

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Itovebi 3 mg compresse rivestite con film
Itovebi 9 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Itovebi 3 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 3 mg di inavolisib.

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 22 mg di lattosio.

Itovebi 9 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 9 mg di inavolisib.

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 66 mg di lattosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Itovebi 3 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film rossa, di forma rotonda convessa, con impresso "INA 3" su un lato. Diametro approssimativo: 6 mm.

Itovebi 9 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film rosa, di forma ovale, con impresso "INA 9" su un lato. Dimensioni approssimative: 13 mm (lunghezza), 6 mm (larghezza).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Itovebi, in associazione a palbociclib e fulvestrant, è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da cancro della mammella con mutazione di *PIK3CA*, positivo al recettore degli estrogeni (ER), HER2-negativo, localmente avanzato o metastatico, in seguito a recidiva durante o entro 12 mesi dal completamento del trattamento endocrino adiuvante (vedere paragrafo 5.1).

I pazienti precedentemente trattati con un inibitore di CDK 4/6 nel setting (neo)adiuvante devono aver avuto un intervallo di almeno 12 mesi tra la cessazione del trattamento con inibitore di CDK 4/6 e il rilevamento della recidiva

Nelle donne in pre/perimenopausa e negli uomini, la terapia endocrina deve essere combinata con un agonista dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Itovebi deve essere iniziato da un medico esperto nell'uso di terapie antitumorali.

I pazienti con cancro della mammella ER-positivo, HER2-negativo, localmente avanzato o metastatico devono essere selezionati per il trattamento con Itovebi in base alla presenza di una o più mutazioni di *PIK3CA* in un campione tumorale o plasmatico utilizzando un dispositivo medico-diagnostico *in vitro* (IVD) con marcatura CE con il corrispondente scopo previsto (vedere paragrafo 5.1). Se non è disponibile un IVD con marcatura CE, deve essere utilizzato un test convalidato alternativo. Se una mutazione non viene rilevata in un tipo di campione, una mutazione potrebbe essere rilevata nell'altro tipo di campione, se disponibile.

Posologia

La dose raccomandata di Itovebi è di 9 mg assunta per via orale una volta al giorno con o senza cibo.

Itovebi deve essere somministrato in associazione a palbociclib e fulvestrant. La dose raccomandata di palbociclib è di 125 mg assunta per via orale una volta al giorno per 21 giorni consecutivi seguiti da 7 giorni di sospensione del trattamento, risultante in un ciclo completo di 28 giorni. La dose raccomandata di fulvestrant è di 500 mg somministrata per via intramuscolare nei Giorni 1, 15 e 29, successivamente una volta al mese. Per maggiori informazioni, fare riferimento al Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) di palbociclib e fulvestrant.

Il trattamento con Itovebi di donne in pre/perimenopausa e uomini deve includere anche un agonista dell'LHRH, in conformità alla pratica clinica locale.

Durata del trattamento

Si raccomanda di trattare i pazienti con Itovebi fino alla progressione di malattia o all'insorgenza di tossicità inaccettabile.

Dosi assunte in ritardo o saltate

I pazienti devono essere incoraggiati ad assumere la loro dose all'incirca alla stessa ora ogni giorno. Se si salta una dose di Itovebi, questa può essere assunta entro 9 ore dall'ora abituale di assunzione. Dopo più di 9 ore, la dose deve essere saltata per quel giorno. Il giorno successivo, Itovebi deve essere assunto alla solita ora. Se il paziente vomita dopo aver assunto la dose di Itovebi, non deve assumere una dose aggiuntiva quel giorno e deve riprendere lo schema posologico abituale il giorno successivo alla solita ora.

Modifiche della dose

La gestione delle reazioni avverse può richiedere la sospensione temporanea del trattamento, la riduzione della dose o l'interruzione del trattamento con Itovebi. Le linee guida raccomandate per la riduzione della dose in caso di reazioni avverse sono elencate nella Tabella 1.

Tabella 1: Linee guida per la riduzione della dose in caso di reazioni avverse

Livello di dose	Dose e schema
Dose iniziale	9 mg al giorno
Prima riduzione della dose	6 mg al giorno
Seconda riduzione della dose	3 mg al giorno ^a
^a Il trattamento con Itovebi deve essere interrotto definitivamente se il paziente non è in grado di tollerare la dose giornaliera di 3 mg.	

La dose di Itovebi può essere nuovamente aumentata a una dose massima giornaliera di 9 mg in base alla valutazione clinica del paziente da parte del medico. Le linee guida per la modifica della dose per reazioni avverse specifiche sono presentate nelle Tabelle 2-4.

Iperglicemia

Tabella 2: Modifica della dose e gestione dell'iperglicemia

Valori della glicemia a digiuno ^a	Raccomandazione
da > ULN a 160 mg/dL (da > ULN a 8,9 mmol/L)	- Non è necessario alcun aggiustamento della dose di Itovebi. - Prendere in considerazione modifiche dell'alimentazione (ad es. una dieta a basso contenuto di carboidrati) e garantire un'adeguata idratazione. - Prendere in considerazione l'avvio o l'intensificazione di un trattamento anti-iperglicemico orale^b per i pazienti con fattori di rischio per l'iperglicemia^c.
da > 160 a 250 mg/dL (> 8,9 - 13,9 mmol/L)	- Interrompere il trattamento con Itovebi fino a quando il valore della glicemia a digiuno non diminuisce a ≤ 160 mg/dL ($\leq 8,9$ mmol/L). - Iniziare o intensificare il trattamento anti-iperglicemico^b. - Riprendere Itovebi allo stesso dosaggio. - Se il valore della glicemia a digiuno rimane $> 200 - 250$ mg/dL ($> 11,1 - 13,9$ mmol/L) per 7 giorni con un trattamento anti-iperglicemico appropriato, si raccomanda di consultare un operatore sanitario esperto nel trattamento dell'iperglicemia.
da > 250 a 500 mg/dL (> 13,9 - 27,8 mmol/L)	- Interrompere Itovebi. - Iniziare o intensificare il trattamento anti-iperglicemico^b. - Somministrare un'appropriata idratazione, se necessario. - Se il valore della glicemia a digiuno diminuisce a ≤ 160 mg/dL ($\leq 8,9$ mmol/L) entro 7 giorni, riprendere Itovebi allo stesso dosaggio. - Se il valore della glicemia a digiuno diminuisce a ≤ 160 mg/dL ($\leq 8,9$ mmol/L) in ≥ 8 giorni, riprendere Itovebi a un dosaggio inferiore (vedere Tabella 1). - Se il valore della glicemia a digiuno $> 250 - 500$ mg/dL ($> 13,9 - 27,8$ mmol/L) si ripresenta entro 30 giorni, interrompere Itovebi fino a quando il valore della glicemia a digiuno non diminuisce a ≤ 160 mg/dL ($\leq 8,9$ mmol/L). Riprendere Itovebi a un dosaggio inferiore (vedere Tabella 1).

Valori della glicemia a digiuno ^a	Raccomandazione
> 500 mg/dL (> 27,8 mmol/L)	• Interrompere Itovebi. • Iniziare o intensificare il trattamento anti-iperglicemico^b. • Valutare la presenza di deplezione di volume e chetosi e somministrare un'idratazione appropriata. • Se il valore della glicemia a digiuno diminuisce a ≤ 160 mg/dL ($\leq 8,9$ mmol/L), riprendere Itovebi a un dosaggio inferiore (vedere Tabella 1). • Se si ripresenta un livello glicemico a digiuno > 500 mg/dL (> 27,8 mmol/L) entro 30 giorni, interrompere definitivamente Itovebi.
ULN = limite superiore normale ^a I valori della glicemia a digiuno (glucosio plasmatico a digiuno [FPG] o glucosio ematico a digiuno [FBG]) devono essere controllati prima del trattamento. I valori della glicemia a digiuno indicati in questa tabella riflettono la classificazione dell'iperglicemia secondo i Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), versione 4.03. ^b Iniziare il trattamento con medicinali anti-iperglicemici appropriati, come metformina, inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2), sensibilizzanti dell'insulina (come i tiazolidindioni), inibitori della dipeptidil peptidasi-4 (DPP-4) o insulina, e leggere le rispettive informazioni di prescrizione per il dosaggio e la titolazione della dose, incluse le linee guida locali sul trattamento dell'iperglicemia. Nello studio INAVO120 la metformina è stata raccomandata come agente iniziale preferito. Vedere paragrafi 4.4 e 4.8. ^c Vedere paragrafo 4.4 per i fattori di rischio per l'iperglicemia.	

Stomatite

Tabella 3: Modifica della dose e gestione della stomatite

Grado ^a	Raccomandazione
Grado 1	• Non è necessario alcun aggiustamento della dose di Itovebi. • Iniziare o intensificare una terapia medica appropriata (ad es. collutorio contenente corticosteroidi) come clinicamente indicato.
Grado 2	• Sospendere Itovebi fino al recupero a un grado ≤ 1. • Iniziare o intensificare una terapia medica appropriata. Riprendere Itovebi allo stesso dosaggio. • In caso di stomatite ricorrente di grado 2, sospendere Itovebi fino al recupero a un grado ≤ 1, quindi riprendere Itovebi a un dosaggio inferiore (vedere Tabella 1).
Grado 3	• Sospendere Itovebi fino al recupero a un grado ≤ 1. • Iniziare o intensificare una terapia medica appropriata. Riprendere Itovebi a un dosaggio inferiore (vedere Tabella 1)..
Grado 4	• Interrompere definitivamente il trattamento con Itovebi.
^a Basato su CTCAE versione 5.0.	

Tabella 4: Modifica della dose e gestione di altre reazioni avverse

Grado ^a	Raccomandazione
Per tutti i gradi: iniziare una terapia di supporto e monitorare come clinicamente indicato.	
Grado 1	Non è necessario alcun aggiustamento della dose di Itovebi.
Grado 2	- Considerare l'interruzione di Itovebi, se clinicamente indicato, fino al recupero a un grado ≤ 1. - Riprendere Itovebi allo stesso dosaggio.
Grado 3, primo evento	- Sospendere Itovebi fino al recupero a un grado ≤ 1. - In base alla valutazione clinica, riprendere Itovebi allo stesso dosaggio o a un dosaggio inferiore (vedere Tabella 1).
Grado 3, recidivante OPPURE Grado 4, non pericoloso per la vita	- Sospendere Itovebi fino al recupero a un grado ≤ 1. - Riprendere Itovebi a un dosaggio inferiore (vedere Tabella 1).
Grado 4, pericoloso per la vita	Interrompere definitivamente il trattamento con Itovebi.
^a Basato su CTCAE versione 5.0.	

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Itovebi nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 0 e 17 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento della dose di Itovebi nei pazienti di età ≥ 65 anni basata sull'analisi farmacocinetica di popolazione. Sono disponibili dati limitati nei pazienti di età ≥ 65 anni (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

La dose iniziale raccomandata di Itovebi per i pazienti con compromissione renale moderata (eGFR da 30 a < 60 mL/min stimata mediante l'equazione CKD-EPI) è di 6 mg per via orale una volta al giorno, mentre con compromissione renale severa (eGFR < 30 mL/min stimata mediante l'equazione CKD-EPI) è di 3 mg per via orale una volta al giorno. Nei pazienti con compromissione renale lieve (eGFR da 60 a < 90 mL/min) non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve (bilirubina totale da $> \text{ULN}$ a $\leq 1,5 \text{ ULN}$ o AST $> \text{ULN}$ e bilirubina totale $\leq \text{ULN}$). La sicurezza e l'efficacia di Itovebi nei pazienti con compromissione epatica moderata o severa non sono state stabilite (vedere paragrafo 5.2).

Modo di somministrazione

Itovebi è per uso orale. Le compresse possono essere assunte con o senza cibo. Le compresse devono essere ingerite intere e non devono essere masticate, frantumate, disciolte o divise.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Iperglicemia

La sicurezza e l'efficacia di Itovebi non sono state studiate nei pazienti con diabete mellito di tipo 1 o diabete mellito di tipo 2 che stanno assumendo una terapia anti-iperglicemica poiché questi pazienti sono stati esclusi dallo studio INAVO120. Solo 1 paziente con diabete di tipo 2 è stato incluso nel braccio Itovebi dello studio INAVO120, il che dovrebbe essere tenuto in considerazione quando Itovebi viene prescritto a pazienti con diabete mellito. I pazienti con anamnesi di diabete mellito possono richiedere un trattamento anti-iperglicemico intensificato e un test della glicemia a digiuno più frequente durante il trattamento con Itovebi. Il trattamento con Itovebi non deve essere iniziato fino a quando i livelli della glicemia a digiuno non siano controllati. Prima di iniziare il trattamento con Itovebi deve essere considerata la possibilità di consultare un operatore sanitario esperto nel trattamento dell'iperglicemia.

L'iperglicemia è stata frequentemente riportata in pazienti trattati con Itovebi. Sono stati segnalati casi severi di iperglicemia, inclusa la chetoacidosi con esiti fatali.

Nello studio INAVO120, l'iperglicemia è stata gestita con un trattamento anti-iperglicemico e aggiustamenti di Itovebi come clinicamente indicato (vedere paragrafo 4.8). L'insulina ad azione rapida può essere utilizzata come terapia di salvataggio per l'iperglicemia. L'esperienza nei pazienti che assumono insulina durante il trattamento con Itovebi è limitata. Deve essere considerata la possibilità di ipoglicemia con medicinali anti-iperglicemici (ad es. insulina, sulfaniluree) quando usati per gestire l'iperglicemia prima dell'interruzione o della sospensione di Itovebi.

Prima di iniziare il trattamento con Itovebi, i pazienti devono essere informati dei segni e dei sintomi di iperglicemia (ad es. sete eccessiva, necessità di urinare più spesso, visione annebbiata, confusione mentale, respirazione difficoltosa o appetito aumentato con calo ponderale) e di contattare immediatamente un operatore sanitario se questi sintomi si verificano. Prima e durante il trattamento deve essere mantenuta un'idratazione ottimale.

I pazienti devono essere valutati per i valori della glicemia a digiuno (FPG o FBG) e per l'HbA_{1c} prima del trattamento con Itovebi e a intervalli regolari durante il trattamento (vedere Tabella 5). Per i pazienti che presentano fattori di rischio per l'iperglicemia o che manifestano iperglicemia, deve essere considerata la possibilità di iniziare il monitoraggio della glicemia a digiuno a casa. Nei pazienti con fattori di rischio per iperglicemia può essere presa in considerazione la premedicazione con metformina.

Tutti i pazienti devono essere istruiti su eventuali cambiamenti dello stile di vita (ad es. modifiche dell'alimentazione, attività fisica).

Tabella 5: Programma di monitoraggio della glicemia a digiuno e HbA_{1C}

	Programma raccomandato per il monitoraggio dei valori della glicemia a digiuno e dell'HbA_{1C} in tutti i pazienti trattati con Itovebi
Allo screening, prima di iniziare il trattamento con Itovebi	Testare i valori della glicemia a digiuno (FPG o FBG) e i livelli di HbA _{1C} e ottimizzare il livello di glucosio ematico del paziente (vedere Tabella 2).
Dopo l'inizio del trattamento con Itovebi	Monitorare/auto-monitorare la glicemia a digiuno una volta ogni 3 giorni per la prima settimana (giorni da 1 a 7), poi una volta alla settimana per le successive 3 settimane (giorni da 8 a 28), quindi una volta ogni 2 settimane per le successive 8 settimane, in seguito una volta ogni 4 settimane e come clinicamente indicato*. Considerare il monitoraggio/l'auto-monitoraggio dei valori della glicemia a digiuno più frequentemente, come clinicamente indicato*, in pazienti con fattori di rischio per l'iperglicemia tra cui, ad esempio, (pre)diabete, HbA_{1C} ≥ 5,7%, BMI ≥ 30 kg/m², età ≥ 45 anni, anamnesi di diabete gestazionale e anamnesi familiare di diabete mellito. Un test della glicemia a digiuno più frequente è richiesto nei pazienti che fanno uso concomitante di corticosteroidi, che hanno infezioni intercorrenti o altre condizioni che possono richiedere una gestione intensificata della glicemia per prevenire il peggioramento del metabolismo del glucosio alterato e potenziali complicanze, inclusa la chetoacidosi diabetica. In questi pazienti si raccomanda il monitoraggio dell'HbA_{1C} e dei chetoni (preferibilmente nel sangue), oltre alla glicemia a digiuno. Iniziare o aggiustare il trattamento anti-iperglicemico secondo necessità (vedere paragrafo 4.2). L'HbA_{1C} deve essere monitorata ogni 3 mesi.
Se si sviluppa iperglicemia dopo l'inizio del trattamento con Itovebi	Monitorare più attentamente la glicemia a digiuno, come clinicamente indicato*. In base alla severità dell'iperglicemia, la somministrazione di Itovebi può essere interrotta, ridotta o sospesa, come illustrato nella Tabella 2 (vedere paragrafo 4.2). Durante il trattamento anti-iperglicemico, i valori della glicemia a digiuno devono continuare a essere monitorati almeno una volta alla settimana per 8 settimane e successivamente una volta ogni 2 settimane e come clinicamente indicato*.
*L'intero monitoraggio della glicemia deve essere eseguito a discrezione del medico come clinicamente indicato.	

Stomatite

Nei pazienti trattati con Itovebi è stata segnalata stomatite (vedere paragrafo 4.8). In base alla severità della stomatite, la somministrazione di Itovebi può essere sospesa, ridotta o interrotta definitivamente (vedere Tabella 3).

Nello studio INAVO120, per la profilassi della stomatite è stato raccomandato un collutorio a base di corticosteroidi. Tra i pazienti trattati con Itovebi in associazione a palbociclib e fulvestrant, la profilassi a base di desametasone o triamcinolone è stata utilizzata rispettivamente nel 19,1% e nell'1,2% dei pazienti.

Ai pazienti deve essere raccomandato di iniziare a usare un collutorio a base di corticosteroidi senza alcol ai primi segni di stomatite e di evitare colluttori contenenti alcol o perossido in quanto possono esacerbare la condizione (vedere paragrafo 4.8). È necessario prendere in considerazione modifiche dell'alimentazione (ad esempio, evitare cibi piccanti).

Uso in pazienti precedentemente trattate con un inibitore di CDK4/6

Le informazioni sull'efficacia della combinazione di Itovebi, palbociclib e fulvestrant sono molto limitate nelle pazienti precedentemente trattate con un inibitore di CDK4/6 nel setting di un trattamento neoadiuvante o adiuvante. L'efficacia può essere inferiore in tali pazienti.

Lattosio

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa rivestita con film, cioè essenzialmente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

Inibitori e induttori del CYP

I risultati degli studi clinici hanno indicato che i metaboliti predominanti di inavolisib non sono mediati dagli enzimi del CYP e che l'idrolisi era la principale via metabolica. Ciò indica una bassa probabilità di interazioni clinicamente rilevanti tra inavolisib e inibitori o induttori del CYP.

Substrati del CYP

Inavolisib induce il CYP3A ed è un inibitore tempo-dipendente del CYP3A *in vitro*. Pertanto, inavolisib deve essere usato con cautela in combinazione con substrati sensibili del CYP3A4 con un indice terapeutico ristretto (ad es. alfentanil, astemizolo, cisapride, ciclosporina, chinidina, sirolimus, tracrolimus) poiché inavolisib può aumentare o diminuire l'esposizione sistemica a questi substrati.

Inoltre, inavolisib induce CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C19 *in vitro*. Pertanto, inavolisib deve essere usato con cautela in combinazione con substrati sensibili di questi enzimi con un indice terapeutico ristretto (ad es. paclitaxel, warfarin, fenitoina, S-mefenitoina) poiché inavolisib può diminuire l'esposizione sistemica a questi substrati e, di conseguenza, ridurre l'efficacia.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contraccezione maschile e femminile

Donne

Le pazienti devono essere informate della necessità di utilizzare un metodo contraccettivo non ormonale efficace durante il trattamento con Itovebi e per 1 settimana dopo l'ultima dose di Itovebi.

Uomini

Non è noto se inavolisib sia presente nello sperma. Per evitare una potenziale esposizione fetale durante la gravidanza, i pazienti di sesso maschile con partner di sesso femminile in età fertile o in

stato di gravidanza devono usare il preservativo durante il trattamento con Itovebi e per 1 settimana dopo l'ultima dose di Itovebi.

Gravidanza

Lo stato di gravidanza delle donne in età fertile deve essere verificato prima di iniziare la terapia con Itovebi. Le donne in gravidanza devono essere informate in modo chiaro riguardo al potenziale rischio per il feto.

I dati relativi all'uso di inavolisib in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Itovebi non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Allattamento

Non è noto se inavolisib o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con Itovebi e per 1 settimana dopo l'ultima dose di Itovebi.

Fertilità

Non ci sono dati sull'uomo relativi all'effetto di inavolisib sulla fertilità. Sulla base degli studi sugli animali, inavolisib può avere conseguenze sulla fertilità degli uomini e delle donne in età fertile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Itovebi altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari in quanto è stata riferita stanchezza durante il trattamento con Itovebi.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni nei pazienti trattati con Itovebi sono state iperglicemia (59,9%), stomatite (51,2%), diarrea (48,1%), trombocitopenia (48,1%), stanchezza (37,7%), anemia (37%), nausea (27,8%), appetito ridotto (23,5%), eruzione cutanea (22,8%), cefalea (21%), calo ponderale (17,3%), vomito (14,8%) e infezione delle vie urinarie (13%).

Le reazioni avverse gravi più comuni segnalate nei pazienti trattati con Itovebi sono state anemia (1,9%), diarrea (1,2%) e infezione delle vie urinarie (1,2%).

Il 3,1% dei pazienti ha dovuto interrompere definitivamente il trattamento con Itovebi a causa di una reazione avversa. Le reazioni avverse che hanno portato all'interruzione permanente di Itovebi sono state iperglicemia (1,2%), stomatite (0,6%), alanina transaminasi (ALT) aumentata (0,6%) e calo ponderale (0,6%).

Tabella delle reazioni avverse da farmaco

Le reazioni avverse da farmaco, sulla base dei dati di 162 pazienti con cancro della mammella localmente avanzato o metastatico che hanno ricevuto Itovebi in associazione a palbociclib e fulvestrant nello studio randomizzato di fase 3 INAVO120, e dalla sorveglianza post-marketing sono elencate nella Tabella 6 in funzione della classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA. La durata mediana del trattamento con Itovebi al momento dell'analisi era di 9,2 mesi (intervallo: da 0 a 38,8 mesi).

All'interno di ciascuna classe di sistemi e organi, le reazioni avverse sono classificate in base alla frequenza, con le reazioni più frequenti elencate per prime. La categoria di frequenza corrispondente di ciascuna reazione avversa da farmaco si basa sulla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), molto raro ($< 1/10\,000$), non nota ((non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 6: Reazioni avverse da farmaco osservate nei pazienti trattati con Itovebi

Classificazione per sistemi e organi Reazione avversa	Itovebi + palbociclib + fulvestrant N = 162		
	Categoria di frequenza (tutti i gradi)	Tutti i gradi (%)	Grado 3-4 (%)
Infezioni ed infestazioni			
Infezione delle vie urinarie	Molto comune	13	1,2*
Patologie del sistema emolinfopoietico			
Trombocitopenia	Molto comune	48,1	14,2
Anemia	Molto comune	37	6,2*
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			
Iperglicemia ^a	Molto comune	59,9	5,6*
Appetito ridotto	Molto comune	23,5	0
Ipokaliemia	Molto comune	16	2,5
Ipocalcemia	Comune	8,6	1,2*
Ketoacidosi ^b	Non comune ^b	-	-
Patologie del sistema nervoso			
Cefalea	Molto comune	21	0
Patologie dell'occhio			
Occhio secco	Comune	8,6	0
Patologie gastrointestinali			
Stomatite ^c	Molto comune	51,2	5,6*
Diarrea	Molto comune	48,1	3,7*
Nausea	Molto comune	27,8	0,6*
Dolore addominale	Molto comune	15,4	0,6*
Vomito	Molto comune	14,8	0,6*
Disgeusia	Comune	8,6	0
Dispepsia	Comune	8	0
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			
Eruzione cutanea ^d	Molto comune	22,8	0
Alopecia	Molto comune	18,5	0
Cute secca ^e	Molto comune	13	0
Dermatite ^f	Comune	2,5	0
Follicolite	Comune	1,2	0
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione			

Classificazione per sistemi e organi Reazione avversa	Itovebi + palbociclib + fulvestrant N = 162		
	Categoria di frequenza (tutti i gradi)	Tutti i gradi (%)	Grado 3-4 (%)
Stanchezza	Molto comune	37,7	1,9*
Esami diagnostici			
Alanina aminotransferasi aumentata	Molto comune	17,3	3,7*
Calo ponderale	Molto comune	17,3	3,7*
Insulina ematica aumentata	Comune	6,2	0
Classificazione secondo i CTCAE, versione 5.0. * Non sono stati osservati eventi di grado 4. ^a Include iperglicemia, glucosio ematico aumentato, crisi iperglicemica, proteina del siero glicata aumentata, tolleranza al glucosio compromessa, diabete mellito, diabete mellito di tipo 2 ed emoglobina glicosilata aumentata. ^b Reazioni avverse segnalate durante l'esperienza post-marketing. La categoria di frequenza è stata stimata come il limite superiore dell'intervallo di confidenza al 95% calcolato sulla base del numero totale di pazienti esposti a Itovebi negli studi clinici. ^c Include ulcera aftosa, glossite, glossodinia, ulcerazione delle labbra, ulcerazione della bocca, infiammazione della mucosa e stomatite. ^d Include eruzione cutanea, esantema eritematoso, eruzione cutanea maculo-papulare, eruzione cutanea papulare, eruzione cutanea pruriginosa ed esantema pustoloso. ^e Include cute secca, screpolature della pelle, xerosi e xerodermia. ^f Include dermatite, dermatite acneiforme e dermatite bollosa.			

Descrizione di reazioni avverse da farmaco selezionate

Iperglicemia

Nello studio INAVO120, iperglicemia di qualsiasi grado è stata riportata nel 59,9% dei pazienti trattati con Itovebi in associazione a palbociclib e fulvestrant; eventi di grado 2 e 3 sono stati riportati rispettivamente nel 38,3% e nel 5,6% dei pazienti (in base alla versione 5.0 del CTCAE). Tra i pazienti che hanno manifestato iperglicemia, la percentuale di eventi di nuova insorgenza è stata più alta durante i primi due mesi di trattamento, con un tempo mediano alla prima insorgenza di 7 giorni (intervallo: da 2 a 955 giorni).

Nei 97 pazienti trattati con Itovebi in associazione a palbociclib e fulvestrant e che hanno manifestato iperglicemia, il 74,2% (72/97) ha ricevuto medicinali anti-iperglicemici tra cui inibitori del SGLT2, tiazolidindioni e inibitori della DPP-4 per la profilassi o il trattamento dell'iperglicemia. Tutti i pazienti che hanno ricevuto medicinali anti-iperglicemici sono stati trattati con metformina in monoterapia o in associazione ad altri medicinali anti-iperglicemici (insulina, inibitori della DPP-4 e sulfoniluree) e l'11,3% (11/97) ha ricevuto insulina (vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti con valori della glicemia a digiuno > 160 mg/dL (> 8,9 mmol/L) con almeno un miglioramento di un livello del glucosio a digiuno (vedere Tabella 2) (n = 52), il tempo mediano al miglioramento è stato di 8 giorni (intervallo: da 2 a 43 giorni).

L'iperglicemia ha comportato la sospensione di Itovebi nel 27,8% dei pazienti, la riduzione della dose di Itovebi nel 2,5% e l'interruzione definitiva di Itovebi nell'1,2%.

Stomatite

La stomatite è stata segnalata nel 51,2% dei pazienti trattati con Itovebi in associazione a palbociclib e fulvestrant; eventi di grado 1 sono stati segnalati nel 32,1% dei pazienti, eventi di grado 2 nel 13,6% ed eventi di grado 3 nel 5,6%. Tra i pazienti che hanno manifestato stomatite, il tempo mediano alla prima insorgenza è stato di 13 giorni (intervallo: da 1 a 610 giorni).

La stomatite ha portato alla sospensione di Itovebi nel 9,9% dei pazienti, alla riduzione della dose di Itovebi nel 3,7% e all'interruzione definitiva di Itovebi nello 0,6%.

Nei pazienti trattati con Itovebi in associazione a palbociclib e fulvestrant, il 24,1% ha utilizzato un collutorio contenente desametasone per la gestione della stomatite (vedere paragrafo 4.4).

Diarrea

È stata segnalata diarrea nel 48,1% dei pazienti trattati con Itovebi in associazione a palbociclib e fulvestrant; eventi di grado 1 sono stati segnalati nel 27,8% dei pazienti, eventi di grado 2 nel 16,7% ed eventi di grado 3 nel 3,7%. Tra i pazienti che hanno manifestato diarrea, il tempo mediano alla prima insorgenza è stato di 15 giorni (intervallo: da 2 a 602 giorni).

La diarrea ha determinato la sospensione di Itovebi nel 6,8% dei pazienti e la riduzione della dose di Itovebi nell'1,2% dei pazienti; essa non ha comportato l'interruzione definitiva di Itovebi in nessuno dei pazienti.

Nel 28,4% dei pazienti trattati con Itovebi in associazione a palbociclib e fulvestrant sono stati usati medicinali antidiarroidici (ad es. loperamide) per gestire i sintomi.

Anziani

L'analisi della sicurezza di Itovebi confrontando pazienti di età ≥ 65 anni (14,8%) con pazienti più giovani (85,2%) indica una maggiore incidenza di modifiche/interruzioni della dose di Itovebi (79,2% vs 68,1%).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

La dose massima di Itovebi somministrata nello studio INAVO120 è stata di 18 mg in un paziente. Questo evento di sovradosaggio accidentale si è risolto in un giorno e non ha richiesto alcun trattamento o modifica della dose di alcuno dei farmaci in studio.

I pazienti che manifestano sovradosaggio devono essere sottoposti ad attenta supervisione e devono essere istituite cure di supporto. Non esistono antidoti noti per Itovebi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, inibitori di PI3K, codice ATC: L01EM06

Meccanismo d'azione

Inavolisib è un inibitore della isoforma alfa della subunità catalitica della fosfatidilinositolo-4,5-bisfosfato 3-chinasi (PI3K) (p110 α ; codificata dal gene *PIK3CA*). Inoltre, inavolisib induce la degradazione della p110 α mutata (degradatore del mutante). La via di segnalazione di PI3K è comunemente deregolata nel cancro della mammella HR-positivo, spesso a causa di mutazioni attivanti di *PIK3CA*. Con il suo duplice meccanismo d'azione, inavolisib inibisce l'attività dei target a valle della via di PI3K, inclusa l'AKT, con conseguente riduzione della proliferazione cellulare e induzione dell'apoptosi nelle linee cellulari del cancro della mammella con mutazione di *PIK3CA*.

Efficacia e sicurezza clinica

Cancro della mammella localmente avanzato o metastatico

Sulla base dei dati dello studio INAVO120, in questo contesto sono definiti pazienti endocrino-resistenti (recidiva di malattia durante o entro 12 mesi dal completamento del trattamento endocrino adiuvante) i pazienti che non hanno ricevuto un precedente trattamento per la loro malattia localmente avanzata o metastatica.

INAVO120

L'efficacia di Itovebi in associazione a palbociclib e fulvestrant è stata valutata in uno studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto su pazienti adulti affetti da cancro della mammella con mutazione di *PIK3CA*, HR-positivo, HER2-negativo, localmente avanzato o metastatico, la cui malattia è progredita durante o entro 12 mesi dal completamento della terapia endocrina adiuvante (endocrino-resistente) e che non avevano ricevuto una precedente terapia sistemica per la malattia localmente avanzata o metastatica. Lo studio ha incluso pazienti che avevano ricevuto una precedente terapia endocrina (neo)adiuvante che comprendeva un inibitore di CDK4/6 se l'evento di progressione era avvenuto > 12 mesi dopo il completamento della parte di terapia (neo)adiuvante contenente un inibitore di CDK4/6 e che avevano valori dell'HbA_{1C} < 6% e della glicemia a digiuno < 126 mg/dL. Dallo studio sono stati esclusi i pazienti con diabete mellito di tipo 1 o diabete mellito di tipo 2 che richiedevano una terapia anti-iperglicemica in corso all'inizio del trattamento dello studio, i pazienti che avevano ricevuto un precedente trattamento con fulvestrant (eccetto come parte della terapia neoadiuvante con durata $\leq$ 6 mesi) e i pazienti con metastasi nel SNC note e non trattate o attive (in progressione o che richiedevano anticonvulsivanti o corticosteroidi per il controllo dei sintomi).

Lo stato di mutazione di *PIK3CA* è stato determinato prospetticamente mediante test del DNA tumorale circolante (ctDNA) derivato da plasma mediante un saggio di sequenziamento di ultima generazione (NGS) (test FoundationOne® Liquid CDx o PredicineCARE™) eseguito in un laboratorio centrale (87,4%) o in laboratori locali (12,6%) utilizzando vari saggi convalidati di reazione polimerasica a catena (PCR) o NGS su tessuto tumorale o plasma. Erano idonee per l'inclusione le seguenti mutazioni di *PIK3CA*, : nelle posizioni amminoacidiche indicate 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 e M1043I/T/V. È stata identificata almeno una mutazione *PIK3CA* idonea in almeno una di queste posizioni dell'amminoacido in ciascuno dei campioni dei pazienti arruolati.

Sulla base dei risultati del test centrale FoundationOne® Liquid CDx, le alterazioni di *PIK3CA* più comuni erano varianti brevi agli amminoacidi H1047 (n=115, 42,6%), E545 (n=58, 21,5%) ed E542

(n=39, 14,4%). 25 pazienti presentavano nei loro campioni più di un'alterazione di PIK3CA (ovvero mutazioni multiple di PIK3CA) e 33 presentavano alterazioni di PIK3CA meno comuni.

In totale, 325 pazienti sono stati randomizzati con un rapporto 1:1 a ricevere Itovebi 9 mg (n = 161) o il placebo (n = 164) per via orale una volta al giorno, in associazione a palbociclib e fulvestrant, fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile. Inoltre, le donne in pre/perimenopausa e gli uomini hanno ricevuto un agonista dell'LHRH per tutta la durata della terapia. La randomizzazione è stata stratificata in funzione della presenza di malattia viscerale (sì o no), resistenza endocrina (primaria o secondaria) e regione geografica (Nord America/Europa occidentale, Asia, altro).

Le caratteristiche demografiche e della malattia al basale erano: età mediana 54 anni (intervallo: da 27 a 79 anni, il 18,2% aveva un'età ≥ 65 anni); il 98,2% erano donne; il 38,2% in pre/perimenopausa; il 58,8% erano bianchi, il 38,2% asiatici, il 2,5% di etnia non nota, lo 0,6% neri o afroamericani; il 6,2% ispanici o latini; il performance status ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) era pari a 0 (63,4%) o 1 (36,3%). Tamoxifene (56,9%) e inibitori dell'aromatasi (50,2%) sono stati le terapie endocrine adiuvanti più comunemente usate. Tre (0,9%) pazienti avevano ricevuto in precedenza una terapia con inibitori di CDK4/6. I dati demografici e le caratteristiche basali della malattia erano equilibrati e comparabili tra i bracci dello studio.

L'endpoint primario di efficacia era la sopravvivenza libera da progressione (PFS) valutata dallo sperimentatore secondo i Criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi (RECIST), versione 1.1. Gli endpoint secondari di efficacia includevano la sopravvivenza globale (OS), il tasso di risposta obiettiva (ORR), la migliore risposta globale (BOR), il tasso di beneficio clinico (CBR), la durata della risposta (DOR) e il tempo al peggioramento confermato (TTCD) di dolore, funzione fisica, funzione comportamentale e qualità della vita correlata alla salute/stato di salute globale (HRQoL).

I risultati di efficacia sono riassunti nella Tabella 7, nella Figura 1 e nella Figura 2. I risultati della PFS valutata dallo sperimentatore sono stati supportati da risultati coerenti derivanti dalla valutazione della revisione centrale indipendente in cieco (BICR).

Tabella 7: Risultati di efficacia in pazienti con cancro della mammella localmente avanzato o metastatico nello studio INAVO120

Endpoint di efficacia	Itovebi + palbociclib + fulvestrant N = 161	Placebo + palbociclib + fulvestrant N = 164
Sopravvivenza libera da progressione valutata dallo sperimentatore ^a		
Pazienti con evento, n (%)	82 (50,9)	113 (68,9)
Mediana, mesi (IC al 95%)	15 (11,3; 20,5)	7,3 (5,6; 9,3)
Hazard ratio (IC al 95%)	0,43 (0,32; 0,59)	
Valore p	< 0,0001	
Sopravvivenza globale ^{b,c}		
Pazienti con evento, n (%)	72 (44,7)	82 (50)
Mediana, mesi (IC al 95%)	34 (28,4; 44,8)	27 (22,8; 38,7)
Hazard ratio (IC al 95%)	0,67 (0,48; 0,94)	
Valore p	0,0190	
Tasso di risposta obiettiva ^{b,d}		
Pazienti con RC o RP, n (%)	101(62,7)	46 (28)

Endpoint di efficacia	Itovebi + palbociclib + fulvestrant N = 161	Placebo + palbociclib + fulvestrant N = 164
IC al 95%	(54,8; 70,2)	(21,3; 35,6)
Valore p	< 0,0001	
Durata della risposta ^b		
DOR mediana, mesi (IC al 95%)	19,2 (14,7; 28,3)	11,1 (8,5; 20,2)
IC = intervallo di confidenza; RC = risposta completa; RP = risposta parziale		
^a Secondo RECIST, versione 1.1. In base all’analisi primaria (data di cut-off clinico: 29 settembre 2023).		
^b In base all’analisi della sopravvivenza globale finale (data di cut-off clinico: 15 novembre 2024).		
^c Il limite predefinito per la significatività statistica era p < 0,0469.		
^d Secondo RECIST, versione 1.1. L’ORR è definito come la percentuale di pazienti con RC o RP in due occasioni consecutive a distanza ≥ 4 settimane, come determinato dallo sperimentatore.		

Figura 1: **Sopravvivenza libera da progressione valutata dallo sperimentatore in pazienti con cancro della mammella localmente avanzato o metastatico nello studio INAVO120**

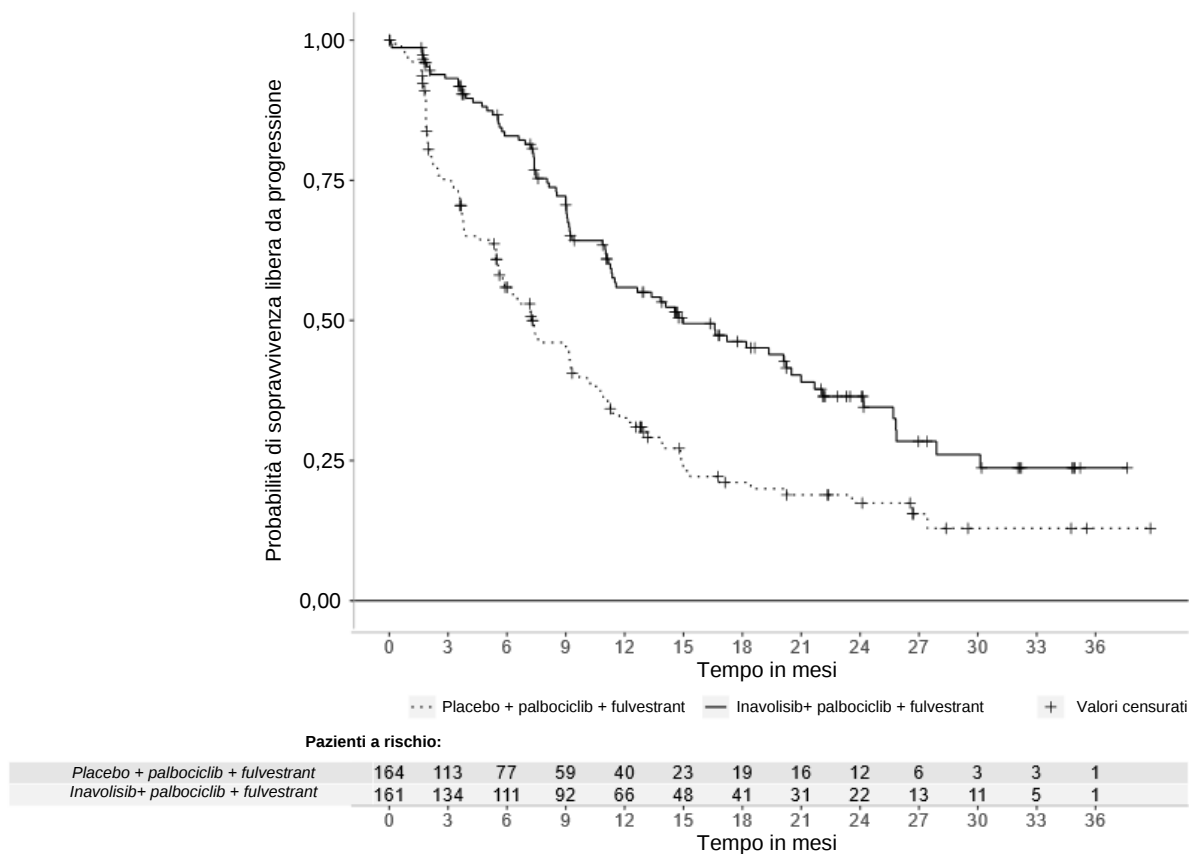
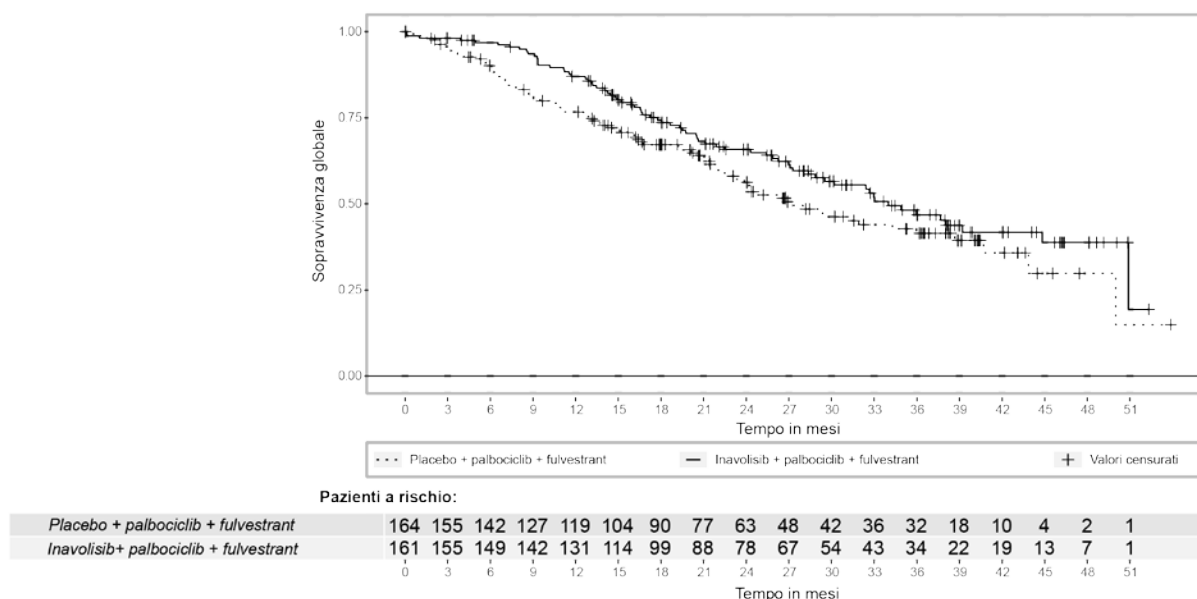


Figura 1: Sopravvivenza globale in pazienti con cancro della mammella localmente avanzato o metastatico nello studio INAVO120



Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Itovebi in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il cancro della mammella (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di inavolisib è stata caratterizzata in soggetti sani e in pazienti con tumori solidi localmente avanzati o metastatici con mutazione di *PIK3CA*, incluso il cancro della mammella, sottoposti a un regime di dosaggio orale da 6 mg a 12 mg al giorno e in soggetti sani a una dose singola di 9 mg.

La farmacocinetica di inavolisib è presentata come media geometrica (coefficiente geometrico di variazione [CV geometrico]%) dopo la somministrazione del dosaggio raccomandato approvato, se non diversamente specificato. In base all'analisi farmacocinetica di popolazione, l'AUC di inavolisib allo stato stazionario è stata di 1 019 h*ng/mL (29%) e la C_{max} è stata di 67 ng/mL (28%). Si prevedeva di raggiungere le concentrazioni allo stato stazionario entro 5 giorni.

Con un dosaggio di 9 mg una volta al giorno, il rapporto di accumulo medio geometrico è stato circa il doppio.

Assorbimento

La concentrazione plasmatica massima (T_{max}) è stata raggiunta dopo una mediana di 3 ore (intervallo: da 0,5 a 4 ore) allo stato stazionario, dopo somministrazione giornaliera di 9 mg di inavolisib in condizioni di digiuno.

La biodisponibilità orale assoluta di inavolisib è stata del 76%.

Effetto del cibo

Non è stato osservato alcun effetto clinicamente significativo del cibo sull'esposizione a inavolisib. Il rapporto della media geometrica (GMR) (IC al 90%) per l'AUC₀₋₂₄ ottenuto confrontando l'assunzione di cibo e la condizione di digiuno è stato di 0,895 (0,737 - 1,09) dopo una dose singola e di 0,876

(0,701 - 1,09) allo stato stazionario. Il GMR (IC al 90%) per la C_{max} ottenuto confrontando l'assunzione di cibo e la condizione di digiuno è stato di 0,925 (0,748 - 1,14) dopo una dose singola e di 0,910 (0,712 - 1,16) allo stato stazionario.

Distribuzione

Il legame dell'inavolisib alle proteine plasmatiche nell'uomo è del 37% e non è risultato dipendente dalla concentrazione nell'intervallo di concentrazione testato (0,1 - 10 μ M). In base all'analisi farmacocinetica di popolazione, nell'uomo il volume di distribuzione orale stimato allo stato stazionario è di 155 L (26%).

Biotrasformazione

Dopo la somministrazione orale di una singola dose di 9 mg di inavolisib radiomarcato a soggetti sani, il farmaco immodificato è stato il composto correlato al farmaco prevalente nel plasma e nelle urine. L'idrolisi era la principale via metabolica. Non sono stati identificati enzimi di idrolisi specifici coinvolti nel metabolismo di inavolisib.

Eliminazione

Dopo la somministrazione orale di una singola dose di 9 mg di inavolisib radiomarcato a soggetti sani, il 48,5% della dose somministrata è stato recuperato nelle urine (40,4% invariato) e il 48% nelle feci (10,8% invariato).

Negli studi clinici, sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione, la media geometrica delle stime dell'emivita di eliminazione individuale per inavolisib è stata di 15 ore (24%) dopo una singola dose di 9 mg. La clearance totale stimata di inavolisib è di 8,8 L/h (29%).

Linearità/non linearità

I dati limitati indicano una proporzionalità della dose all'interno dell'intervallo di dose testato (da 6 a 12 mg) per la C_{max} e l' AUC_{0-24} della dose singola e per l' AUC_{0-24} allo stato stazionario; tuttavia, per la C_{max} allo stato stazionario, i dati indicano una non proporzionalità.

Interazioni farmacologiche

I risultati degli studi clinici hanno indicato che i metaboliti predominanti di inavolisib non sono mediati dagli enzimi del CYP, il che indica una bassa probabilità di interazioni clinicamente rilevanti tra inavolisib e inibitori o induttori del CYP. Inoltre, i risultati *in vitro* hanno indicato che inavolisib non inibisce gli enzimi CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che inavolisib non sembra avere il potenziale di inibire nessuno dei rilevanti trasportatori di medicinali testati. Inoltre, inavolisib è un substrato della glicoproteina P (P-gp) e della proteina di resistenza del cancro della mammella (BCRP) *in vitro*. Tuttavia, sulla base delle caratteristiche farmacocinetiche generali di inavolisib, non si prevede che gli inibitori o gli induttori della P-gp e/o della BCRP causino un'interazione farmacologica clinicamente rilevante con inavolisib.

Popolazioni speciali

Anziani

Non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di inavolisib tra i pazienti di età pari o superiore a 65 anni e quelli di età inferiore a 65 anni sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione. Dei 162 pazienti trattati con Itovebi nello studio INAVO120, 24 avevano un'età $\geq$ 65 anni.

Compromissione renale

Le analisi farmacocinetiche di popolazione hanno indicato che una lieve compromissione renale non è una covariata clinicamente rilevante sull'esposizione a inavolisib. La farmacocinetica di inavolisib nei pazienti con compromissione renale lieve (eGFR da 60 a < 90 mL/min) è risultata simile a quella riscontrata nei pazienti con funzionalità renale nella norma. L'AUC e la C_{max} di inavolisib erano rispettivamente del 73% e dell'11% più alte nei pazienti con compromissione renale moderata (eGFR da 30 a < 60 mL/min) e del 123% e del 33% più alte nei pazienti con compromissione renale severa (eGFR < 30 mL/min), rispetto ai pazienti con funzione renale normale (eGFR $\geq$ 90 mL/min).

Compromissione epatica

Le analisi farmacocinetiche di popolazione hanno indicato che la compromissione epatica lieve non è una covariata clinicamente rilevante sull'esposizione a inavolisib. La farmacocinetica di inavolisib nei pazienti con compromissione epatica lieve (bilirubina totale da > ULN a $\leq 1,5 \times$ ULN o AST > ULN e bilirubina totale $\leq$ ULN) è risultata simile a quella riscontrata nei pazienti con funzionalità epatica nella norma. L'effetto della compromissione epatica da moderata a grave sulla farmacocinetica di inavolisib non è stato studiato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Genotossicità

Inavolisib non è risultato mutageno nel test di mutagenesi batterica.

Inavolisib ha mostrato clastogenicità *in vitro*; tuttavia, non vi è stata evidenza di genotossicità indotta da inavolisib *in vivo* (clastogenicità, aneugenicità o danno al DNA) nello studio del micronucleo e della cometa nei ratti a dosi fino a una dose massima tollerata (MTD) pari a 16 volte l'esposizione a una dose clinica di 9 mg.

Carcinogenicità

Non sono stati condotti studi di carcinogenicità con inavolisib.

Tossicità dello sviluppo

Uno studio sullo sviluppo embrio-fetale condotto su ratti Sprague-Dawley ha identificato effetti dose-dipendenti correlati a inavolisib sullo sviluppo embrio-fetale tra cui riduzioni del peso corporeo fetale e del peso della placenta, perdita post-impianto, vitalità fetale inferiore e teratogenicità (malformazioni fetali esterne, viscerali e scheletriche), con un'esposizione materna al NOAEL pari a 0,2 volte l'esposizione a una dose clinica di 9 mg.

Fertilità

Non sono stati condotti studi specifici sulla fertilità con inavolisib.

Nei ratti maschi sono state osservate atrofia della prostata e della vescicola seminale dose-dipendente e riduzione del peso degli organi senza correlazione microscopica nell'epididimo e nel testicolo (a un valore $\geq$ NOAEL di 0,4 volte l'esposizione a una dose clinica di 9 mg). Questi risultati sono stati reversibili. Nei cani maschi, dopo 4 settimane di somministrazione sono stati osservati ispessimento focale del contenuto dei tubuli seminiferi e degli spermatozoi plurinucleati nel testicolo e degenerazione/necrosi epiteliale nell'epididimo (a ≥ 2 volte l'esposizione a una dose clinica di 9 mg). Dopo 3 mesi di somministrazione a una dose fino a 1,2 volte l'esposizione a una dose clinica di 9 mg è stata osservata una diminuzione reversibile della conta totale di spermatozoi, con una dose senza effetto avverso osservabile (NOAEL) pari a 0,4 volte l'esposizione a una dose clinica di 9 mg, ma non sono stati osservati reperti microscopici correlati a inavolisib nei testicoli o negli epididimi né effetti sulla concentrazione, sulla motilità o sulla morfologia degli spermatozoi.

Nei ratti femmina sono state osservate atrofia da minima a lieve nell'utero e nella vagina, diminuzione dei follicoli ovarici e risultati indicativi di un'interruzione/alterazione del ciclo estrale ($a \geq 1,2$ volte l'esposizione a una dose clinica di 9 mg), con un NOAEL pari a 0,5 volte l'esposizione a una dose clinica di 9 mg. Questi risultati non sono stati osservati dopo il periodo di recupero nello studio di tossicità di 4 settimane. Il recupero non è stato valutato nello studio di 3 mesi sui ratti.

Altro

Le reazioni avverse non osservate negli studi clinici, ma riscontrate in animali esposti a livelli analoghi a quelli dell'esposizione clinica e con possibile rilevanza clinica, hanno incluso infiammazione nei cani e degenerazione del cristallino nei ratti. L'infiammazione è compatibile con gli effetti farmacologici previsti dell'inibizione di PI3K ed è risultata generalmente dose-dipendente e reversibile. La minima degenerazione delle fibre del cristallino osservata in alcuni ratti ($a \geq 3,6$ volte l'esposizione a una dose clinica di 9 mg) è stata considerata irreversibile.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa di Itovebi 3 mg e 9 mg

Lattosio monoidrato
Magnesio stearato (E470b)
Cellulosa microcristallina (E460)
Sodio amido glicolato

Rivestimento con film di Itovebi 3 mg

Polivinil alcol, parzialmente idrolizzato
Biossido di titanio (E171)
Macrogol
Talco (E553b)
Ossido di ferro rosso (E172)

Rivestimento con film di Itovebi 9 mg

Polivinil alcol, parzialmente idrolizzato
Biossido di titanio (E171)
Macrogol
Talco (E553b)
Ossido di ferro rosso (E172)
Ossido di ferro giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna particolare temperatura di conservazione. Conservare nella confezione originale per proteggerlo dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in alluminio/alluminio (Alu/Alu) perforati monodose in scatole da 28 × 1 compresse rivestite con film.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 luglio 2025

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
 LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
 UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
 DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN
 COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
 L’USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**IMBALLAGGIO ESTERNO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Itovebi 3 mg compresse rivestite con film
inavolisib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 3 mg di inavolisib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

28 × 1 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1942/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Itovebi 3 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Itovebi 3 mg compresse
inavolisib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration GmbH

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Lun. Mar. Mer. Gio. Ven. Sab. Dom.

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**IMBALLAGGIO ESTERNO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Itovebi 9 mg compresse rivestite con film
inavolisib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 9 mg di inavolisib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

28 × 1 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1942/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Itovebi 9 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Itovebi 9 mg compresse
inavolisib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche Registration GmbH

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

Lun. Mar. Mer. Gio. Ven. Sab. Dom.

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Itovebi 3 mg compresse rivestite con film

Itovebi 9 mg compresse rivestite con film

inavolisib

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Itovebi e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Itovebi
3. Come prendere Itovebi
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Itovebi
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Itovebi e a cosa serve

Cos'è Itovebi

Itovebi contiene il principio attivo inavolisib, che appartiene a un gruppo di medicinali chiamati inibitori di PI3K.

A cosa serve Itovebi

Itovebi è usato per trattare gli adulti affetti da un tipo di cancro della mammella chiamato:

- ER-positivo (positivo al recettore degli estrogeni)
- HER2-negativo (negativo al recettore del fattore umano di crescita epidermico di tipo 2).

È utilizzato in pazienti il cui cancro si è ripresentato durante la terapia ormonale antitumorale o entro 12 mesi dal completamento della terapia antitumorale ormonale. Itovebi è usato quando il cancro di un paziente:

- presenta una variazione (mutazione) in un gene chiamato "*PIK3CA*", e
- si è diffuso nei tessuti o nei linfonodi adiacenti o in altre parti del corpo ("metastatico").

Nei pazienti che hanno precedentemente ricevuto un trattamento con un medicinale "inibitore di CDK 4/6", devono trascorrere almeno 12 mesi dall'interruzione del trattamento con il medicinale "inibitore di CDK 4/6" e quando il cancro della mammella è tornato.

Prima di iniziare il trattamento con Itovebi, il medico eseguirà un test per rilevare la presenza di una mutazione del gene *PIK3CA*.

Come agisce Itovebi

Itovebi agisce bloccando gli effetti di una proteina chiamata “p110 alfa”. Questa proteina è prodotta dal gene *PIK3CA*. Una mutazione in questo gene può causare la crescita e la moltiplicazione più rapida delle cellule tumorali. Bloccando la proteina, Itovebi può ridurre la crescita e la diffusione del cancro e aiutare a distruggere le cellule tumorali.

Con quali altri medicinali viene somministrato Itovebi

Itovebi è usato in associazione a “palbociclib” e “fulvestrant”, medicinali utilizzati per trattare il cancro della mammella.

Nelle donne che non hanno raggiunto la menopausa e negli uomini, il trattamento con Itovebi sarà associato anche con un medicinale chiamato agonista dell’ormone di rilascio dell’ormone luteinizzante (LHRH).

Per ulteriori informazioni, consulti il foglio illustrativo di questi medicinali.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Itovebi

Non prenda Itovebi

- se è allergico a inavolisib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Itovebi se in passato ha avuto:

- livelli elevati di zucchero nel sangue, diabete o segni di livelli elevati di zucchero nel sangue (iperglicemia), come sensazione di sete eccessiva e bocca secca, necessità di urinare più spesso del solito, produzione di quantità di urina maggiori del solito, sensazione di stanchezza, sensazione di star male (nausea), aumento dell’appetito con perdita di peso, visione offuscata e/o sensazione di stordimento;
- problemi ai reni.

Informi immediatamente il medico se sviluppa sintomi di uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati durante l’assunzione di Itovebi (vedere “Effetti indesiderati gravi” al paragrafo 4 per maggiori informazioni):

- livelli elevati di zucchero nel sangue (iperglicemia) – il medico può consigliarti di bere più acqua durante il trattamento con Itovebi
- infiammazione della membrana che riveste la bocca (stomatite).

Il medico può dover trattare questi sintomi, sospendere il trattamento, ridurre la dose o interrompere definitivamente il trattamento con Itovebi.

Monitoraggio durante il trattamento con Itovebi

Il medico la sottoporrà a degli esami del sangue prima del trattamento con Itovebi e a intervalli regolari durante lo stesso. Questo serve a monitorare i livelli di zucchero nel sangue.

Il medico può anche chiederle di monitorare il livello di zucchero nel sangue a casa durante il trattamento con Itovebi.

- Il medico le dirà esattamente quando eseguire il test della glicemia.
- Questo sarà necessario più spesso nelle prime 4 settimane di trattamento. Se ha dubbi su come misurare la glicemia, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

Sulla base dei risultati, il medico intraprenderà tutte le azioni necessarie, come prescrivere un medicinale per abbassare i livelli di zucchero nel sangue. Se necessario, il medico può decidere di sospendere il trattamento con Itovebi o di ridurre la dose di Itovebi per far diminuire i livelli di zucchero nel sangue. Il medico può anche decidere di interrompere definitivamente il trattamento con Itovebi.

Bambini e adolescenti

Questo medicinale non deve essere somministrato a bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni. Questo perché Itovebi non è stato studiato in questo gruppo di età.

Altri medicinali e Itovebi

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Questo perché Itovebi può aumentare o ridurre l'efficacia di alcuni medicinali. Sono inclusi medicinali senza prescrizione medica e i preparati erboristici.

In particolare, informi il medico o il farmacista se sta assumendo:

- alfentanil (medicinale per il trattamento del dolore e per l'anestesia)
- astemizolo (medicinale per il trattamento delle allergie)
- cisapride (medicinale per il trattamento del bruciore di stomaco e del reflusso acido)
- paclitaxel (medicinale per il trattamento di vari tumori)
- chinidina (medicinale per il trattamento di alcuni tipi di aritmie cardiache)
- warfarin (medicinale per il trattamento o la prevenzione della formazione di coaguli di sangue)
- medicinali per la prevenzione di convulsioni o attacchi epilettici (come fenitoina e S-mefenitoina)
- medicinali che agiscono sul sistema immunitario (ciclosporina, sirolimus e tacrolimus)

I medicinali elencati qui possono non essere gli unici che potrebbero interagire con Itovebi. Chieda al medico o al farmacista se non è sicuro che il suo medicinale sia uno di quelli sopra elencati.

Gravidanza

- Non deve prendere Itovebi se è in corso una gravidanza perché è possibile che Itovebi possa nuocere al feto.
- Se è una donna in età fertile, il medico controllerà che non sia già in corso una gravidanza prima di iniziare il trattamento con Itovebi. Ciò può includere un test di gravidanza.
- Se inizia una gravidanza durante il trattamento con questo medicinale, informi immediatamente il medico.
- Se lei o il suo partner state pianificando una gravidanza, chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Contraccezione maschile e femminile

- Se è una donna in età fertile, deve usare un metodo di controllo delle nascite non ormonale durante il trattamento e per 1 settimana dopo l'interruzione di Itovebi. Chieda al medico o al farmacista quali sono i metodi più adatti.
- Se è un uomo e ha una partner di sesso femminile in età fertile o che può rimanere incinta, deve usare un preservativo durante il trattamento e per 1 settimana dopo l'interruzione di Itovebi.

Allattamento

- Non deve allattare con latte materno durante il trattamento con Itovebi e per 1 settimana dopo la sua interruzione. Questo perché non è noto se questo medicinale possa passare nel latte materno e nuocere al neonato.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Itovebi può alterare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Se si sente stanco durante il trattamento con Itovebi, presti particolare attenzione durante la guida o l'uso di strumenti o macchinari. Non si deve guidare o usare macchinari finché non si è certi che la capacità di svolgere tali attività non sia compromessa.

Itovebi contiene lattosio e sodio

Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa rivestita con film, cioè essenzialmente “senza sodio”.

3. Come prendere Itovebi

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Quanto Itovebi prendere

La dose iniziale abituale di Itovebi è di 9 mg assunta una volta al giorno.

Sarà il medico a stabilire la dose giusta per lei. Possono esserle prescritti:

- 6 mg una volta al giorno, oppure
- 3 mg una volta al giorno.

A seconda della sua risposta al trattamento con Itovebi, il medico può modificare la dose di Itovebi. Se manifesta determinati effetti indesiderati, il medico può chiederle di passare a una dose inferiore, di sospendere il trattamento per un certo periodo di tempo o di interromperlo definitivamente.

Come prendere Itovebi

Prenda Itovebi una volta al giorno con o senza cibo. Prendere Itovebi alla stessa ora ogni giorno la aiuterà a ricordare quando assumere il medicinale.

Le compresse di Itovebi devono essere ingerite intere; non devono essere masticate, frantumate o divise prima di essere ingerite. Non deve ingerire le compresse rotte, incrinate o danneggiate in altro modo, poiché può non assumere l'intera dose.

Per quanto tempo prendere Itovebi

Continui a prendere Itovebi ogni giorno per tutto il tempo che il medico le ha prescritto.

Si tratta di un trattamento a lungo termine, che può durare mesi o anni. Il medico controllerà regolarmente la sua condizione per verificare che il trattamento stia avendo l'effetto desiderato.

Se ha domande sulla durata del trattamento con Itovebi, si rivolga al medico o al farmacista.

Se prende più Itovebi di quanto deve

Se prende più Itovebi di quanto deve, si rivolga al medico o si rechi in ospedale immediatamente. Porti con sé la confezione del medicinale e il foglio illustrativo.

Se dimentica di prendere Itovebi

Se salta una dose di Itovebi, può comunque assumerla fino a 9 ore dopo l'orario in cui avrebbe dovuto assumerla.

- Se sono trascorse più di 9 ore dal momento in cui avrebbe dovuto assumerla, salti la dose per quel giorno.
- Il giorno successivo, prenda la dose alla solita ora.

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se vomita subito dopo aver assunto una dose di Itovebi

Se vomita dopo aver assunto una dose di Itovebi, non prenda una dose supplementare in quel giorno. Prenda la dose regolare di Itovebi il giorno successivo alla solita ora.

Se interrompe il trattamento con Itovebi

Non interrompa il trattamento con Itovebi a meno che non glielo dica il medico o manifesti effetti indesiderati gravi (vedere paragrafo 4 “Possibili effetti indesiderati”). L'interruzione del trattamento può infatti peggiorare la malattia.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Informi il medico se manifesta i seguenti effetti indesiderati durante il trattamento con Itovebi. Il medico potrebbe dover trattare questi sintomi, sospendere temporaneamente il trattamento, ridurre la dose o interrompere definitivamente il trattamento con Itovebi.

Effetti indesiderati gravi

Se manifesta uno qualsiasi di questi effetti indesiderati, smetta di prendere questo medicinale e informi immediatamente il medico:

- livelli elevati di zucchero nel sangue (iperglicemia) (molto comune; può interessare più di 1 persona su 10), i sintomi includono:
 - respirazione difficoltosa
 - nausea e vomito (di durata superiore a 2 ore)
 - dolore di stomaco, sensazione di estrema sete o bocca secca
 - minzione più frequente del solito o produzione di quantità di urina superiori al solito
 - visione annebbiata
 - aumento insolito dell'appetito
 - perdita di peso, alito fruttato
 - faccia arrossata, cute secca e sensazione insolita di sonnolenza o stanchezza
- infiammazione della membrana di rivestimento della bocca (stomatite) (molto comune; può interessare più di 1 persona su 10), i sintomi includono:
 - dolore

- arrossamento
- gonfiore
- ulcere nella bocca
- Una grave complicazione dell'iperglicemia che comporta un elevato livello di chetoni nel sangue che può rendere il sangue più acido (chetoacidosi) (non comune; può interessare fino a 1 persona su 100), i cui sintomi possono includere:
 - difficoltà respiratorie
 - mal di testa
 - nausea
 - vomito

Altri effetti indesiderati

Informi il medico o il farmacista se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati o se peggiorano:

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- diarrea
- bassi livelli di piastrine (che favoriscono la coagulazione del sangue), che possono causare lividi o sanguinamento insoliti (trombocitopenia)
- stanchezza
- bassi livelli di globuli rossi (anemia), che possono causare stanchezza, sensazione di star poco bene e cute pallida
- sensazione di star male (nausea)
- eruzione cutanea
- perdita di appetito
- cefalea
- perdita o assottigliamento dei capelli (alopecia)
- calo ponderale
- aumento dei livelli di alanina aminotransferasi (un tipo di enzima epatico), rilevato agli esami del sangue
- bassi livelli di potassio, rilevati agli esami del sangue
- dolore addominale
- vomito
- cute secca
- infezione delle vie urinarie

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- bassi livelli di calcio, rilevati agli esami del sangue
- occhio secco
- indigestione (dispepsia)
- alti livelli di insulina (un ormone che aiuta l'organismo a utilizzare lo zucchero per produrre energia), rilevati agli esami del sangue
- senso del gusto alterato (disgeusia)
- infiammazione cutanea con eruzione cutanea (dermatite)
- infezione o infiammazione dei follicoli piliferi (follicolite)

Informi il medico o il farmacista se nota la comparsa o il peggioramento di uno qualsiasi di questi effetti indesiderati.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema

nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Itovebi

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo Scad./EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna particolare temperatura di conservazione. Conservare nella confezione originale per proteggerlo dall'umidità.

Non usi questo medicinale se nota qualsiasi danno alla confezione o se ci sono segni di manomissione, o se la compressa è rotta, spezzata o altrimenti non intatta.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Itovebi

- Il principio attivo è inavolisib.
- Ciascuna compressa rivestita con film da 3 mg contiene 3 mg di inavolisib.
- Ciascuna compressa rivestita con film da 9 mg contiene 9 mg di inavolisib.

Gli altri componenti sono:

- Nucleo della compressa (comprese rivestite con film da 3 mg e 9 mg): lattosio monoidrato, magnesio stearato (E470b), cellulosa microcristallina (E460), sodio amido glicolato (vedere paragrafo 2 "Itovebi contiene lattosio e sodio").
- Rivestimento con film (comprese rivestite con film da 3 mg): alcol polivinilico, parzialmente idrolizzato; biossido di titanio (E171); macrogol; talco (E553b); ossido di ferro rosso (E172).
- Materiale del rivestimento con film (comprese rivestite con film da 9 mg): alcol polivinilico, parzialmente idrolizzato; biossido di titanio (E171); macrogol; talco (E553b); ossido di ferro rosso (E172); ossido di ferro giallo (E172).

Descrizione dell'aspetto di Itovebi e contenuto della confezione

Le compresse rivestite con film (comprese) di Itovebi da 3 mg sono rosse e di forma rotonda convessa, con impresso "INA 3" su un lato. Diametro approssimativo: 6 mm.

Le compresse rivestite con film (comprese) di Itovebi da 9 mg sono rosa e di forma ovale, con impresso "INA 9" su un lato. Dimensioni approssimative: 13 mm (lunghezza), 6 mm (larghezza).

Le compresse rivestite con film di Itovebi sono fornite in scatole di cartone contenenti 28 × 1 compresse rivestite con film in blister perforati monodose.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**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

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

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

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

Ireland, Malta

Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Suomi/Finland

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

Ísland

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

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.