

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Itovebi 3 mg comprimidos revestidos por película
Itovebi 9 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Itovebi 3 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 3 mg de inavolisib.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 22 mg de lactose.

Itovebi 9 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 9 mg de inavolisib.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 66 mg de lactose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Itovebi 3 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película vermelho, redondo e convexo, com uma gravação “INA 3” num dos lados. Diâmetro aproximado: 6 mm.

Itovebi 9 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película cor-de-rosa, oval, com uma gravação “INA 9” num dos lados. Tamanho aproximado: 13 mm (comprimento), 6 mm (largura).

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Itovebi, em combinação com palbociclib e fulvestrant, é indicado no tratamento de doentes adultos com cancro da mama localmente avançado ou metastático, com mutação *PIK3CA*, positivo para recetores de estrogénio (ER-positivo), HER2-negativo, após recorrência durante o tratamento endócrino adjuvante ou nos 12 meses subsequentes à sua conclusão (ver secção 5.1).

Os doentes previamente tratados com um inibidor da CDK4/6 em contexto (neo)adjuvante devem ter tido um intervalo de, pelo menos, 12 meses entre a conclusão do tratamento com o inibidor da CDK4/6 e a deteção de recorrência.

Em mulheres pré/perimenopáusicas e em homens, a terapêutica endócrina deve ser combinada com um agonista da hormona libertadora da hormona luteinizante (LHRH).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Itovebi deve ser iniciado por um médico com experiência na utilização de terapêuticas antineoplásicas.

Os doentes com cancro da mama localmente avançado ou metastático ER-positivo, HER2-negativo devem ser selecionados para tratamento com Itovebi com base na presença de uma ou mais mutações *PIK3CA* numa amostra de tumor ou plasma utilizando um dispositivo médico de diagnóstico *in vitro* (DIV) com marcação CE com a finalidade prevista correspondente (ver secção 5.1). Se um DIV com marcação CE não estiver disponível, deve ser utilizado um teste alternativo validado. Caso uma mutação não seja detetada num tipo de amostra, é possível que seja detetada noutra tipo de amostra, caso esteja disponível.

Posologia

A dose recomendada de Itovebi é de 9 mg administrados por via oral, uma vez por dia, com ou sem alimentos.

Itovebi deve ser administrado em combinação com palbociclib e fulvestrant. A dose recomendada de palbociclib é de 125 mg administrados por via oral, uma vez por dia, durante 21 dias consecutivos, seguidos de 7 dias de interrupção do tratamento, de modo a compreender um ciclo completo de 28 dias. A dose recomendada de fulvestrant é de 500 mg administrados por via intramuscular nos Dias 1, 15 e 29 e, subsequentemente, uma vez por mês. Para obter mais informações, consulte o Resumo das Características do Medicamento (RCM) do palbociclib e do fulvestrant.

O tratamento de mulheres pré/perimenopáusicas e homens com Itovebi deve também incluir um agonista da LHRH de acordo com a prática clínica local.

Duração do tratamento

Recomenda-se que os doentes sejam tratados com Itovebi até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Doses em falta ou atrasadas

Os doentes devem ser incentivados a tomar a sua dose aproximadamente no mesmo horário todos os dias. Se for omitida uma dose de Itovebi, esta pode ser tomada nas 9 horas seguintes ao momento em que é habitualmente tomada. Após mais de 9 horas, a dose desse dia deve ser omitida. No dia seguinte, Itovebi deve ser tomado à hora habitual. Se o doente vomitar após tomar a dose de Itovebi, não deverá tomar uma dose adicional nesse dia e deverá retomar o esquema posológico habitual no dia seguinte, à hora habitual.

Modificações da dose

O tratamento de reações adversas poderá requerer a interrupção temporária, a redução da dose ou a descontinuação do tratamento com Itovebi. As orientações recomendadas de redução da dose para reações adversas estão listadas na Tabela 1.

Tabela 1: Orientações de redução da dose para reações adversas

Nível da dose	Dose e esquema
Dose inicial	9 mg por dia
Primeira redução da dose	6 mg por dia
Segunda redução da dose	3 mg por dia ^a
^a O tratamento com Itovebi deve ser descontinuado permanentemente caso os doentes não consigam tolerar a dose diária de 3 mg.	

A dose de Itovebi pode ser novamente aumentada para uma dose diária máxima de 9 mg com base na avaliação clínica do doente pelo médico responsável pelo tratamento. As orientações de modificação da dose para reações adversas específicas são apresentadas nas Tabelas 2-4.

Hiperglicemia

Tabela 2 Modificação da dose e gestão em caso de hiperglicemia

Níveis de glicose em jejum ^a	Recomendação
> LSN até 160 mg/dl (> LSN até 8,9 mmol/l)	<ul style="list-style-type: none"> • Não é necessário qualquer ajuste de Itovebi. • Considerar modificações na dieta (p. ex. dieta com baixo teor de hidratos de carbono) e garantir uma hidratação adequada. • Considerar iniciar ou intensificar o tratamento anti-hiperglicemiante oral^b para doentes com fatores de risco de hiperglicemia^c.
> 160 até 250 mg/dl (> 8,9–13,9 mmol/l)	<ul style="list-style-type: none"> • Interromper o tratamento com Itovebi até que o nível de glicose em jejum diminua para ≤ 160 mg/dl (≤ 8,9 mmol/l). • Iniciar ou intensificar o tratamento anti-hiperglicemiante^b. • Reiniciar o tratamento com Itovebi no mesmo nível de dose. • Se o nível de glicose em jejum persistir em > 200 – 250 mg/dl (>11,1 – 13,9 mmol/l) durante 7 dias sob tratamento anti-hiperglicemiante adequado, recomenda-se a observação por um profissional de saúde com experiência no tratamento da hiperglicemia.
> 250 até 500 mg/dl (> 13,9–27,8 mmol/l)	<ul style="list-style-type: none"> • Interromper o tratamento com Itovebi. • Iniciar ou intensificar o tratamento anti-hiperglicemiante^b. • Se necessário, administrar hidratação adequada. • Se o nível de glicose em jejum diminuir para ≤ 160 mg/dl (≤ 8,9 mmol/l) no prazo de 7 dias, reiniciar o tratamento com Itovebi no mesmo nível de dose. • Se o nível de glicose em jejum diminuir para ≤ 160 mg/dl (≤ 8,9 mmol/l) num prazo ≥ 8 dias, reiniciar o tratamento com Itovebi na dose um nível abaixo (ver Tabela 1). • Se um nível de glicose em jejum > 250 até 500 mg/dl (> 13,9–27,8 mmol/l) ocorrer novamente no espaço de 30 dias, interromper o tratamento com Itovebi até que o nível de glicose em jejum diminua para ≤ 160 mg/dl (≤ 8,9 mmol/l). Reiniciar o tratamento com Itovebi na dose um nível abaixo (ver Tabela 1).

Níveis de glicose em jejum^a	Recomendação
> 500 mg/dl (> 27,8 mmol/l)	<ul style="list-style-type: none"> • Interromper o tratamento com Itovebi. • Iniciar ou intensificar o tratamento anti-hiperglicemiante^b. • Avaliar a existência de depleção de volume e cetose e administrar hidratação apropriada. • Se o nível de glicose em jejum diminuir para ≤ 160 mg/dl ($\leq 8,9$ mmol/l), reiniciar o tratamento com Itovebi na dose um nível abaixo (ver Tabela 1). • Se um nível de glicose em jejum > 500 mg/dl (> 27,8 mmol/l) ocorrer novamente no prazo de 30 dias, descontinuar permanentemente o tratamento com Itovebi.
<p>LSN = limite superior do normal</p> <p>^a Os níveis de glicose em jejum (glicose plasmática em jejum [GPJ] ou glicose sanguínea em jejum [GSJ]) devem ser verificados antes do início do tratamento. Os níveis de glicose em jejum referidos nesta tabela refletem a classificação da hiperglicemia de acordo com os Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>, CTCAE) versão 4.03.</p> <p>^b Iniciar os tratamentos anti-hiperglicemiantes aplicáveis, tais como metformina, inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT2), sensibilizadores de insulina (tais como tiazolidinedionas), inibidores da dipeptidilpeptidase-4 (DPP-4) ou insulina, e ver as respectivas informações de prescrição para obter recomendações posológicas e de titulação da dose, incluindo orientações locais para o tratamento da hiperglicemia. A metformina foi recomendada no estudo INAVO120 como agente inicial preferencial. Ver secções 4.4 e 4.8.</p> <p>^c Ver secção 4.4 para obter os fatores de risco de hiperglicemia.</p>	

Estomatite

Tabela 3: Modificação da dose e gestão em caso de estomatite

Grau^a	Recomendação
Grau 1	<ul style="list-style-type: none"> • Não é necessário qualquer ajuste de Itovebi. • Iniciar ou intensificar a terapêutica médica adequada (p. ex. colutório contendo corticosteroides) conforme clinicamente indicado.
Grau 2	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender o tratamento com Itovebi até recuperação para Grau ≤ 1. • Iniciar ou intensificar a terapêutica médica adequada. Reiniciar o tratamento com Itovebi no mesmo nível de dose. • Em caso de estomatite de Grau 2 recorrente, suspender o tratamento com Itovebi até recuperação para Grau ≤ 1 e depois restabelecer o tratamento com Itovebi na dose um nível abaixo (ver Tabela 1).
Grau 3	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender o tratamento com Itovebi até recuperação para Grau ≤ 1. • Iniciar ou intensificar a terapêutica médica adequada. Reiniciar o tratamento com Itovebi na dose um nível abaixo (ver Tabela 1).
Grau 4	<ul style="list-style-type: none"> • Descontinuar permanentemente o tratamento com Itovebi.
^a Com base nos CTCAE versão 5.0.	

Outras reações adversas

Tabela 4: Modificação da dose e gestão em caso de outras reações adversas

Grau ^a	Recomendação
Para todos os graus: iniciar terapêutica de suporte e monitorizar conforme clinicamente indicado.	
Grau 1	<ul style="list-style-type: none">• Não é necessário qualquer ajuste de Itovebi.
Grau 2	<ul style="list-style-type: none">• Considerar a interrupção do tratamento com Itovebi, se clinicamente indicado, até recuperação para Grau ≤ 1.• Reiniciar o tratamento com Itovebi no mesmo nível de dose.
Grau 3, primeiro acontecimento	<ul style="list-style-type: none">• Interromper o tratamento com Itovebi até recuperação para Grau ≤ 1.• Reiniciar o tratamento com Itovebi na mesma dose ou na dose um nível abaixo, de acordo com a avaliação clínica (ver Tabela 1).
Grau 3, recorrente OU Grau 4, sem risco de vida	<ul style="list-style-type: none">• Interromper o tratamento com Itovebi até recuperação para Grau ≤ 1.• Reiniciar o tratamento com Itovebi na dose um nível abaixo (ver Tabela 1).
Grau 4, risco de vida	<ul style="list-style-type: none">• Descontinuar permanentemente o tratamento com Itovebi.
^a Com base nos CTCAE versão 5.0.	

Populações especiais

População pediátrica

A segurança e a eficácia de Itovebi em crianças e adolescentes entre os 0 e os 17 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Idosos

Não é necessário qualquer ajuste da dose de Itovebi em doentes com idade ≥ 65 anos, com base na análise farmacocinética populacional. Existem dados limitados em doentes com idade ≥ 65 anos (ver secção 5.2).

Compromisso renal

A dose inicial recomendada de Itovebi para doentes com compromisso renal moderado (TFGe entre 30 e < 60 ml/min com base na equação da CKD-EPI) é de 6 mg por via oral uma vez por dia. Não é necessário qualquer ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeiro (TFGe entre 60 e < 90 ml/min). A segurança e a eficácia de Itovebi não foram estabelecidas em doentes com compromisso renal grave (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro (bilirrubina total entre > LSN e ≤ 1,5 × LSN ou AST > LSN e bilirrubina total ≤ LSN). A segurança e a eficácia de Itovebi não foram estabelecidas em doentes com compromisso hepático moderado a grave (ver secção 5.2).

Modo de administração

Itovebi destina-se a ser administrado por via oral. Os comprimidos podem ser tomados com ou sem alimentos. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros, não devendo ser mastigados, esmagados, dissolvidos ou divididos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hiperglicemia

A segurança e a eficácia de Itovebi em doentes com diabetes *mellitus* tipo 1 ou diabetes *mellitus* tipo 2 que necessitem de terapêutica anti-hiperglicemiante contínua não foram estudadas, dado estes doentes terem sido excluídos do estudo INAVO120. Apenas 1 doente com diabetes tipo 2 foi incluído no braço de Itovebi do estudo INAVO120, o que deve ser tido em consideração quando Itovebi é prescrito a doentes com diabetes *mellitus*. Os doentes com diagnóstico prévio de diabetes *mellitus* podem necessitar de um tratamento anti-hiperglicemiante intensificado e de testes de glicemia em jejum mais frequentes durante o tratamento com Itovebi. O tratamento com Itovebi não deve ser iniciado até que os níveis de glicose em jejum estejam otimizados. Deve ser considerada a observação por um profissional de saúde com experiência no tratamento da hiperglicemia antes de se iniciar Itovebi.

Foi notificada frequentemente hiperglicemia em doentes tratados com Itovebi. Ocorreram casos graves de hiperglicemia, incluindo cetoacidose com complicações fatais.

No estudo INAVO120, a hiperglicemia foi controlada com tratamento anti-hiperglicemiante e ajustes de Itovebi conforme clinicamente indicado (ver secção 4.8). A insulina de curta duração poderá ser utilizada como tratamento de emergência para a hiperglicemia. A experiência em doentes a receber insulina durante o tratamento com Itovebi é limitada. Deve ser considerado um potencial de hipoglicemia com medicamentos anti-hiperglicemiantes (p. ex. insulina, sulfonilureias) quando usados para controlar a hiperglicemia antes de Itovebi ser interrompido ou descontinuado.

Antes de iniciar o tratamento com Itovebi, os doentes devem ser avisados dos sinais e sintomas de hiperglicemia (p. ex., sede excessiva, urinar com mais frequência, visão turva, confusão mental, dificuldade em respirar ou aumento do apetite com perda de peso) e devem contactar imediatamente um profissional de saúde se estes sintomas ocorrerem. Deve ser mantida uma hidratação ótima antes e durante o tratamento.

Os doentes devem ser testados quanto aos níveis de glicose em jejum (GPJ ou GSJ) e de HbA_{1C} antes do tratamento com Itovebi e em intervalos regulares durante o tratamento (ver Tabela 5). Para doentes com fatores de risco de hiperglicemia ou que apresentem hiperglicemia, deve ser considerado o início da monitorização da glicose em jejum em casa. Pode ser considerada a pré-medicação com metformina em doentes com fatores de risco de hiperglicemia. Todos os doentes devem ser aconselhados sobre alterações do estilo de vida (p. ex. modificações dietéticas, atividade física).

Tabela 5: Esquema de monitorização da glicose em jejum e da HbA_{1C}

	Esquema recomendado para a monitorização dos níveis de glicose em jejum e de HbA_{1C} em todos os doentes tratados com Itovebi
Na seleção, antes de iniciar o tratamento com Itovebi	Testar os níveis de glicose em jejum (GPJ ou GSJ) e os níveis de HbA _{1C} e otimizar o nível de glicemia do doente (ver Tabela 2).
Após o início do tratamento com Itovebi	<p>Monitorizar/automonitorizar a glicose em jejum uma vez a cada 3 dias na primeira semana (dias 1 a 7), depois uma vez por semana nas 3 semanas seguintes (dias 8 a 28), depois uma vez a cada 2 semanas nas 8 semanas seguintes, depois uma vez a cada 4 semanas e conforme clinicamente indicado*.</p> <p>Considerar a monitorização/automonitorização dos níveis de glicose em jejum com maior frequência, conforme clinicamente indicado,* em doentes com fatores de risco de hiperglicemia, incluindo, mas não limitado a, (pré)diabetes, HbA_{1C} ≥ 5,7%, IMC ≥ 30 kg/m², idade ≥ 45 anos, antecedentes de diabetes gestacional e antecedentes familiares de diabetes <i>mellitus</i>.</p> <p>São necessários testes de glicose em jejum mais frequentes em doentes com utilização concomitante de corticosteroides, infeções intercorrentes ou outras condições que possam requerer um maior controlo da glicemia para prevenir o agravamento do compromisso do metabolismo da glicose e potenciais complicações, incluindo cetoacidose diabética. Nestes doentes, recomenda-se a monitorização da HbA_{1C} e de corpos cetónicos (de preferência no sangue), para além da glicose em jejum.</p> <p>Iniciar ou ajustar o tratamento anti-hiperglicemiante conforme necessário (ver secção 4.2).</p> <p>A HbA_{1C} deve ser monitorizada a cada 3 meses.</p>
Caso se desenvolva hiperglicemia após o início do tratamento com Itovebi	<p>Monitorizar mais atentamente a glicose em jejum conforme clinicamente indicado*.</p> <p>Com base na gravidade da hiperglicemia, a administração de Itovebi poderá ser interrompida, reduzida ou descontinuada conforme descrito na Tabela 2 (ver secção 4.2).</p> <p>Durante o tratamento anti-hiperglicemiante, os níveis de glicose em jejum devem continuar a ser monitorizados pelo menos uma vez por semana durante 8 semanas, seguidas de uma vez a cada 2 semanas e conforme clinicamente indicado*.</p>
* Todas as monitorizações da glicose devem ser realizadas a critério do médico, conforme clinicamente indicado.	

Estomatite

Foi notificada estomatite em doentes tratados com Itovebi (ver secção 4.8). Com base na gravidade da estomatite, a dose de Itovebi poderá ser interrompida, reduzida ou descontinuada permanentemente (ver Tabela 3).

No estudo INAVO120, foi recomendado um colutório com corticosteroides para profilaxia de estomatite. Entre os doentes que receberam Itovebi em combinação com palbociclib e fulvestrant, a profilaxia contendo dexametasona ou triamcinolona foi utilizada em 19,1% e 1,2% dos doentes, respetivamente.

Os doentes devem ser aconselhados a iniciar um colutório com corticosteroides e sem álcool ao primeiro sinal de estomatite e a evitar os colutórios com álcool ou peróxidos, uma vez que estes poderão exacerbar a condição (ver secção 4.8). Devem ser consideradas modificações dietéticas (p. ex. evitar alimentos picantes).

Utilização em doentes previamente tratados com um inibidor da CDK4/6

A informação sobre a eficácia da combinação de Itovebi, palbociclib e fulvestrant é muito limitada em doentes que receberam previamente um inibidor da CDK4/6 como parte do tratamento neoadjuvante ou adjuvante. A eficácia pode ser inferior nestes doentes.

Lactose

Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido revestido por película, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

Inibidores e indutores do CYP

Os resultados dos estudos clínicos indicaram que os metabolitos predominantes do inavolisib não são mediados pelas enzimas do CYP e que a hidrólise foi a principal via metabólica. Isto sugere uma baixa probabilidade de interações clinicamente relevantes entre inavolisib e os inibidores ou indutores do CYP.

Substratos do CYP

O inavolisib induz o CYP3A e é um inibidor do CYP3A *in vitro* dependente do tempo. Por isso, o inavolisib deve ser utilizado com precaução em combinação com substratos sensíveis do CYP3A4 com um índice terapêutico estreito (p. ex., alfentanilo, astemizol, cisaprida, ciclosporina, quinidina, sirolímus, tacrolímus), uma vez que o inavolisib poderá aumentar ou diminuir a exposição sistémica destes substratos.

Adicionalmente, o inavolisib induz o CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 e CYP2C19 *in vitro*. Por conseguinte, o inavolisib deve ser utilizado com precaução em combinação com substratos sensíveis destas enzimas com um índice terapêutico estreito (p. ex., paclitaxel, varfarina, fenitoína, S-mefenitoína), uma vez que o inavolisib pode diminuir a respetiva exposição sistémica e, consequentemente, levar à diminuição da eficácia.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres em idade fértil/Contraceção em homens e mulheres

Mulheres

As doentes devem ser aconselhadas a utilizar contraceção não hormonal eficaz durante o tratamento com Itovebi e durante 1 semana após a última dose de Itovebi.

Homens

Desconhece-se se o inavolisib está presente no sémen. Para evitar a potencial exposição fetal durante a gravidez, os doentes do sexo masculino com parceiras potencialmente férteis ou com parceiras grávidas devem utilizar preservativo durante o tratamento com Itovebi e durante 1 semana após a última dose de Itovebi.

Gravidez

O estado de gravidez das mulheres com potencial reprodutivo deve ser verificado antes do início da terapêutica com Itovebi. As mulheres grávidas devem ser informadas de forma clara sobre o potencial risco para o feto.

Os dados sobre a utilização de inavolisib em mulheres grávidas são limitados ou inexistentes. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Itovebi não é recomendado durante a gravidez e em mulheres em idade fértil que não utilizam métodos contraceptivos.

Amamentação

Desconhece-se se inavolisib/metabolitos são excretados no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com Itovebi e durante 1 semana após a última dose de Itovebi.

Fertilidade

Não existem dados disponíveis em seres humanos sobre o efeito de inavolisib na fertilidade. Com base em estudos em animais, inavolisib poderá afetar a fertilidade em indivíduos do sexo feminino e masculino com potencial reprodutivo (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Itovebi sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas são reduzidos, pois foi notificada fadiga durante o tratamento com Itovebi.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes em doentes que receberam Itovebi foram hiperglicemia (59,9%), estomatite (51,2%), diarreia (48,1%), trombocitopenia (48,1%), fadiga (37,7%), anemia (37%), náuseas (27,8%), apetite diminuído (23,5%), exantema (22,8%), cefaleia (21%), peso diminuído (17,3%), vômitos (14,8%) e infeção do trato urinário (13%).

As reações adversas graves mais frequentes notificadas em doentes que receberam Itovebi foram anemia (1,9%), diarreia (1,2%) e infeção do trato urinário (1,2%).

A descontinuação permanente do tratamento com Itovebi devido a uma reação adversa ocorreu em 3,1% dos doentes. As reações adversas que levaram à descontinuação permanente do tratamento com Itovebi foram hiperglicemia (1,2%), estomatite (0,6%), aumento da alanina transaminase (ALT) (0,6%) e peso diminuído (0,6%).

Lista tabelada de reações adversas medicamentosas

As reações adversas medicamentosas, com base nos dados de 162 doentes com cancro da mama localmente avançado ou metastático que receberam Itovebi em combinação com palbociclib e fulvestrant no estudo de fase 3 aleatorizado INAVO120 e da vigilância pós-comercialização, estão

listadas por classes de sistemas de órgãos MedDRA na Tabela 6. A duração mediana do tratamento com Itovebi no momento da análise era 9,2 meses (intervalo: 0 a 38,8 meses).

Em cada classe de sistemas de órgãos, as reações adversas são classificadas por frequência, começando com as reações mais frequentes. A categoria de frequência correspondente para cada reação adversa medicamentosa baseia-se na seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000, < 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$), muito raros ($< 1/10\ 000$), desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Em cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 6: Reações adversas medicamentosas observadas em doentes tratados com Itovebi

Classe de sistemas de órgãos Reação adversa	Itovebi + palbociclib + fulvestrant N = 162				
	Categoria de frequência (todos os graus)	Todos os graus (%)	Grau 3-4 (%)		
Infeções e infestações					
Infeção do trato urinário	Muito frequentes	13	1,2*		
Doenças do sangue e do sistema linfático					
Trombocitopenia	Muito frequentes	48,1	14,2		
Anemia	Muito frequentes	37	6,2*		
Doenças do metabolismo e da nutrição					
Hiperglicemia ^a	Muito frequentes	59,9	5,6*		
Apetite diminuído	Muito frequentes	23,5	0		
Hipocaliemia	Muito frequentes	16	2,5		
Hipocalcemia	Frequentes	8,6	1,2*		
Cetoacidose	Pouco frequentes ^b	–	–		
Afeções do sistema nervoso					
Cefaleia	Muito frequentes	21	0		
Afeções oculares					
Olho seco	Frequentes	8,6	0		
Afeções gastrointestinais					
Estomatite ^c	Muito frequentes	51,2	5,6*		
Diarreia	Muito frequentes	48,1	3,7*		
Náuseas	Muito frequentes	27,8	0,6*		

Classe de sistemas de órgãos Reação adversa	Itovebi + palbociclib + fulvestrant N = 162				
	Categoria de frequência (todos os graus)	Todos os graus (%)	Grau 3-4 (%)		
Dor abdominal	Muito frequentes	15,4	0,6*		
Vômitos	Muito frequentes	14,8	0,6*		
Disgeusia	Frequentes	8,6	0		
Dispepsia	Frequentes	8	0		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos					
Exantema ^d	Muito frequentes	22,8	0		
Alopecia	Muito frequentes	18,5	0		
Xerose cutânea ^e	Muito frequentes	13	0		
Dermatite ^f	Frequentes	2,5	0		
Foliculite	Frequentes	1,2	0		
Perturbações gerais e alterações no local de administração					
Fadiga	Muito frequentes	37,7	1,9*		
Exames complementares de diagnóstico					
Alanina aminotransferase aumentada	Muito frequentes	17,3	3,7*		
Peso diminuído	Muito frequentes	17,3	3,7*		
Insulinemia aumentada	Frequentes	6,2	0		
Classificação de acordo com os CTCAE versão 5.0.					
* Não foram observados acontecimentos de Grau 4.					
^a Inclui hiperglicemia, glicemia aumentada, crise hiperglicêmica, proteína sérica glicada aumentada, tolerância à glicose alterada, diabetes <i>mellitus</i> , diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 e hemoglobina glicada aumentada.					
^b Reação adversa notificada durante a experiência pós-comercialização. A categoria de frequência foi estimada como o limite superior do intervalo de confiança de 95% calculado com base no número total de doentes expostos a Itovebi em ensaios clínicos.					
^c Inclui úlcera aftosa, glossite, glossodinia, ulceração labial, ulceração oral, inflamação da mucosa e estomatite.					
^d Inclui exantema, erupção eritematosa, erupção maculopapular, erupção papulosa, erupção pruriginosa e erupção pustulosa.					
^e Inclui xerose cutânea, fissuras cutâneas, xerose e xerodermia.					
^f Inclui dermatite, dermatite acneiforme e dermatite bolhosa.					

Descrição de reações adversas medicamentosas selecionadas

Hiperglicemia

No estudo INAVO120, foi notificada hiperglicemia de qualquer grau em 59,9% dos doentes tratados com Itovebi em combinação com palbociclib e fulvestrant; foram notificados acontecimentos de Grau 2 e Grau 3 em 38,3% e 5,6% dos doentes, respetivamente (com base nos CTCAE versão 5.0). Entre os doentes que apresentaram hiperglicemia, a taxa de novos acontecimentos de hiperglicemia foi mais elevada durante os primeiros dois meses de tratamento, com um tempo mediano até ao primeiro acontecimento de 7 dias (intervalo: 2 a 955 dias).

Nos 97 doentes que receberam Itovebi em combinação com palbociclib e fulvestrant e que tiveram hiperglicemia, 74,2% (72/97) receberam medicamentos anti-hiperglicemiantes incluindo inibidores do SGLT2, tiazolidinedionas e inibidores da DPP-4 para profilaxia ou tratamento de hiperglicemia. Todos os doentes que receberam medicamentos anti-hiperglicemiantes receberam metformina como agente único ou em combinação com outros medicamentos anti-hiperglicemiantes (nomeadamente insulina, inibidores da DPP-4, e sulfonilureias); e 11,3% (11/97) receberam insulina (ver secção 4.4).

Em doentes com níveis de glicose em jejum > 160 mg/dl (> 8,9 mmol/l) com pelo menos um nível (ver Tabela 2) de melhoria nos níveis de glicemia em jejum (n = 52), o tempo mediano até à melhoria foi de 8 dias (intervalo: 2 a 43 dias).

A hiperglicemia levou à interrupção do tratamento com Itovebi em 27,8%, à diminuição da dose de Itovebi em 2,5% e à descontinuação do tratamento com Itovebi em 1,2% dos doentes.

Estomatite

Foi notificada estomatite em 51,2% dos doentes tratados com Itovebi em combinação com palbociclib e fulvestrant; foram notificados acontecimentos de Grau 1 em 32,1% dos doentes, acontecimentos de Grau 2 em 13,6% dos doentes e acontecimentos de Grau 3 em 5,6% dos doentes. Entre os doentes que apresentaram estomatite, o tempo mediano até ao primeiro acontecimento foi de 13 dias (intervalo: 1 a 610 dias).

A estomatite levou à interrupção do tratamento com Itovebi em 9,9%, à diminuição da dose de Itovebi em 3,7% e à descontinuação do tratamento com Itovebi em 0,6% dos doentes.

Em doentes que receberam Itovebi em combinação com palbociclib e fulvestrant, 24,1% utilizaram um colutório contendo dexametasona para o tratamento da estomatite (ver secção 4.4).

Diarreia

Foi notificada diarreia em 48,1% dos doentes tratados com Itovebi em combinação com palbociclib e fulvestrant; foram notificados acontecimentos de Grau 1 em 27,8% dos doentes, acontecimentos de Grau 2 em 16,7% dos doentes e acontecimentos de Grau 3 em 3,7% dos doentes. Entre os doentes que apresentaram diarreia, o tempo mediano até ao primeiro acontecimento foi de 15 dias (intervalo: 2 a 602 dias).

A diarreia levou à interrupção do tratamento com Itovebi em 6,8%, à diminuição da dose de Itovebi em 1,2% e não levou à descontinuação do tratamento com Itovebi em nenhum dos doentes.

Foram utilizados medicamentos antidiarreicos (p. ex. loperamida) em 28,4% dos doentes que receberam Itovebi em combinação com palbociclib e fulvestrant para controlar os sintomas.

Idosos

A análise da segurança de Itovebi comparando doentes com idade ≥ 65 anos (14,8%) com doentes mais jovens (85,2%) sugere uma maior incidência de alterações/interrupções da dose de Itovebi (79,2% versus 68,1%).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**.

4.9 Sobredosagem

A dose mais elevada de Itovebi administrada no estudo INAVO120 foi de 18 mg num doente. Este caso de sobredosagem acidental foi resolvido num dia e não exigiu tratamento nem levou à modificação da dose de nenhum dos fármacos do estudo.

Os doentes que sofram sobredosagem devem ser vigiados atentamente e devem ser instituídos cuidados de apoio. Não existem antídotos conhecidos para Itovebi.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos, inibidores da PI3K, código ATC: **ainda não atribuído**

Mecanismo de ação

O inavolisib é um inibidor da proteína da isoforma alfa da subunidade catalítica (p110 α ; codificada pelo gene *PIK3CA*) da fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato-3-quinase (PI3K). Adicionalmente, o inavolisib promove a degradação da p110 α mutada (degradador de mutantes). A via de sinalização da PI3K está frequentemente desregulada no cancro da mama HR-positivo, muitas vezes devido à presença de mutações *PIK3CA* ativadoras. Com o seu mecanismo de ação duplo, o inavolisib inibe a atividade de alvos a jusante da via PI3K, incluindo a AKT, resultando na redução da proliferação celular e na indução da apoptose em linhas celulares de cancro da mama com mutação *PIK3CA*.

Eficácia e segurança clínicas

Cancro da mama localmente avançado ou metastático

Os doentes nesta situação, com base nos dados do estudo INAVO120, são definidos como doentes resistentes à terapêutica endócrina (recorrência da doença durante ou no período de 12 meses após a conclusão do tratamento endócrino adjuvante) que não receberam tratamento prévio para a sua doença localmente avançada ou metastática.

INAVO120

A eficácia de Itovebi em combinação com palbociclib e fulvestrant foi avaliada num estudo de fase 3 aleatorizado, em dupla ocultação e controlado com placebo, em doentes adultos com cancro da mama localmente avançado ou metastático com mutação *PIK3CA*, HR-positivo, HER2-negativo, cuja doença progrediu durante ou no período de 12 meses após a conclusão da terapêutica endócrina adjuvante (com resistência endócrina) e que não receberam terapêutica sistémica prévia para a doença localmente avançada ou metastática. O estudo incluiu doentes que receberam terapêutica endócrina

(neo)adjuvante prévia, incluindo um inibidor da CDK4/6 caso a progressão tivesse ocorrido num período > 12 meses após a conclusão da porção do tratamento (neo)adjuvante relativa ao inibidor da CDK4/6 e que tinham HbA_{1c} < 6% e glicemia em jejum < 126 mg/dl. O estudo excluiu doentes com diabetes *mellitus* tipo 1 ou diabetes *mellitus* tipo 2 com necessidade de terapêutica anti-hiperglicemiante contínua no início do tratamento do estudo, doentes que receberam tratamento prévio com fulvestrant (exceto como parte da terapêutica neoadjuvante com uma duração de tratamento ≤ 6 meses) e doentes com metástases no SNC conhecidas e não tratadas, ou ativas (em progressão ou que necessitem de anticonvulsivantes ou corticosteroides para controlo sintomático).

A presença da mutação *PIK3CA* foi determinada prospetivamente através de testes de ADN tumoral circulante (ADNtc) obtido em plasma usando um teste de sequenciação de nova geração (NGS) (teste FoundationOne® Liquid CDx ou PredicineCARE™) realizado num laboratório central (87,4%) ou em laboratórios locais (12,6%) usando vários testes validados de reação em cadeia da polimerase (PCR) ou de NGS em tecido tumoral ou plasma. As seguintes mutações *PIK3CA* nas posições de aminoácidos indicadas foram elegíveis para inclusão: 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. Foi identificada, pelo menos, uma mutação *PIK3CA* elegível em, pelo menos, uma destas posições de aminoácidos em cada uma das amostras dos doentes incluídos.

Com base nos resultados do teste central FoundationOne® Liquid CDx, as alterações *PIK3CA* mais frequentes foram variantes curtas nos aminoácidos H1047 (n=115, 42,6%), E545 (n=58, 21,5%) e E542 (n=39, 14,4%). Houve 25 doentes cujas amostras apresentavam mais do que uma alteração *PIK3CA* (i.e., mutações *PIK3CA* múltiplas) e 33 com alterações *PIK3CA* menos frequentes.

Um total de 325 doentes foram aleatorizados numa proporção 1:1 para receber Itovebi 9 mg (n = 161) ou placebo (n = 164) por via oral, uma vez por dia, em combinação com palbociclib e fulvestrant, até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Adicionalmente, mulheres pré/perimenopáusicas e homens receberam um agonista da LHRH durante o tratamento. A aleatorização foi estratificada de acordo com a presença de doença visceral (sim ou não), a resistência endócrina (primária ou secundária) e a região geográfica (América do Norte/Europa Ocidental, Ásia, outra).

As características demográficas e da doença no início do estudo eram: idade mediana de 54 anos (intervalo: 27 a 79 anos, 18,2% tinham idade ≥ 65 anos); 98,2% eram mulheres; 38,2% eram pré/perimenopáusicas; 58,8% eram caucasianos, 38,2% eram asiáticos, 2,5% eram de etnia desconhecida, 0,6% eram negros ou afro-americanos; 6,2% eram hispânicos ou latino-americanos; e o nível de desempenho segundo o *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) era 0 (63,4%) ou 1 (36,3%). O tamoxifeno (56,9%) e os inibidores da aromatase (50,2%) foram as terapêuticas endócrinas adjuvantes usadas com mais frequência. Três doentes (0,9%) tinham recebido tratamento prévio com inibidores da CDK4/6. Os dados demográficos e as características da doença no início do estudo estavam bem equilibrados entre os braços do estudo.

O principal objetivo de eficácia foi a sobrevivência livre de progressão (PFS) avaliada pelo investigador (INV) em conformidade com os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST) versão 1.1. Os objetivos de eficácia secundários incluíram a sobrevivência global (OS), a taxa de resposta objetiva (ORR), a melhor resposta global (BOR), a taxa de benefício clínico (CBR), a duração de resposta (DOR) e o tempo até à deterioração confirmada (TTCD) ao nível da dor, capacidade física, capacidade funcional e estado de saúde global/qualidade de vida relacionada com a saúde (HRQoL).

Os resultados de eficácia estão resumidos na Tabela 7, Figura 1 e Figura 2. Os resultados da PFS avaliada pelo investigador foram confirmados por resultados consistentes provenientes da avaliação da revisão central independente com ocultação (BICR).

Tabela 7: Resultados de eficácia em doentes com cancro da mama localmente avançado ou metastático no estudo INAVO120

Objetivo de eficácia	Itovebi + palbociclib + fulvestrant N = 161	Placebo + palbociclib + fulvestrant N = 164
Sobrevivência livre de progressão avaliada pelo investigador^a		
Doentes com acontecimento, n (%)	82 (50,9)	113 (68,9)
Mediana, meses (IC de 95%)	15 (11,3; 20,5)	7,3 (5,6; 9,3)
Razão de risco (IC de 95%)	0,43 (0,32; 0,59)	
Valor de p	< 0,0001	
Sobrevivência global^{b,c}		
Doentes com acontecimento, n (%)	72 (44,7)	82 (50)
Mediana, meses (IC de 95%)	34 (28,4; 44,8)	27 (22,8; 38,7)
Razão de risco (IC de 95%)	0,67 (0,48; 0,94)	
Valor de p	0,0190	
Taxa de resposta objetiva^{b,d}		
Doentes com RC ou RP, n (%)	101 (62,7)	46 (28)
IC de 95%	(54,8; 70,2)	(21,3; 35,6)
Valor de p	< 0,0001	
Duração da resposta^b		
DOR mediana, meses (IC de 95%)	19,2 (14,7; 28,3)	11,1 (8,5; 20,2)
IC = intervalo de confiança; RP = resposta parcial; RC = resposta completa		
^a Segundo os RECIST versão 1.1. Com base na análise primária (data de corte clínica: 29 de setembro de 2023).		
^b Com base numa análise de sobrevivência global final (data de corte clínica: 15 de novembro de 2024).		
^c O limite pré-especificado para significância estatística foi de < 0,0469.		
^d Segundo os RECIST versão 1.1. A ORR é definida como a proporção de doentes com uma RC ou RP em duas ocasiões consecutivas com intervalo ≥ 4 semanas, conforme determinado pelo investigador.		

Figura 1: Sobrevivência livre de progressão avaliada pelo investigador em doentes com cancro da mama localmente avançado ou metastático no estudo INAVO120

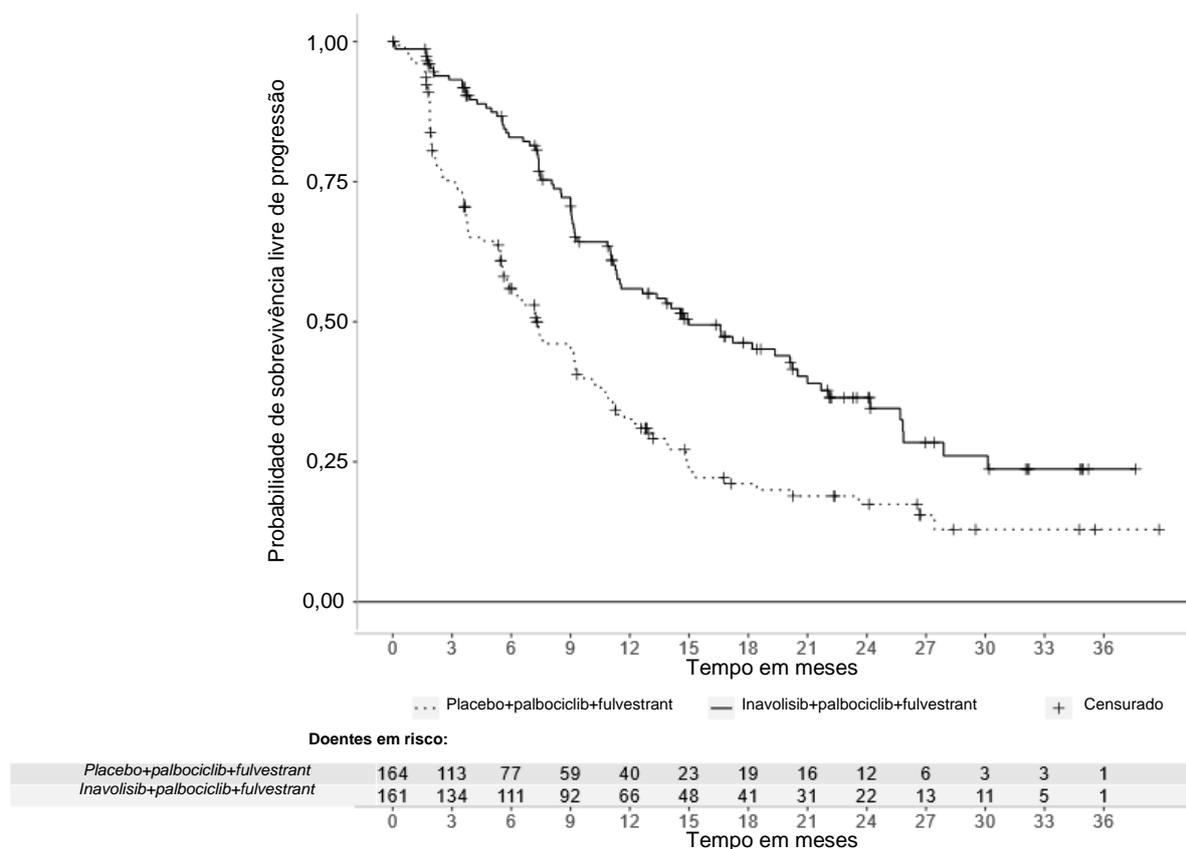
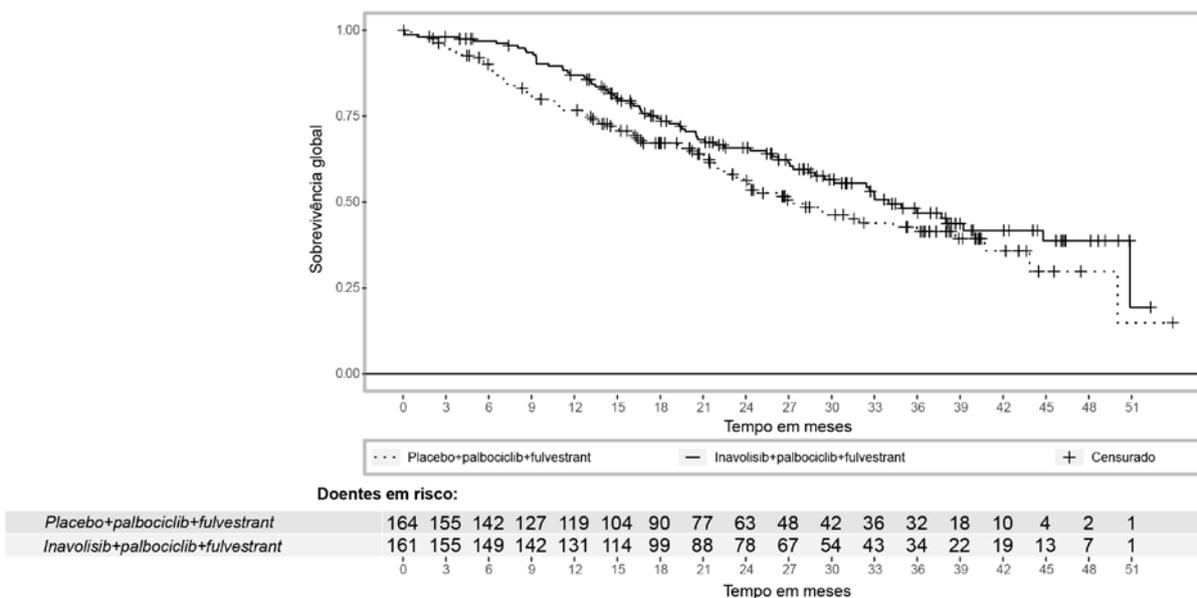


Figura 1 Sobrevivência global em doentes com cancro da mama localmente avançado ou metastático no estudo INAVO120



População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Itovebi em todos os subgrupos da população pediátrica no cancro da mama (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do inavolisib foi caracterizada em indivíduos saudáveis e em doentes com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos com mutação *PIK3CA* incluindo cancro da mama, sob um regime posológico oral que variou entre 6 mg e 12 mg por dia e em indivíduos saudáveis com uma dose única de 9 mg.

A farmacocinética do inavolisib é apresentada como média geométrica (coeficiente de variação geométrico [CV geo.]%) após a administração da dose recomendada aprovada, salvo indicação em contrário. Com base na análise farmacocinética populacional, a AUC no estado estacionário do inavolisib foi de 1019 h*ng/ml (29%) e a $C_{máx.}$ foi de 67 ng/ml (28%). As concentrações no estado estacionário foram previstas para serem alcançadas ao dia 5.

Com a posologia de 9 mg uma vez por dia, a taxa de acumulação média geométrica foi de cerca de 2 vezes.

Absorção

O tempo até à concentração plasmática máxima ($T_{máx.}$) foi atingido após um período mediano de 3 horas (intervalo: 0,5 a 4 horas) no estado estacionário após a administração diária de 9 mg de inavolisib, em jejum.

A biodisponibilidade oral absoluta do inavolisib foi de 76%.

Efeito dos alimentos

Não foi observado qualquer efeito clinicamente significativo dos alimentos na exposição ao inavolisib. A razão das médias geométricas (RMG) (IC de 90%) para a AUC_{0-24} comparando o estado pós-prandial com o estado em jejum foi de 0,895 (0,737–1,09) após uma dose única e de 0,876 (0,701–1,09) no estado estacionário. A RMG (IC de 90%) para a $C_{máx.}$ comparando o estado pós-prandial com o estado em jejum foi de 0,925 (0,748–1,14) após uma dose única e de 0,910 (0,712–1,16) no estado estacionário.

Distribuição

A ligação do inavolisib às proteínas plasmáticas em seres humanos é de 37% e não pareceu ser dependente da concentração no intervalo de concentrações testado (0,1–10 μ M). Em seres humanos, o volume de distribuição oral estimado no estado estacionário é de 155 L (26%), com base na análise farmacocinética populacional.

Biotransformação

Após a administração oral de uma dose única de 9 mg de inavolisib marcada radioativamente em indivíduos saudáveis, o fármaco original foi o composto relacionado com o fármaco mais predominante no plasma e na urina. A hidrólise foi a principal via metabólica. Não foram identificadas enzimas de hidrólise específicas envolvidas no metabolismo do inavolisib.

Eliminação

Após a administração oral de uma dose única de 9 mg de inavolisib marcada radioativamente em indivíduos saudáveis, 48,5% da dose administrada foi recuperada na urina (40,4% na forma inalterada) e 48% nas fezes (10,8% na forma inalterada).

Em estudos clínicos, com base na análise farmacocinética populacional, a média geométrica da semivida de eliminação individual estimada para o inavolisib foi de 15 horas (24%) após uma dose única de 9 mg. A depuração total estimada do inavolisib é de 8,8 L/h (29%).

Linearidade/não linearidade

Dados limitados sugerem proporcionalidade da dose dentro do intervalo de doses testado (6 a 12 mg) para a $C_{\text{máx}}$ e a AUC_{0-24} após dose única e para a AUC_{0-24} no estado estacionário; no entanto, para a $C_{\text{máx}}$ no estado estacionário, os dados sugerem não proporcionalidade.

Interações medicamentosas

Os resultados dos estudos clínicos indicaram que os metabolitos predominantes do inavolisib não são mediados pelas enzimas do CYP, sugerindo uma baixa probabilidade de interações clinicamente relevantes entre o inavolisib e os inibidores ou indutores do CYP. Além disso, os resultados *in vitro* indicaram que o inavolisib não inibe as enzimas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ou CYP2D6.

Estudos *in vitro* demonstraram que o inavolisib não parece ter o potencial de inibir nenhum dos transportadores de fármacos relevantes testados. Além disso, o inavolisib é um substrato da glicoproteína-P (gp-P) e da proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP) *in vitro*. No entanto, com base nas características farmacocinéticas gerais do inavolisib, não se espera que os inibidores ou indutores da gp-P e/ou da BCRP causem uma interação medicamentosa clinicamente relevante com o inavolisib.

Populações especiais

Idosos

Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética do inavolisib entre doentes com idade igual ou superior a 65 anos e doentes com idade inferior a 65 anos, com base na análise farmacocinética populacional. Dos 162 doentes que receberam Itovebi no estudo INAVO120, 24 doentes tinham idade ≥ 65 anos.

Compromisso renal

As análises da farmacocinética populacional indicaram que o compromisso renal ligeiro não é uma covariável clinicamente relevante na exposição ao inavolisib. A farmacocinética do inavolisib em doentes com compromisso renal ligeiro (TFGe entre 60 e < 90 ml/min) foi semelhante à dos doentes com função renal normal. A AUC e a C_{max} do inavolisib foram 73% e 11% superiores em doentes com compromisso renal moderado em comparação com doentes com função renal normal (TFGe ≥ 90 ml/min), respetivamente. O efeito do compromisso renal grave na farmacocinética do inavolisib não foi estabelecido.

Compromisso hepático

As análises da farmacocinética populacional indicaram que o compromisso hepático ligeiro não é uma covariável clinicamente relevante na exposição ao inavolisib. A farmacocinética do inavolisib em doentes com compromisso hepático ligeiro (bilirrubina total $> \text{LSN}$ até $\leq 1,5 \times \text{LSN}$ ou AST $> \text{LSN}$ e bilirrubina total $\leq \text{LSN}$) foi semelhante à dos doentes com função hepática normal. O efeito do compromisso hepático moderado a grave na farmacocinética do inavolisib não foi estudado.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Genotoxicidade

O inavolisib não foi mutagénico no teste de mutagénese bacteriana.

O inavolisib demonstrou clastogenicidade *in vitro*; no entanto, não houve evidência de genotoxicidade *in vivo* induzida pelo inavolisib (clastogenicidade, aneugenicidade ou danos no ADN) no estudo de

micronúcleo e cometa em ratos com doses até à dose máxima tolerada (DMT) de 16 vezes a exposição com uma dose clínica de 9 mg.

Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com inavolisib.

Toxicidade do desenvolvimento

Um estudo de desenvolvimento embriofetal em ratos Sprague-Dawley identificou efeitos dependentes da dose no desenvolvimento embriofetal relacionados com o inavolisib, que incluíram diminuições do peso corporal fetal e do peso placentário, perda pós-implantação, viabilidade fetal inferior e teratogenicidade (malformações fetais externas, viscerais e esqueléticas), sendo a exposição materna no NOAEL 0,2 vezes a exposição com uma dose clínica de 9 mg.

Fertilidade

Não foram realizados estudos de fertilidade específicos com inavolisib.

Em ratos machos, observou-se atrofia dependente da dose da próstata e da vesícula seminal e diminuição do peso dos órgãos sem correlação microscópica no epidídimo e nos testículos (a \geq NOAEL de 0,4 vezes a exposição com uma dose clínica de 9 mg). Estes resultados foram reversíveis. Em cães machos, observou-se espessamento focal do conteúdo dos túbulos seminíferos e espermatídios multinucleados nos testículos, bem como degeneração/necrose epitelial no epidídimo, após 4 semanas de administração (a \geq 2 vezes a exposição com uma dose clínica de 9 mg). Após 3 meses de administração com uma dose até 1,2 vezes a exposição com uma dose clínica de 9 mg, foi observada uma diminuição reversível na contagem total de espermatozoides com um nível de efeitos adversos não observados (NOAEL) de 0,4 vezes a exposição com uma dose clínica de 9 mg, mas não foram observados achados microscópicos relacionados com o inavolisib nos testículos ou nos epidídimos ou efeitos na concentração, motilidade ou morfologia dos espermatozoides.

Em ratos fêmea, observou-se atrofia mínima a ligeira no útero e na vagina, diminuição dos folículos ovários e achados sugestivos de uma interrupção/alteração do ciclo estrico (a \geq 1,2 vezes a exposição com uma dose clínica de 9 mg), com um NOAEL de 0,5 vezes a exposição com uma dose clínica de 9 mg. Estes achados não foram observados após o período de recuperação no estudo de toxicidade de 4 semanas. A recuperação não foi avaliada no estudo de 3 meses realizado em ratos.

Outros

As reações adversas não observadas durante os estudos clínicos, mas constatadas nos animais sujeitos a níveis de exposição análogos aos níveis de exposição clínica e com eventual relevância para a utilização clínica incluíram inflamação em cães e degeneração do cristalino em ratos. A inflamação é consistente com os efeitos farmacológicos antecipados da inibição da PI3K, tendo sido geralmente dependente da dose e reversível. A degeneração mínima das fibras do cristalino observada em alguns ratos (a \geq 3,6 vezes a exposição com uma dose clínica de 9 mg) foi considerada irreversível.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo dos comprimidos de Itovebi 3 mg e 9 mg

Lactose monoidratada
Estearato de magnésio (E 470b)
Celulose microcristalina (E 460)
Amidoglicolato de sódio

Película de revestimento de Itovebi 3 mg

Álcool polivinílico parcialmente hidrolisado
Dióxido de titânio (E 171)
Macrogol
Talco (E 553b)
Óxido de ferro vermelho (E 172)

Película de revestimento de Itovebi 9 mg

Álcool polivinílico parcialmente hidrolisado
Dióxido de titânio (E 171)
Macrogol
Talco (E 553b)
Óxido de ferro vermelho (E 172)
Óxido de ferro amarelo (E 172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não requer nenhuma condição especial de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de Alu/Alu (alumínio/alumínio) destacáveis para dose unitária em embalagens de 28 × 1 comprimidos revestidos por película.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Itovebi 3 mg comprimidos revestidos por película
inavolisib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 3 mg de inavolisib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém lactose. Consulte o folheto informativo para obter mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

28 × 1 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/1942/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

itovebi 3 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

EMBALAGEM BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Itovebi 3 mg comprimidos
inavolisib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Roche Registration GmbH

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Seg. Ter. Qua. Qui. Sex. Sáb. Dom.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Itovebi 9 mg comprimidos revestidos por película
inavolisib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 9 mg de inavolisib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém lactose. Consulte o folheto informativo para obter mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

28 × 1 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/1942/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

itovebi 9 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

EMBALAGEM BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Itovebi 9 mg comprimidos
inavolisib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Roche Registration GmbH

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Seg. Ter. Qua. Qui. Sex. Sáb. Dom.

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Itovebi 3 mg comprimidos revestidos por película

Itovebi 9 mg comprimidos revestidos por película

inavolisib

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Itovebi e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Itovebi
3. Como tomar Itovebi
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Itovebi
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Itovebi e para que é utilizado

O que é Itovebi

Itovebi contém a substância ativa inavolisib, que pertence a um grupo de medicamentos denominados inibidores da PI3K.

Para que é utilizado Itovebi

Itovebi é utilizado para tratar adultos com um tipo de cancro da mama chamado:

- ER-positivo (positivo para recetores de estrogénio)
- HER2-negativo (negativo para recetores do fator de crescimento epidérmico humano 2)

É utilizado em doentes cujo cancro regressou durante o tratamento com terapêutica hormonal contra o cancro ou nos 12 meses seguintes à conclusão da terapêutica hormonal contra o cancro. Itovebi é utilizado quando o cancro do doente:

- tem uma alteração (mutação) num gene chamado “*PIK3CA*”, e
- espalhou-se para tecidos ou gânglios linfáticos na proximidade ou para outras partes do corpo (“metastático”).

Nos doentes que tenham recebido, anteriormente, tratamento com um medicamento “inibidor da CDK4/6”, devem ter decorrido, pelo menos, 12 meses entre a conclusão do tratamento com o medicamento “inibidor da CDK4/6” e o momento em que o cancro da mama reapareceu.

Antes de iniciar o tratamento com Itovebi, o seu médico irá testar o seu cancro para detetar uma mutação *PIK3CA*.

Como funciona Itovebi

Itovebi funciona bloqueando os efeitos de uma proteína chamada “p110 alfa”. Esta proteína é produzida pelo gene *PIK3CA*. Uma mutação neste gene pode fazer com que as células tumorais cresçam e se multipliquem mais rapidamente. Ao bloquear a proteína, o Itovebi pode reduzir o crescimento e a disseminação do cancro e ajudar a destruir as células tumorais.

Com que outros medicamentos Itovebi é administrado

Itovebi é utilizado em combinação com o “palbociclib” e o “fulvestrant”, que são medicamentos utilizados no tratamento do cancro da mama.

Nas mulheres que não atingiram a menopausa e nos homens, o tratamento com Itovebi também será combinado com um medicamento chamado agonista da hormona libertadora da hormona luteinizante (LHRH).

Leia o Folheto Informativo destes medicamentos para mais informações.

2. O que precisa de saber antes de tomar Itovebi

Não tome Itovebi

- se tem alergia ao inavolisib ou a qualquer outro componente deste medicamento (listados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Itovebi se alguma vez teve:

- níveis elevados de açúcar no sangue, diabetes, ou sinais de elevação dos níveis de açúcar no sangue (hiperglicemia), tais como sentir muita sede e boca seca, necessidade de urinar mais frequentemente do que o habitual, urinar em maior quantidade do que o habitual, sensação de cansaço, sensação de enjoo (náuseas), apetite aumentado com perda de peso, visão turva e/ou sensação de atordoamento
- problemas nos rins

Informe imediatamente o seu médico se desenvolver sintomas de algum dos seguintes efeitos indesejáveis enquanto estiver a tomar Itovebi (ver “Efeitos indesejáveis graves” na secção 4 para obter mais informações):

- Níveis elevados de açúcar no sangue (hiperglicemia) – o seu médico poderá dizer-lhe para beber mais água durante o tratamento com Itovebi
- Inflamação do revestimento da boca (estomatite)

O seu médico poderá ter de tratar estes sintomas, interromper o seu tratamento, reduzir a sua dose ou parar permanentemente o seu tratamento com Itovebi.

Monitorização durante o tratamento com Itovebi

O seu médico irá realizar análises ao sangue antes e, regularmente, durante o tratamento com Itovebi. O objetivo é monitorizar os seus níveis de açúcar no sangue.

O seu médico também poderá pedir-lhe para monitorizar o seu açúcar no sangue em casa durante o tratamento com Itovebi.

- O seu médico irá dizer-lhe exatamente quando deve testar o seu açúcar no sangue.
- Isto será necessário mais frequentemente nas primeiras 4 semanas de tratamento. Se não tiver a certeza de como testar o seu açúcar no sangue, fale com um médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Com base nos resultados, o seu médico tomará todas as medidas necessárias, como receitar um medicamento para reduzir os níveis de açúcar no sangue. Se necessário, o seu médico poderá decidir interromper o tratamento com Itovebi ou reduzir a sua dose de Itovebi para diminuir os seus níveis de açúcar no sangue. O seu médico poderá também decidir parar o tratamento com Itovebi permanentemente.

Crianças e adolescentes

Este medicamento não deve ser administrado a crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade. Isto deve-se ao facto de Itovebi não ter sido estudado neste grupo etário.

Outros medicamentos e Itovebi

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto porque Itovebi pode aumentar ou reduzir a eficácia de alguns medicamentos. Isto inclui medicamentos obtidos sem receita médica e medicamentos à base de plantas.

Em particular, informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar:

- alfentanilo (medicamento utilizado para tratar a dor e para anestesia)
- astemizol (medicamento utilizado para tratar alergias)
- cisaprida (medicamento utilizado para tratar a azia e o refluxo)
- paclitaxel (medicamento utilizado no tratamento de vários tipos de cancro)
- quinidina (medicamento utilizado para tratar certos tipos de batimentos cardíacos irregulares)
- varfarina (medicamento utilizado para tratar ou prevenir coágulos sanguíneos)
- medicamentos para prevenir convulsões ou ataques epilépticos (como a fenitoína e a S-mefenitoína)
- medicamentos que afetam o sistema imunitário (ciclosporina, sirolímus e tacrolímus)

Os medicamentos mencionados acima podem não ser os únicos que interagem com Itovebi. Fale com o seu médico ou farmacêutico se não tiver a certeza se o medicamento que está a tomar se encontra na lista acima.

Gravidez

- Não deve tomar Itovebi se estiver grávida. Isto deve-se ao facto de ser possível que Itovebi possa prejudicar o seu bebé ainda não nascido.
- Se tiver capacidade de engravidar, o seu médico irá confirmar que não está grávida antes de iniciar o tratamento com Itovebi. Isto poderá incluir a realização de um teste de gravidez.
- Se engravidar enquanto estiver a tomar o medicamento, informe imediatamente o seu médico.
- Se você ou a sua companheira estiverem a planear ter um bebé, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Contraceção para homens e mulheres

- Se for uma mulher com potencial para engravidar, deve utilizar um método contraceptivo não hormonal durante o tratamento e durante 1 semana após parar o tratamento com Itovebi. Pergunte ao seu médico ou farmacêutico sobre os métodos adequados.
- Se é do sexo masculino e tem uma parceira que está ou pode ficar grávida, deve usar preservativo durante o tratamento e durante 1 semana após parar o tratamento com Itovebi.

Amamentação

- Não deve amamentar enquanto estiver a tomar Itovebi e durante 1 semana após parar o tratamento com Itovebi. Isto deve-se ao facto de não se saber se este medicamento pode passar para o leite materno e prejudicar o seu bebé.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Itovebi poderá afetar a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Caso sinta cansaço enquanto estiver a tomar Itovebi, tome especial cuidado ao conduzir ou utilizar ferramentas ou máquinas. Não deve conduzir ou utilizar máquinas até ter a certeza de que a sua capacidade para realizar essas atividades não está afetada.

Itovebi contém lactose e sódio

Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido revestido por película, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Itovebi

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Que quantidade de Itovebi tomar

A dose inicial habitual de Itovebi é de 9 mg tomada uma vez por dia.

O seu médico decidirá a dose certa para si. No entanto, é possível que lhe seja receitado:

- 6 mg uma vez por dia, ou
- 3 mg uma vez por dia

Dependendo da forma como responde ao tratamento com Itovebi, o seu médico poderá ajustar a sua dose de Itovebi. Se tiver certos efeitos indesejáveis, o seu médico poderá pedir-lhe para mudar para uma dose mais baixa, para interromper o tratamento durante um período de tempo ou para parar o tratamento.

Como tomar Itovebi

Tome Itovebi uma vez por dia com ou sem alimentos. Tomar Itovebi à mesma hora todos os dias ajudará a lembrar-se de quando deve tomar o seu medicamento.

Os comprimidos de Itovebi devem ser engolidos inteiros; não devem ser mastigados, esmagados ou partidos antes de engolir. Não deve engolir qualquer comprimido que esteja partido, rachado ou danificado porque pode não estar a tomar a dose completa.

Durante quanto tempo tomar Itovebi

Continue a tomar Itovebi todos os dias durante o tempo indicado pelo seu médico.

Este é um tratamento de longo prazo, que pode durar meses ou anos. O seu médico monitorizará regularmente a sua doença para verificar se o tratamento está a ter o efeito desejado.

Se tiver dúvidas sobre quanto tempo tomar Itovebi, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Se tomar mais Itovebi do que deveria

Se tomar mais Itovebi do que deveria, fale com o seu médico ou dirija-se imediatamente ao hospital. Leve a embalagem do medicamento e o Folheto Informativo consigo.

Caso se tenha esquecido de tomar Itovebi

Se falhar uma dose de Itovebi, poderá ainda tomá-la até 9 horas após a hora em que deveria tê-lo tomado.

- Se tiverem passado mais de 9 horas desde a hora em que deveria tê-lo tomado, não tome a dose nesse dia.
- No dia seguinte, tome a dose no seu horário habitual.

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se vomitar logo após tomar uma dose de Itovebi

Se vomitar após tomar uma dose de Itovebi, não tome uma dose extra nesse dia. Tome a sua dose regular de Itovebi à hora habitual no dia seguinte.

Se parar de tomar Itovebi

Não pare de tomar Itovebi a não ser que o seu médico lhe diga para parar ou que tenha efeitos indesejáveis graves (ver secção 4 “Efeitos indesejáveis possíveis”). Isto porque parar o tratamento poderá agravar a sua doença.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Fale com o seu médico se tiver os seguintes efeitos indesejáveis durante o tratamento com Itovebi. O seu médico poderá ter de tratar estes sintomas, interromper temporariamente o seu tratamento, reduzir a sua dose ou parar permanentemente o seu tratamento com Itovebi.

Efeitos indesejáveis graves

Se tiver algum destes efeitos indesejáveis, pare de tomar este medicamento e informe o seu médico imediatamente:

- Nível elevado de açúcar no sangue (hiperglicemia) (muito frequente; pode afetar mais de 1 em cada 10 pessoas), os sintomas incluem:
 - dificuldade em respirar
 - náuseas e vômitos (com duração superior a 2 horas)
 - dor de estômago, sensação de muita sede ou boca seca
 - urinar com maior frequência do que o habitual ou urinar em maior quantidade do que o habitual
 - visão turva
 - aumento involuntário do apetite
 - perda de peso, hálito com odor frutado
 - face ruborizada e pele seca e sensação involuntária de sonolência ou cansaço
- Inflamação do revestimento da boca (estomatite) (muito frequente; pode afetar mais de 1 em cada 10 pessoas), os sintomas incluem:
 - dor
 - rubor
 - tumefação
 - úlceras na boca
- Uma complicação grave da elevação do nível de açúcar no sangue, que envolve níveis elevados de cetonas no sangue, as quais podem tornar o sangue mais ácido (cetoacidose) (pouco frequentes; pode afetar até 1 em cada 100 pessoas). Os sintomas podem incluir:
 - dificuldade em respirar
 - dor de cabeça
 - náuseas
 - vômitos

Outros efeitos indesejáveis

Informe o seu médico ou farmacêutico se sentir algum dos seguintes efeitos indesejáveis ou se estes se agravarem:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- diarreia
- baixos níveis de plaquetas (ajudam o sangue a coagular), o que poderá causar nódoas negras ou hemorragias involuntárias (trombocitopenia)
- fadiga
- níveis baixos de glóbulos vermelhos (anemia), o que poderá causar fadiga, sensação de indisposição e pele pálida
- sensação de enjoo (náuseas)
- erupção na pele
- perda de apetite
- dor de cabeça
- queda ou rarefação do cabelo (alopecia)
- perda de peso
- aumento dos níveis de alanina aminotransferase (um tipo de enzima do fígado) observado em análises ao sangue
- baixos níveis de potássio observados em análises ao sangue
- dor abdominal
- vômitos
- pele seca

- infecção do trato urinário

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- níveis baixos de cálcio observados em análises ao sangue
- olho seco
- indigestão (dispepsia)
- níveis elevados de insulina (uma hormona que ajuda o organismo a utilizar o açúcar como fonte de energia) observados em análises ao sangue
- alteração do paladar (disgeusia)
- inflamação da pele com erupção (dermatite)
- infecção ou inflamação dos folículos pilosos (foliculite)

Informe o seu médico ou farmacêutico se sentir algum destes efeitos indesejáveis ou se estes se agravarem.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Itovebi

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não utilize este medicamento se verificar eventuais danos na embalagem, se houver sinais de adulteração ou se o comprimido estiver partido, rachado ou não intacto.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Itovebi

- A substância ativa é o inavolisib.
- Cada comprimido revestido por película de 3 mg contém 3 mg de inavolisib.
- Cada comprimido revestido por película de 9 mg contém 9 mg de inavolisib.

Os outros componentes são:

- Núcleo do comprimido (comprimidos revestidos por película de 3 mg e 9 mg): lactose monoidratada, estearato de magnésio (E 470b), celulose microcristalina (E 460), amidoglicolato de sódio (ver secção 2 “Itovebi contém lactose e sódio”).

- Película de revestimento (comprimidos revestidos por película de 3 mg): álcool polivinílico parcialmente hidrolisado; dióxido de titânio (E 171); macrogol; talco (E 553b) e óxido de ferro vermelho (E 172).
- Película de revestimento (comprimidos revestidos por película de 9 mg): álcool polivinílico parcialmente hidrolisado; dióxido de titânio (E 171); macrogol; talco (E 553b); óxido de ferro vermelho (E 172) e óxido de ferro amarelo (E 172).

Qual o aspeto de Itovebi e conteúdo da embalagem

Itovebi 3 mg comprimidos revestidos por película (comprimidos) são vermelhos, redondos e convexos, com uma gravação “INA 3” num dos lados. Diâmetro aproximado: 6 mm.

Itovebi 9 mg comprimidos revestidos por película (comprimidos) são cor-de-rosa e ovais, com uma gravação “INA 9” num dos lados. Tamanho aproximado: 13 mm (comprimento), 6 mm (largura).

Os comprimidos revestidos por película de Itovebi são fornecidos em embalagens contendo 28 × 1 comprimidos revestidos por película em blisters destacáveis para dose unitária.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα, Κύπρος

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland, Malta

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

Ísland

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

Italia

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.