.

Chez les patients ayant reçu Itovebi en association avec le palbociclib et le fulvestrant, 24,1 % ont utilisé un bain de bouche contenant de la dexaméthasone pour la prise en charge des stomatites (voir rubrique 4.4).

Diarrhées

Des diarrhées ont été rapportées chez 48,1 % des patients traités par Itovebi en association avec le palbociclib et le fulvestrant. Des événements de grade 1 ont été rapportés chez 27,8 % des patients, des événements de grade 2 chez 16,7 % des patients et des événements de grade 3 chez 3,7 % des patients. Parmi les patients ayant présenté des diarrhées, le délai médian de survenue du premier événement a été de 15 jours (intervalle : 2 à 602 jours).

Les diarrhées ont conduit à l'interruption temporaire d'Itovebi chez 6,8 % des patients, à une réduction de la dose d'Itovebi chez 1,2 % des patients, et n'a conduit à l'arrêt d'Itovebi chez aucun des patients.

Des médicaments antidiarrhéiques (par exemple, lopéramide) ont été utilisés chez 28,4 % des patients ayant reçu Itovebi en association avec le palbociclib et le fulvestrant pour la prise en charge des symptômes.

Personnes âgées

Une analyse de la sécurité d'Itovebi comparant des patients âgés de ≥ 65 ans (14,8 %) à des patients plus jeunes (85,2 %) suggère une incidence plus élevée de modification de posologie/interruption de traitement d'Itovebi (79,2 % contre 68,1 %).

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

La dose la plus élevée d'Itovebi administrée dans l'étude INAVO120 était de 18 mg chez un patient. Cet événement de surdosage accidentel s'est résolu en un jour et n'a pas nécessité de traitement ni conduit à une modification de dose des médicaments à l'étude.

En cas de surdosage, les patients doivent être étroitement surveillés et recevoir un traitement symptomatique. Il n'existe pas d'antidote connu pour Itovebi.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, inhibiteurs de PI3K, Code ATC : L01EM06

Mécanisme d'action

L'inavolisib est un inhibiteur de l'isoforme alpha de la sous-unité catalytique (protéine p110 α ; codée par le gène *PIK3CA*) de la phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase (PI3K). De plus, l'inavolisib favorise la dégradation de la protéine p110 α mutée (dégradeur de protéines mutantes). La voie de signalisation PI3K est fréquemment dérégulée dans le cancer du sein RH positif, souvent en raison de mutations activatrices du gène *PIK3CA*. Grâce à son double mécanisme d'action, l'inavolisib inhibe l'activité des cibles en aval de la voie de signalisation PI3K, y compris l'AKT, ce qui entraîne une diminution de la prolifération cellulaire et l'induction de l'apoptose dans les lignées cellulaires de cancer du sein présentant une mutation du gène *PIK3CA*.

Efficacité et sécurité cliniques

Cancer du sein localement avancé ou métastatique

Selon les données issues de l'étude INAVO120, les patients concernés sont définis comme des patients hormonorésistants (récidive de la maladie pendant ou dans les 12 mois suivant la fin d'une hormonothérapie adjuvante) et n'ayant pas reçu de traitement antérieur pour leur maladie localement avancée ou métastatique.

INAVO120

L'efficacité d'Itovebi en association avec le palbociclib et le fulvestrant a été évaluée dans une étude de phase 3, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, chez des patients adultes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH positif, HER2 négatif, avec mutation du gène *PIK3CA*, dont la maladie a progressé pendant ou dans les 12 mois suivant la fin d'une hormonothérapie adjuvante (homonorésistance) et qui n'avaient pas reçu de traitement systémique antérieur pour leur maladie localement avancée ou métastatique. L'étude a inclus des patients ayant reçu une hormonothérapie (néo)adjuvante antérieure, y compris un inhibiteur de CDK4/6 dans le cas où la progression était survenue > 12 mois après la fin de la phase de traitement (néo)adjuvant par un inhibiteur de CDK4/6, et qui avaient une HbA_{1c} < 6 % et une glycémie à jeun < 126 mg/dL. L'étude a exclu les patients atteints de diabète de type 1 ou de diabète de type 2 nécessitant un traitement antihyperglycémiant continu au début de l'étude, ceux ayant reçu un traitement antérieur par fulvestrant (sauf dans le cadre d'un traitement néoadjuvant d'une durée $\leq$ 6 mois), ainsi que les patients présentant des métastases du système nerveux central connues et non traitées ou actives (progressant ou nécessitant des anticonvulsivants ou des corticoïdes pour un contrôle symptomatique).

Le statut mutationnel du gène *PIK3CA* a été déterminé de manière prospective par l'analyse de l'ADN tumoral circulant (ADNtc) dérivé du plasma, au moyen d'un test de séquençage de nouvelle génération (NGS) (tests FoundationOne® Liquid CDx ou PredicineCARE™) réalisé dans un laboratoire central (87,4 %), ou dans des laboratoires locaux (12,6 %), à l'aide de divers tests validés d'amplification en chaîne par polymérase (PCR) ou de NGS sur le tissu tumoral ou le plasma. Les mutations suivantes du gène *PIK3CA*, au niveau des positions d'acides aminés indiquées rendaient possible l'inclusion : 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, et M1043I/T/V. Au moins une mutation du gène *PIK3CA* permettant l'éligibilité a été identifiée dans au moins une de ces positions d'acides aminés dans chacun des échantillons de patients inclus.

Sur la base des résultats du test central FoundationOne® Liquid CDx, les altérations de *PIK3CA* les plus fréquentes étaient des variants courts aux acides aminés H1047 (n = 115, 42,6 %), E545 (n = 58,

21,5 %) et E542 (n = 39, 14,4 %). Les échantillons de 25 patients étaient porteurs de plus d'une altération du gène *PIK3CA* (c'est-à-dire de mutations multiples de *PIK3CA*), et 33 patients présentaient des altérations moins fréquentes du gène *PIK3CA*.

Au total, 325 patients ont été randomisés selon un rapport de 1:1 pour recevoir soit Itovebi 9 mg (n = 161), soit un placebo (n = 164), par voie orale une fois par jour, en association avec le palbociclib et le fulvestrant, jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable. De plus, les femmes en pré/périménopause et les hommes ont reçu un agoniste de la LHRH pendant toute la durée du traitement. La randomisation a été stratifiée selon la présence d'une maladie viscérale (oui ou non), la résistance à l'hormonothérapie (primaire ou secondaire) et la région géographique (Amérique du Nord/Europe de l'Ouest, Asie, autre).

Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'inclusion étaient les suivantes : âge médian de 54 ans (intervalle : 27 à 79 ans, 18,2 % avaient ≥ 65 ans) ; 98,2 % étaient des femmes ; 38,2 % étaient en pré/périménopause ; 58,8 % étaient de type caucasiens, 38,2 % asiatiques, 2,5 % d'origine ethnique inconnue, 0,6 % noirs ou afro-américains ; 6,2 % hispaniques ou latino-américains ; et présentaient un indice de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 (63,4 %) ou 1 (36,3 %). Le tamoxifène (56,9 %) et les inhibiteurs de l'aromatase (50,2 %) étaient les traitements hormonaux adjuvants les plus fréquemment utilisés. Trois patients (0,9 %) ont reçu un traitement antérieur par inhibiteur de CDK4/6. Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'inclusion étaient équilibrées et comparables entre les bras de l'étude.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la survie sans progression (Progression-Free Survival - PFS) évaluée par le médecin investigateur selon les critères RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) version 1.1. Les critères d'évaluation secondaires de l'efficacité incluaient la survie globale (Overall Survival - OS), le taux de réponse objective (Objective Response Rate - ORR), l'obtention d'une réponse durable (best overall response – BOR), le taux de bénéfice clinique (clinical benefit rate - CBR), la durée de la réponse (duration of response - DOR) et le délai jusqu'à la détérioration confirmée (time to confirmed deterioration - TTDC) de la douleur, de la fonction physique, du fonctionnement et de l'état de santé général/qualité de vie liée à la santé (HRQoL).

Les résultats d'efficacité sont résumés dans le tableau 7, la figure 1 et la figure 2. Les résultats de la PFS évaluée par le médecin investigateur étaient corroborés par des résultats concordants issus de la revue centralisée indépendante réalisée en aveugle (BICR - blinded independent central review).

Tableau 7 : Résultats d'efficacité chez les patients atteints de cancer du sein localement avancé ou métastatique dans l'étude INAVO120

Critère d'efficacité	Itovebi + palbociclib + fulvestrant N = 161	Placebo + palbociclib + fulvestrant N = 164
Survie sans progression évaluée par le médecin investigateur ^a		
Patients avec événement, n (%)	82 (50,9)	113 (68,9)
Médiane, mois (IC à 95 %)	15 (11,3 ; 20,5)	7,3 (5,6 ; 9.3)
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,43 (0,32 ; 0,59)	
Valeur de p	< 0,0001	
Survie globale ^{b,c}		
Patients avec événement, n (%)	72 (44,7)	82 (50)
Médiane, mois (IC à 95 %)	34 (28,4 ; 44,8)	27 (22,8 ; 38,7)

Critère d'efficacité	Itovebi + palbociclib + fulvestrant N = 161	Placebo + palbociclib + fulvestrant N = 164
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,67 (0,48 ; 0,94)	
Valeur de p	0,0190	
Taux de réponse objective ^{b, d}		
Patients avec RC ou RP, n (%)	101 (62,7)	46 (28)
IC à 95 %	(54,8 ; 70,2)	(21,3 ; 35,6)
Valeur de p	< 0,0001	
Durée de la réponse ^b		
DOR médiane, mois (IC à 95 %)	19,2 (14,7 ; 28,3)	11,1 (8,5 ; 20,2)
IC = intervalle de confiance ; RC = réponse complète ; ; RP = réponse partielle		
^a Selon les critères RECIST version 1.1. Basée sur l'analyse primaire (date de fin de recueil des données cliniques : 29 septembre 2023).		
^b Basés sur l'analyse finale de la survie globale (date de fin de recueil des données cliniques : 15 novembre 2024).		
^c Le seuil prédéfini de signification statistique était p < 0,0469.		
^d Selon les critères RECIST version 1.1. L'ORR est défini comme la proportion de patients présentant une RC ou une RP à deux occurences consécutives à ≥ 4 semaines d'intervalle, telle que déterminée par l'investigateur.		

Figure 1. Survie sans progression évaluée par le médecin investigateur chez les patients atteints de cancer du sein localement avancé ou métastatique dans l'étude INAVO120

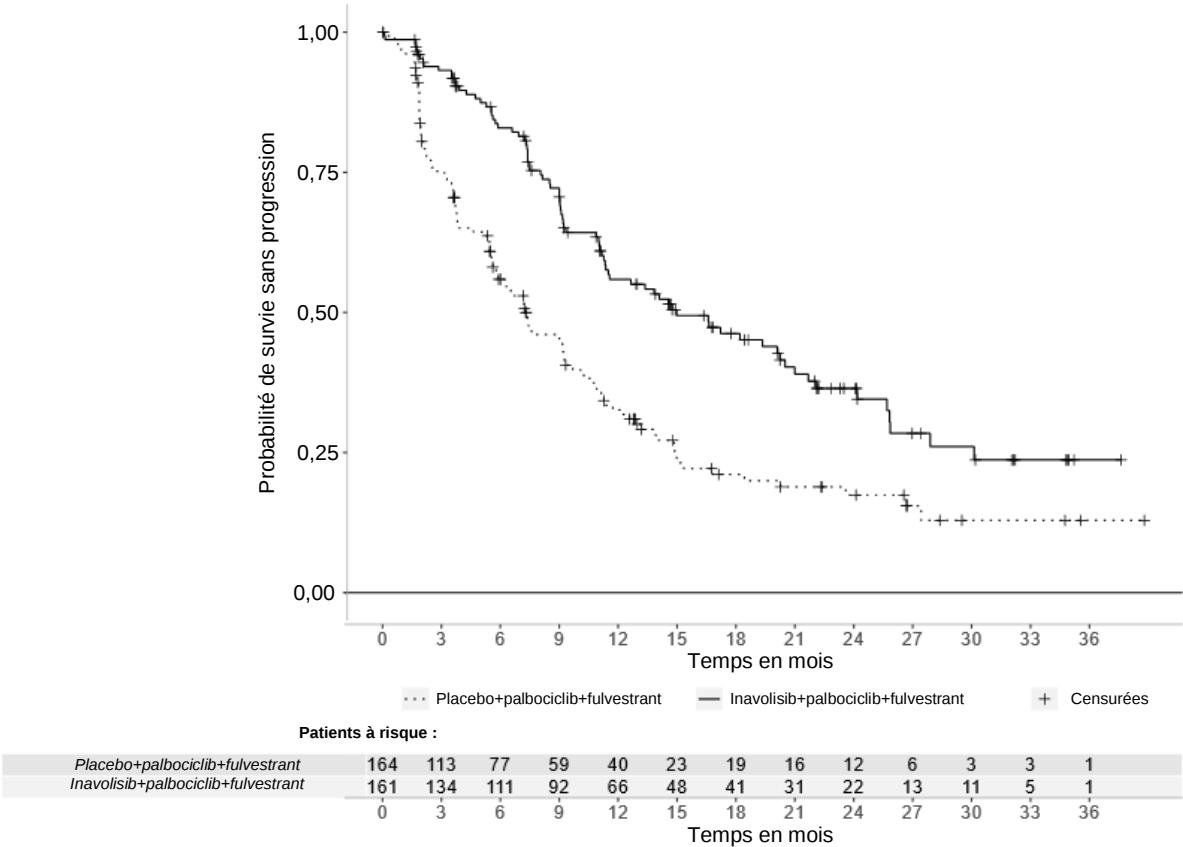
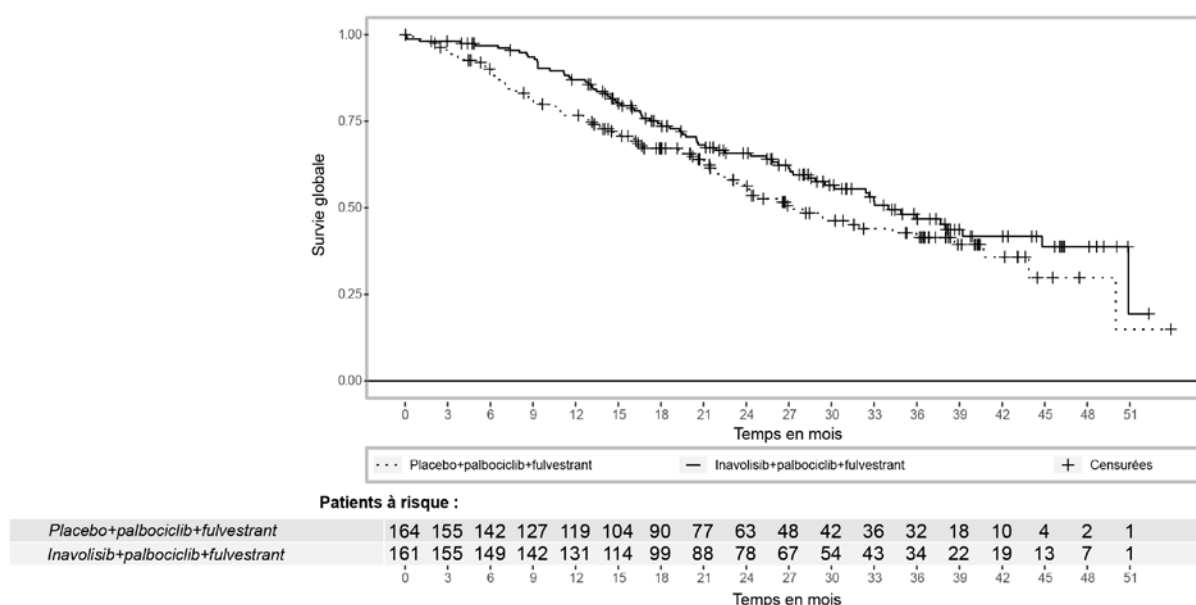


Figure 2. Survie globale chez les patients atteints de cancer du sein localement avancé ou métastatique dans l'étude INAVO120



Population pédiatrique

L'Agence Européenne des Médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Itovebi 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 paramètres pharmacocinétiques de l'inavolisib ont été établis chez des sujets sains et chez des patients atteints de tumeurs solides localement avancées ou métastatiques avec mutation du gène *PIK3CA*, y compris le cancer du sein, dans le cadre d'un schéma posologique par voie orale allant de 6 à 12 mg par jour, ainsi que chez des sujets sains à une dose unique de 9 mg.

Les paramètres pharmacocinétiques de l'inavolisib sont présentés sous forme de moyenne géométrique (coefficient de variation géométrique ([CVg] %)) après l'administration de la posologie recommandée et approuvée, sauf mention contraire. D'après l'analyse de pharmacocinétique de population, l'aire sous la courbe (ASC) à l'état d'équilibre de l'inavolisib était de 1 019 h·ng/mL (29 %) et la concentration maximale (C_{max}) était de 67 ng/mL (28 %). Les concentrations à l'état d'équilibre devaient être atteintes au 5^{ème} jour.

Avec une posologie de 9 mg une fois par jour, le ratio d'accumulation moyen géométrique était d'environ 2 fois.

Absorption

Le délai jusqu'à l'obtention d'une concentration plasmatique maximale (T_{max}) a été atteint après une médiane de 3 heures (intervalle : 0,5 à 4 heures) à l'état d'équilibre, après l'administration d'une dose quotidienne de 9 mg d'inavolisib à jeun.

La biodisponibilité orale absolue de l'inavolisib était de 76 %.

Effet de la prise de nourriture

Aucun effet cliniquement significatif de la prise de nourriture sur l'exposition à l'inavolisib n'a été observé. Le rapport des moyennes géométriques (RMG) (IC à 90 %) de l'ASC₀₋₂₄ comparant l'état postprandial à l'état de jeûne était de 0,895 (0,737 – 1,09) après une dose unique et de 0,876 (0,701 – 1,09) à l'état d'équilibre. Le RMG (IC à 90 %) de la C_{max} comparant l'état postprandial à l'état de jeûne était de 0,925 (0,748 – 1,14) après une dose unique et de 0,910 (0,712 – 1,16) à l'état d'équilibre.

Distribution

La liaison de l'inavolisib aux protéines plasmatiques chez l'Homme est de 37 % et ne semble pas dépendante de la concentration dans l'intervalle testé (0,1 – 10 µM). Chez l'Homme, l'estimation du volume de distribution à l'état d'équilibre après administration par voie orale est de 155 L (26 %), d'après l'analyse de pharmacocinétique de population.

Biotransformation

Après administration par voie orale d'une dose unique de 9 mg d'inavolisib radiomarqué à des sujets sains, la molécule mère était le principal composé retrouvé dans le plasma et les urines. L'hydrolyse était la principale voie métabolique. Aucune enzyme d'hydrolyse spécifique impliquée dans le métabolisme de l'inavolisib n'a été identifiée.

Élimination

Après administration par voie orale d'une dose unique de 9 mg d'inavolisib radiomarqué à des sujets sains, 48,5 % de la dose administrée ont été retrouvés dans les urines (40,4 % sous forme inchangée) et 48 % dans les fèces (10,8 % sous forme inchangée).

Au cours des études cliniques, d'après l'analyse de pharmacocinétique de population, la moyenne géométrique des estimations individuelles de la demi-vie d'élimination de l'inavolisib était de 15 heures (24 %) après administration d'une dose unique de 9 mg. La clairance totale estimée de l'inavolisib est de 8,8 L/h (29 %).

Linéarité/non-linéarité

Des données limitées suggèrent une proportionnalité à la dose dans l'intervalle des doses testées (6 à 12 mg) pour la C_{max} et l'ASC₀₋₂₄ après une dose unique, ainsi que pour l'ASC₀₋₂₄ à l'état d'équilibre ; cependant, pour la C_{max} à l'état d'équilibre, les données suggèrent une non-proportionnalité.

Interactions médicamenteuses

Les résultats des études cliniques indiquent que les métabolites prédominants de l'inavolisib ne sont pas médiés par les enzymes CYP, ce qui suggère une faible probabilité d'interactions cliniquement pertinentes entre l'inavolisib et les inhibiteurs ou inducteurs des CYP. De plus, les résultats *in vitro* indiquent que l'inavolisib n'inhibe pas les enzymes CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP2D6.

Des études *in vitro* ont montré que l'inavolisib ne semble pas avoir la capacité d'inhiber les transporteurs de médicaments pertinents testés. De plus, l'inavolisib est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp) et de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP) *in vitro*. Cependant, compte tenu de l'ensemble des caractéristiques pharmacocinétiques de l'inavolisib, les inhibiteurs ou les inducteurs de la P-gp et/ou de la BCRP ne devraient pas entraîner d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives avec l'inavolisib.

Populations particulières

Personnes âgées

D'après l'analyse de pharmacocinétique de population, aucune différence cliniquement pertinente des paramètres pharmacocinétiques de l'inavolisib n'a été observée entre les patients âgés de 65 ans et plus et ceux âgés de moins de 65 ans. Sur les 162 patients qui ont reçu Itovebi dans l'étude INAVO120, 24 patients étaient âgés de ≥ 65 ans.

Insuffisance rénale

Les analyses de pharmacocinétique de population ont indiqué qu'une insuffisance rénale légère n'est pas une covariable cliniquement pertinente de l'exposition à l'inavolisib. Les paramètres pharmacocinétiques de l'inavolisib chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (DFGe de 60 à < 90 mL/min) ont été similaires à ceux observés chez les patients présentant une fonction rénale normale. L'ASC et la $C_{\max}$ de l'inavolisib étaient respectivement 73 % et 11 % plus élevées chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (DFGe compris entre 30 et < 60 mL/min), et 123 % et 33 % plus élevées chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 mL/min) par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale (DFGe ≥ 90 mL/min).

Insuffisance hépatique

Les analyses de pharmacocinétique de population ont indiqué qu'une insuffisance hépatique légère n'est pas une covariable cliniquement pertinente de l'exposition à l'inavolisib. Les paramètres pharmacocinétiques de l'inavolisib chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale $> \text{LSN}$ à $\leq 1,5 \times \text{LSN}$ ou ASAT $> \text{LSN}$ et bilirubine totale $\leq \text{LSN}$) ont été similaires à ceux observés chez les patients ayant une fonction hépatique normale. L'effet d'une insuffisance hépatique modérée à sévère sur les paramètres pharmacocinétiques de l'inavolisib n'a pas été étudié.

5.3 Données de sécurité préclinique

Génotoxicité

L'inavolisib n'a pas montré de potentiel mutagène lors du test de mutagenèse bactérienne.

L'inavolisib a montré une clastogénicité *in vitro* ; cependant, aucune preuve de génotoxicité *in vivo* induite par l'inavolisib (clastogénicité, aneugénicité ou dommages à l'ADN) n'a été observée dans les études sur le micronoyau et le test des comètes chez le rat, à des doses allant jusqu'à une dose maximale tolérée (DMT) correspondant à 16 fois l'exposition observée à une dose clinique de 9 mg.

Cancérogénicité

Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée avec l'inavolisib.

Toxicité sur le développement

Une étude sur le développement embryo-fœtal menée chez des rats Sprague-Dawley a mis en évidence des effets dose-dépendants liés à l'inavolisib sur le développement embryo-fœtal, notamment une diminution du poids fœtal et du poids placentaire, des pertes post-implantatoires, une viabilité fœtale plus faible et une tératogénicité (malformations externes, viscérales et squelettiques chez le fœtus), l'exposition maternelle à la dose sans effet toxique observé (Non Observable Adverse Effect Level - NOAEL) correspondant à 0,2 fois l'exposition observée avec une dose clinique de 9 mg.

Fertilité

Aucune étude spécifique de fertilité n'a été menée avec l'inavolisib.

Chez les rats mâles, une atrophie dose-dépendante de la prostate et des vésicules séminales ainsi qu'une diminution du poids des organes, sans corrélation microscopique au niveau de l'épididyme et des testicules, ont été observées (à une NOAEL $\geq 0,4$ fois l'exposition observée avec une dose clinique de 9 mg). Ces résultats étaient réversibles. Chez les chiens mâles, un épaississement focal du contenu des tubules séminifères, la présence de spermatides multinucléés dans les testicules, ainsi qu'une dégénérescence/nécrose épithéliale dans l'épididyme, ont été observés après 4 semaines d'administration (à ≥ 2 fois l'exposition observée avec une dose clinique de 9 mg). Après 3 mois d'administration à une exposition allant jusqu'à 1,2 fois celle observée à une dose clinique de 9 mg, une diminution réversible du nombre total de spermatozoïdes a été observée avec une dose sans effet toxique observé (NOAEL) de 0,4 fois l'exposition à une dose clinique de 9 mg mais aucune anomalie microscopique liée à l'inavolisib n'a été observée dans les testicules ou les épididymes, ni d'effets sur la concentration, la motilité ou la morphologie des spermatozoïdes.

Chez les rates, une atrophie minime à légère de l'utérus et du vagin, une diminution du nombre de follicules ovariens ainsi que des observations suggérant une interruption/altération du cycle œstral ont été constatées (à $\geq 1,2$ fois l'exposition observée avec une dose clinique de 9 mg), avec une NOAEL de 0,5 fois l'exposition observée avec une dose clinique de 9 mg. Ces résultats n'ont pas été observés après la période de récupération dans l'étude de toxicité de 4 semaines. La récupération n'a pas été évaluée dans l'étude de 3 mois chez le rat.

Autre

Les effets indésirables non observés dans les études cliniques, mais constatés chez des animaux soumis à des niveaux d'exposition semblables à ceux utilisés pour l'homme et qui pourraient avoir une signification clinique, incluaient une inflammation chez le chien et une dégénérescence du cristallin chez le rat. L'inflammation est cohérente avec les effets pharmacologiques attendus de l'inhibition de PI3K et était généralement dose-dépendante et réversible. Une dégénérescence minime des fibres du cristallin observée chez certains rats (à $\geq 3,6$ fois l'exposition observée avec une dose clinique de 9 mg) a été considérée comme irréversible.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé d'Itovebi 3 mg et 9 mg

Lactose monohydraté
Stéarate de magnésium (E 470b)
Cellulose microcristalline (E 460)
Carboxyméthylamidon sodique

Pelliculage d'Itovebi 3 mg

Alcool polyvinylique, partiellement hydrolysé
Dioxyde de titane (E 171)
Macrogol
Talc (E 553b)
Oxyde de fer rouge (E 172)

Pelliculage d'Itovebi 9 mg

Alcool polyvinylique, partiellement hydrolysé

Dioxyde de titane (E 171)

Macrogol

Talc (E 553b)

Oxyde de fer rouge (E 172)

Oxyde de fer jaune (E 172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température. A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes prédécoupées unitaires alu/alu (aluminium/aluminium) dans des boîtes de 28 × 1 comprimés pelliculés.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1

79639 Grenzach-Wyhlen

Allemagne

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

EU/1/25/1942/001

EU/1/25/1942/002

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

Date de première autorisation : 18 juillet 2025

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(S) RESPONSABLE(S) 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(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

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**EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Itovebi 3 mg comprimés pelliculés
inavolisib

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

Chaque comprimé pelliculé contient 3 mg d'inavolisib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

28 × 1 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie orale

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

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité

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

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

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

EU/1/25/1942/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

itovebi 3 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 OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Itovebi 3 mg comprimés
inavolisib

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

Roche Registration GmbH

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Lu. Ma. Me. Je. Ve. Sa. Di.

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

Itovebi 9 mg comprimés pelliculés
inavolisib

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

Chaque comprimé pelliculé contient 9 mg d'inavolisib.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient également du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

28 ×1 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie orale

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

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

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

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

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

EU/1/25/1942/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

itovebi 9 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 OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Itovebi 9 mg comprimés
inavolisib

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

Roche Registration GmbH

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Lu. Ma. Me. Je. Ve. Sa. Di.

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Itovebi 3 mg comprimés pelliculés

Itovebi 9 mg comprimés pelliculés
inavolisib

▼ 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.

Veillez 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 ou votre pharmacien.
- 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 ou votre pharmacien. 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 qu'Itovebi et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Itovebi
3. Comment prendre Itovebi
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Itovebi
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Itovebi et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce qu'Itovebi

Itovebi contient la substance active inavolisib, qui appartient à un groupe de médicaments appelés inhibiteurs de PI3K.

Dans quels cas Itovebi est-il utilisé

Itovebi est utilisé pour traiter les patients adultes atteints d'un type de cancer du sein appelé :

- RE positif (à récepteurs aux œstrogènes positifs) ;
- HER2 négatif (à récepteurs 2 du facteur de croissance épidermique humain négatifs).

Il est utilisé chez les patients dont le cancer a récidivé au cours d'un traitement hormonal anticancéreux ou dans les 12 mois suivant la fin d'un traitement hormonal anticancéreux. Itovebi est utilisé lorsque le cancer d'un patient :

- présente une modification (mutation) dans un gène appelé « PIK3CA », et
- s'est propagé aux tissus ou aux ganglions lymphatiques environnants ou à d'autres parties du corps (« métastatique »).

Pour les patients ayant déjà reçu précédemment un traitement par un médicament inhibiteur de CDK 4/6, il doit s'écouler une période d'au moins 12 mois entre l'arrêt du traitement par le médicament inhibiteur de CDK 4/6 et la récurrence du cancer du sein.

Avant de commencer le traitement par Itovebi, votre médecin effectuera un test pour détecter la présence d'une mutation du gène *PIK3CA* dans votre cancer.

Comment Itovebi agit-il

Itovebi agit en bloquant les effets d'une protéine appelée « p110 alpha ». Cette protéine est produite par le gène *PIK3CA*. Une mutation de ce gène peut entraîner la croissance et la multiplication plus rapide des cellules cancéreuses. En bloquant la protéine, Itovebi peut réduire la croissance et la propagation du cancer et aider à détruire les cellules cancéreuses.

Avec quels autres médicaments Itovebi est-il administré

Itovebi est utilisé en association avec le « palbociclib » et le « fulvestrant », qui sont des médicaments utilisés pour traiter le cancer du sein.

Chez les femmes qui ne sont pas encore ménopausées et chez les hommes, le traitement par Itovebi sera associé à un médicament appelé agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LHRH).

Veuillez lire la notice de ces médicaments pour plus d'informations.

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

Ne prenez jamais Itovebi

- si vous êtes allergique à l'inavolisib ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Itovebi si vous avez déjà présenté :

- des taux élevés de sucre dans le sang, un diabète, ou des signes de taux élevés de sucre dans le sang (hyperglycémie), tels qu'une sensation de soif intense et de bouche sèche, le besoin d'uriner plus souvent que d'habitude, des quantités d'urine plus importantes que d'habitude, une sensation de fatigue, des nausées, une augmentation de l'appétit avec une perte de poids, une vision trouble et/ou une sensation d'étourdissements
- des problèmes rénaux

Informez immédiatement votre médecin si vous développez les symptômes de l'un des effets indésirables suivants pendant votre traitement par Itovebi (voir « Effets indésirables graves » à la rubrique 4 pour plus d'informations) :

- Taux élevés de sucre dans le sang (hyperglycémie) – votre médecin pourra vous dire de boire plus d'eau pendant le traitement par Itovebi
- Inflammation des muqueuses de la bouche (stomatite)

Votre médecin pourrait avoir besoin de traiter ces symptômes, d'interrompre temporairement votre traitement, de diminuer la dose que vous prenez ou d'arrêter définitivement votre traitement par Itovebi.

Surveillance pendant votre traitement par Itovebi

Votre médecin effectuera des analyses de sang avant et régulièrement pendant le traitement par Itovebi. Cela permet de surveiller votre taux de sucre dans le sang (glycémie).

Votre médecin pourra également vous demander de surveiller votre taux de sucre dans le sang à domicile pendant le traitement par Itovebi :

- Votre médecin vous dira exactement quand mesurer votre glycémie
- Une surveillance plus fréquente sera nécessaire au cours des 4 premières semaines de traitement. En cas de doute sur la manière de mesurer votre glycémie, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

En fonction des résultats, votre médecin prendra les mesures nécessaires, comme vous prescrire un médicament pour faire baisser votre taux de sucre dans le sang. Si nécessaire, votre médecin pourra décider d'interrompre temporairement le traitement par Itovebi ou de réduire votre dose d'Itovebi afin de permettre une diminution de votre glycémie. Votre médecin pourrait également décider d'arrêter définitivement le traitement par Itovebi.

Enfants et adolescents

Ce médicament ne doit pas être administré aux enfants et adolescents de moins de 18 ans. En effet, Itovebi n'a pas été étudié dans cette tranche d'âge.

Autres médicaments et Itovebi

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. En effet, Itovebi pourrait augmenter ou réduire l'efficacité de certains médicaments. Cela inclut les médicaments obtenus sans ordonnance et les médicaments à base de plantes.

Informez votre médecin ou votre pharmacien, en particulier si vous prenez :

- de l'alfentanil (médicament pour traiter la douleur et pour l'anesthésie)
- de l'astémizole (médicament pour traiter les allergies)
- du cisapride (médicament pour traiter les brûlures d'estomac et le reflux acide)
- du paclitaxel (médicament pour traiter différents cancers)
- de la quinidine (médicament pour traiter certains types de battements cardiaques irréguliers)
- de la warfarine (médicament pour traiter ou prévenir les caillots sanguins)
- des médicaments pour prévenir les convulsions ou les crises épileptiques (tels que la phénytoïne et la S-méphénytoïne)
- des médicaments qui affectent le système immunitaire (cyclosporine, sirolimus, et tacrolimus)

Les médicaments listés ici peuvent ne pas être les seuls à pouvoir interagir avec Itovebi. Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien si vous n'êtes pas sûr que votre médicament soit l'un des médicaments listés ci-dessus.

Grossesse

- Vous ne devez pas prendre Itovebi si vous êtes enceinte. En effet, il est possible qu'Itovebi soit nocif pour votre enfant à naître.
- Si vous êtes en âge de procréer, votre médecin vérifiera que vous n'êtes pas enceinte avant de commencer le traitement par Itovebi. Cela peut inclure la réalisation d'un test de grossesse.
- Si vous débutez une grossesse pendant que vous prenez ce médicament, prévenez immédiatement votre médecin.
- Si vous ou votre partenaire planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Contraception pour les hommes et les femmes

- Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez utiliser une méthode de contraception non hormonale pendant le traitement et jusqu'à 1 semaine après l'arrêt du traitement par Itovebi. Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien sur les méthodes adaptées.

- Si vous êtes un homme et que votre partenaire féminine est enceinte ou en âge de procréer, vous devez utiliser un préservatif pendant le traitement par Itovebi et jusqu'à 1 semaine après l'arrêt de celui-ci.

Allaitement

- Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par Itovebi et jusqu'à 1 semaine après l'arrêt de celui-ci. En effet, on ne sait pas si ce médicament peut passer dans le lait maternel et être nocif pour votre bébé.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Itovebi peut avoir un effet sur votre aptitude à conduire un véhicule et à utiliser des machines. Si vous vous sentez fatigué(e) au cours du traitement par Itovebi, soyez très prudent(e) en conduisant des véhicules ou en utilisant des outils ou des machines. Vous ne devez pas conduire un véhicule ou utiliser des machines tant que vous n'êtes pas sûr que votre capacité à effectuer ces activités ne soit pas affectée.

Itovebi contient du lactose et du sodium

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

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

3. Comment prendre Itovebi

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

Quelle dose d'Itovebi prendre

La dose initiale habituelle d'Itovebi est de 9 mg pris une fois par jour.

Votre médecin décidera de la dose qui vous convient. Toutefois, il est possible que l'on vous prescrive :

- 6 mg une fois par jour, ou
- 3 mg une fois par jour.

En fonction de votre réponse au traitement par Itovebi, votre médecin pourra ajuster la dose d'Itovebi que vous prenez. Si vous présentez certains effets indésirables, votre médecin pourra vous demander de diminuer la dose que vous prenez, d'interrompre temporairement le traitement ou de l'arrêter définitivement.

Comment prendre Itovebi

Prenez Itovebi une fois par jour au cours ou en dehors des repas. Le fait de prendre Itovebi à la même heure chaque jour vous aidera à ne pas oublier de prendre votre médicament.

Les comprimés d'Itovebi doivent être avalés entiers ; ils ne doivent pas être mâchés, écrasés ou coupés avant d'être avalés. Vous ne devez pas avaler de comprimé cassé, fissuré ou endommagé car il se peut que vous ne preniez pas la dose complète.

Pendant combien de temps prendre Itovebi

Continuez à prendre Itovebi tous les jours aussi longtemps que votre médecin vous le prescrit.

Il s'agit d'un traitement à long terme, qui peut durer plusieurs mois ou années. Votre médecin surveillera régulièrement votre état pour s'assurer que le traitement fonctionne comme attendu.

Si vous avez des questions sur la durée du traitement par Itovebi, adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien.

Si vous avez pris plus d'Itovebi que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus d'Itovebi que vous n'auriez dû, parlez-en à votre médecin ou allez immédiatement à l'hôpital. Prenez la boîte du médicament et la notice avec vous.

Si vous oubliez de prendre Itovebi

Si vous oubliez de prendre une dose d'Itovebi, vous pouvez toujours la prendre dans les 9 heures suivant l'heure à laquelle vous auriez dû la prendre.

- Si plus de 9 heures se sont écoulées depuis l'heure à laquelle vous auriez dû la prendre, ne prenez pas la dose oubliée ce jour-là.
- Le lendemain, prenez la dose à l'heure habituelle.

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

Si vous vomissez juste après avoir pris une dose d'Itovebi

Si vous vomissez après avoir pris une dose d'Itovebi, ne prenez pas de dose supplémentaire le même jour. Prenez votre dose habituelle d'Itovebi à l'heure habituelle le lendemain.

Si vous arrêtez de prendre Itovebi

N'arrêtez pas de prendre Itovebi, sauf si votre médecin vous demande d'arrêter ou si vous présentez des effets indésirables graves (voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? »). En effet, l'arrêt du traitement pourrait aggraver votre maladie.

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.

Adressez-vous à votre médecin si vous présentez les effets indésirables suivants pendant votre traitement par Itovebi. Votre médecin peut être amené à traiter ces symptômes, interrompre temporairement votre traitement, diminuer votre dose ou arrêter définitivement votre traitement par Itovebi.

Effets indésirables graves

Si vous présentez l'un de ces effets indésirables, arrêtez de prendre ce médicament et contactez immédiatement votre médecin :

- Taux élevé de sucre dans le sang (hyperglycémie) (très fréquent, pouvant affecter plus d'1 personne sur 10), les symptômes comprennent :

- des difficultés à respirer
- des nausées et des vomissements (durant plus de 2 heures)
- des douleurs à l'estomac, une sensation de soif intense ou de bouche sèche
- un besoin d'uriner plus souvent que d'habitude ou une quantité d'urine plus importante que d'habitude
- une vision trouble
- une augmentation inhabituelle de l'appétit
- une perte de poids, une haleine fruitée
- des rougeurs du visage et une peau sèche, et une sensation inhabituelle de somnolence ou de fatigue
- Inflammation des muqueuses de la bouche (stomatite) (très fréquent, pouvant affecter plus d'1 personne sur 10), les symptômes comprennent :
 - une douleur
 - une rougeur
 - un gonflement
 - des ulcères dans la bouche
- Une complication grave d'un taux élevé de sucre dans le sang entraînant des taux élevés de cétones qui peuvent rendre le sang plus acide (acidocétose) (peu fréquent ; pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100), les symptômes peuvent inclure :
 - des difficultés à respirer
 - des maux de tête
 - des nausées
 - des vomissements

Autres effets indésirables

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants ou s'ils s'aggravent :

Très fréquent (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10)

- diarrhées
- faible taux de plaquettes (aide le sang à coaguler), ce qui peut provoquer des ecchymoses ou des saignements inhabituels (thrombopénie)
- fatigue
- faibles taux de globules rouges (anémie), pouvant provoquer de la fatigue, la sensation d'être malade et une peau pâle
- envie de vomir (nausées)
- éruption cutanée
- perte d'appétit
- maux de tête
- perte des cheveux ou de poils ou raréfaction des cheveux ou des poils (alopécie)
- perte de poids
- augmentation des taux d'alanine aminotransférase (un type d'enzyme du foie) observée dans les examens sanguins
- faibles taux de potassium observés dans les examens sanguins
- douleurs abdominales
- vomissements
- sécheresse cutanée
- infection des voies urinaires

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- faibles taux de calcium observés dans les examens sanguins
- sécheresse oculaire
- indigestion (dyspepsie)

- taux élevés d'insuline (une hormone qui aide l'organisme à utiliser le sucre comme source d'énergie) observés dans les examens sanguins
- altération du goût (dysgueusie)
- inflammation de la peau avec éruption cutanée (dermatite)
- infection ou inflammation des follicules pileux (folliculite)

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous remarquez l'un de ces effets indésirables ou s'ils s'aggravent.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. 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 Itovebi

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 l'emballage 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 concernant la température. A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que l'emballage est endommagé ou présente des signes d'altération, ou si le comprimé est cassé, fissuré ou endommagé d'une autre manière.

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 Itovebi

- La substance active est l'inavolisib.
- Chaque comprimé pelliculé de 3 mg contient 3 mg d'inavolisib.
- Chaque comprimé pelliculé de 9 mg contient 9 mg d'inavolisib.

Les autres composants sont :

- Noyau du comprimé (comprimés pelliculés de 3 mg et 9 mg) : lactose monohydraté, stéarate de magnésium (E 470b), cellulose microcristalline (E 460), carboxyméthylamidon sodique (voir rubrique 2 « Itovebi contient du lactose et du sodium »).
- Pelliculage (comprimés pelliculés de 3 mg) : alcool polyvinylique, partiellement hydrolysé ; dioxyde de titane (E 171) ; macrogol ; talc (E 553b) ; et oxyde de fer rouge (E 172).
- Pelliculage (comprimés pelliculés de 9 mg) : alcool polyvinylique, partiellement hydrolysé ; dioxyde de titane (E 171) ; macrogol ; talc (E 553b) ; oxyde de fer rouge (E 172) ; et oxyde de fer jaune (E 172).

Comment se présente Itovebi et contenu de l’emballage extérieur

Les comprimés pelliculés (comprimés) d’Itovebi 3 mg sont rouges, ronds, de forme convexe, avec l’inscription « INA 3 » gravée sur une face. Diamètre approximatif : 6 mm.

Les comprimés pelliculés (comprimés) d’Itovebi 9 mg sont roses, de forme ovale, avec l’inscription « INA 9 » gravée sur une face. Taille approximative : 13 mm (longueur), 6 mm (largeur).

Les comprimés pelliculés d’Itovebi sont fournis dans des boîtes contenant 28 × 1 comprimés pelliculés dans des plaquettes prédécoupées unitaires.

Titulaire de l’autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

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

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

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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

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

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tél: +31 (0) 348 438000

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
Tél: +49 (0) 7624 140

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

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

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

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

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

France
Roche
Τél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska
Roche d.o.o.
Τél: +385 1 4722 333

Irlande, Malte
Roche Products (Ireland) Ltd.
Irlande/L-Irlande
Τél: +353 (0) 1 469 0700

Ísland
Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia
Roche S.p.A.
Τél: +39 - 039 2471

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

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

Slovenija
Roche farmacevtska družba d.o.o.
Τél: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika
Roche Slovensko, s.r.o.
Τél: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland
Roche Oy
Puh/Τél.: +358 (0) 10 554 500

Sverige
Roche AB
Τél: +46 (0) 8 726 1200

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>