Itovebi

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Itovebi 3 mg comprimés pelliculés
Itovebi 9 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Itovebi 3 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 3 mg d'inavolisib.

Excipient(s) à effet notoire :
Chaque comprimé pelliculé contient 22 mg de lactose.

Itovebi 9 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 9 mg d'inavolisib.

Excipient(s) à effet notoire :
Chaque comprimé pelliculé contient 66 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Itovebi 3 mg comprimés pelliculés

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

Itovebi 9 mg comprimés pelliculés

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

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

Les patients précédemment traités par un inhibiteur de CDK 4/6 en situation (néo)adjuvante doivent respecter un intervalle de temps d'au moins 12 mois entre l'arrêt du traitement par l'inhibiteur de CDK 4/6 et la survenue d'une récidive.
Chez les femmes en pré/périménopause et chez les hommes, l'hormonothérapie doit être associée à un agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LHRH).

4.2 Posologie et mode d'administration

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

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

Posologie

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

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

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

Durée du traitement

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

Retard ou omission de prise

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

Modifications de la posologie

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

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

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

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

Hyperglycémie

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

Valeurs de la glycémie à jeun[a]	Recommandation
> LSN jusqu'à 160 mg/dL (> LSN jusqu'à 8,9 mmol/L)	• Aucun ajustement posologique d'Itovebi n'est nécessaire. • Envisager des modifications du régime alimentaire (par exemple : régime à faible teneur en glucides) et assurer une hydratation adéquate. • Envisager d'instaurer ou d'intensifier un traitement antihyperglycémiant par voie orale[b] chez les patients présentant des facteurs de risque d'hyperglycémie[c].
> 160 jusqu'à 250 mg/dL (> 8,9 jusqu'à 13,9 mmol/L)	• Interrompre le traitement par Itovebi jusqu'à ce que la glycémie à jeun diminue à ≤ 160 mg/dL (≤ 8,9 mmol/L). • Instaurer ou intensifier un traitement antihyperglycémiant[b]. • Reprendre le traitement par Itovebi au même palier de dose. • Si la glycémie à jeun persiste entre > 200 et 250 mg/dL (entre > 11,1 et 13,9 mmol/L) pendant 7 jours sous traitement antihyperglycémiant approprié, il est recommandé de consulter un professionnel de santé expérimenté dans le traitement de l'hyperglycémie.
> 250 jusqu'à 500 mg/dL (> 13,9 jusqu'à 27,8 mmol/L)	• Interrompre le traitement par Itovebi. • Instaurer ou intensifier un traitement antihyperglycémiant[b]. • Administrer une hydratation appropriée si nécessaire. • Si la glycémie à jeun diminue à ≤ 160 mg/dL (≤ 8,9 mmol/L) dans les 7 jours, reprendre le traitement par Itovebi au même palier de dose. • Si la glycémie à jeun diminue à ≤ 160 mg/dL (≤ 8,9 mmol/L) en ≥ 8 jours, reprendre le traitement par Itovebi en réduisant d'un palier la dose administrée (voir tableau 1). • Si la glycémie à jeun entre > 250 et 500 mg/dL (entre > 13,9 et 27,8 mmol/L) est de nouveau observée dans les 30 jours, interrompre le traitement par Itovebi jusqu'à ce que la glycémie à jeun diminue à ≤ 160 mg/dL (≤ 8,9 mmol/L). Reprendre le traitement par Itovebi en réduisant d'un palier la dose administrée (voir tableau 1).
> 500 mg/dL (> 27,8 mmol/L)	• Interrompre le traitement par Itovebi. • Instaurer ou intensifier un traitement antihyperglycémiant[b]. • Évaluer la déplétion volémique et la cétose, et administrer une hydratation appropriée. • Si la glycémie à jeun diminue à ≤ 160 mg/dL (≤ 8,9 mmol/L), reprendre le traitement par Itovebi en réduisant d'un palier la dose administrée (voir tableau 1). • Si la glycémie à jeun > 500 mg/dL (> 27,8 mmol/L) est de nouveau observée dans les 30 jours, arrêter définitivement le traitement par Itovebi.
LSN = limite supérieure de la normale [a] Les valeurs de la glycémie à jeun (glycémie plasmatique à jeun ou glycémie à jeun [GAJ]) doivent être vérifiées avant l'initiation du traitement. Les valeurs de glycémie à jeun mentionnées dans ce tableau reflètent le grade de l'hyperglycémie selon les critères CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 4.03. [b] Instaurer les traitements antihyperglycémiants appropriés, tels que la metformine, les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2), les insulino-sensibilisants (tels que les thiazolidinediones), les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), ou l'insuline, et examiner les résumés des caractéristiques du produit (RCP) respectifs pour les recommandations posologiques et d'adaptation de dose, y compris les recommandations locales sur le traitement de l'hyperglycémie. Dans l'étude INAVO120, la metformine était recommandée comme le traitement initial à privilégier. Voir rubriques 4.4 et 4.8. [c] Voir rubrique 4.4 pour les facteurs de risque d'hyperglycémie.	

Stomatite

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

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

Autres effets indésirables

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

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

Populations particulières

Population pédiatrique

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

Personnes âgées

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

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

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

Mode d'administration

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

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hyperglycémie

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

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

Dans l'étude INAVO120, l'hyperglycémie a été prise en charge par un traitement antihyperglycémiant et des ajustements de la posologie d'Itovebi selon les indications cliniques (voir rubrique 4.8). L'insuline à action rapide peut être utilisée comme traitement de secours de l'hyperglycémie. L'expérience est limitée chez les patients recevant de l'insuline quand ils sont traités par Itovebi. Le risque potentiel d'hypoglycémie avec les médicaments antihyperglycémiants (par exemple, insuline, sulfonylurées) doit être pris en considération lorsqu'ils sont utilisés pour prendre en charge l'hyperglycémie avant l'interruption temporaire ou l'arrêt d'Itovebi.

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

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

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

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

Stomatite

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

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

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

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

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

Lactose

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

Sodium

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

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Inhibiteurs et inducteurs du CYP

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

Substrats du CYP

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

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

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

Femmes

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

Hommes

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

Grossesse

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

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

Allaitement

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

Fertilité

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

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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

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

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

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes MedDRA dans le tableau 6, sur la base des données de 162 patients atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique ayant reçu Itovebi en association avec le palbociclib et le fulvestrant dans l'étude randomisée de phase 3 INAVO120 et de données post-commercialisation. La durée médiane du traitement par Itovebi au moment de l'analyse était de 9,2 mois (intervalle : 0 à 38,8 mois).

Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont classés par ordre de fréquence, les plus fréquents en premier. La catégorie de fréquence correspondant à chaque effet indésirable repose sur la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, <1/100), rare (≥ 1/10 000, <1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

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

Classe de systèmes d'organes Effet indésirable	**Itovebi + palbociclib + fulvestrant N = 162**		
	Catégorie de fréquence (tous les grades)	**Tous les grades (%)**	**Grades 3-4 (%)**
Infections et infestations			
Infection des voies urinaires	Très fréquent	13	1,2*
Affections hématologiques et du système lymphatique			
Thrombopénie	Très fréquent	48,1	14,2
Anémie	Très fréquent	37	6,2*
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Hyperglycémie[a]	Très fréquent	59,9	5,6*
Diminution de l'appétit	Très fréquent	23,5	0
Hypokaliémie	Très fréquent	16	2,5
Hypocalcémie	Fréquent	8,6	1,2*
Acidocétose	Peu fréquent[b]	–	–
Affections du système nerveux			
Céphalées	Très fréquent	21	0
Affections oculaires			
Sécheresse oculaire	Fréquent	8,6	0
Affections gastro-intestinales			
Stomatite[c]	Très fréquent	51,2	5,6*

Diarrhées	Très fréquent	48,1	3,7*
Nausées	Très fréquent	27,8	0,6*
Douleur abdominale	Très fréquent	15,4	0,6*
Vomissements	Très fréquent	14,8	0,6*
Dysgueusie	Fréquent	8,6	0
Dyspepsie	Fréquent	8	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Eruption cutanée[d]	Très fréquent	22,8	0
Alopécie	Très fréquent	18,5	0
Sécheresse cutanée[e]	Très fréquent	13	0
Dermatite[f]	Fréquent	2,5	0
Folliculite	Fréquent	1,2	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Fatigue	Très fréquent	37,7	1,9*
Investigations			
Augmentation de l'alanine aminotransférase	Très fréquent	17,3	3,7*
Diminution du poids	Très fréquent	17,3	3,7*
Augmentation de l'insuline sanguine	Fréquent	6,2	0

Classification selon les critères CTCAE version 5.0.
* Aucun événement de grade 4 n'a été observé.
[a] Inclut hyperglycémie, augmentation de la glycémie, crise hyperglycémique, augmentation des protéines glyquées sériques, intolérance au glucose, diabète, diabète de type 2 et augmentation de l'hémoglobine glycosylée.
[b] Effet indésirable rapporté depuis la commercialisation. La catégorie de fréquence a été estimée comme la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % calculé sur la base du nombre total de patients exposés à Itovebi dans les essais cliniques.
[c] Inclut ulcère aphteux, glossite, glossodynie, ulcération labiale, ulcération buccale, inflammation de la muqueuse et stomatite.
[d] Inclut éruption cutanée, éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée maculopapuleuse, éruption cutanée papuleuse, éruption cutanée prurigineuse et éruption cutanée pustuleuse.
[e] Inclut sécheresse cutanée, fissures cutanées, xérose et xérodermie.
[f] Inclut dermatite, dermatite acnéiforme et dermatite bulleuse.

Description d'effets indésirables d'intérêt particulier

Hyperglycémie

Dans l'étude INAVO120, une hyperglycémie de tout grade a été rapportée chez 59,9 % des patients traités par Itovebi en association avec le palbociclib et le fulvestrant ; des événements de grade 2 et de grade 3 ont été rapportés, respectivement, chez 38,3 % et 5,6 % des patients (sur la base de la version 5.0 des critères CTCAE). Parmi les patients ayant présenté une hyperglycémie, le taux de nouveaux événement d'hyperglycémie a été plus élevé au cours des deux premiers mois de traitement, avec un délai médian jusqu'à la première apparition de 7 jours (intervalle : 2 à 955 jours).
Parmi les 97 patients ayant reçu Itovebi en association avec le palbociclib et le fulvestrant et ayant présenté une hyperglycémie, 74,2 % (72/97) ont reçu des médicaments antihyperglycémiants, dont des inhibiteurs de SGLT2, des thiazolidinediones et des inhibiteurs de la DPP-4 pour la prophylaxie ou le traitement de l'hyperglycémie. Tous les patients ayant reçu des médicaments antihyperglycémiants ont reçu de la metformine, soit en monothérapie soit en association avec d'autres médicaments antihyperglycémiants (c'est-à-dire insuline, inhibiteurs de la DPP-4 et sulfonylurées) ; et 11,3 % (11/97) ont reçu de l'insuline (voir rubrique 4.4).

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

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

Stomatite

Une stomatite a été rapportée chez 51,2 % des patients traités par Itovebi en association avec le palbociclib et le fulvestrant. Des événements de grade 1 ont été rapportés chez 32,1 % des patients, des événements de grade 2 chez 13,6 % des patients et des événements de grade 3 chez 5,6 %

des patients. Parmi les patients ayant présenté une stomatite, le délai médian de survenue du premier événement a été de 13 jours (intervalle : 1 à 610 jours).

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

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

Diarrhées

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

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

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

Personnes âgées

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

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration (voir ci-dessous).

Pour la Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance:
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Pour le Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou Division de la pharmacie et des médicaments
de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

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

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

L'inavolisib est un inhibiteur de l'isoforme alpha de la sous-unité catalytique (protéine p110α ; codée par le gène *PIK3CA*) de la phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase (PI3K). De plus, l'inavolisib favorise la dégradation de la protéine p110α mutée (dégradeur de protéines mutantes). La voie de signalisation PI3K est fréquemment dérégulée dans le cancer du sein RH positif, souvent en raison de mutations activatrices du gène *PIK3CA*.

Grâce à son double mécanisme d'action, l'inavolisib inhibe l'activité des cibles en aval de la voie de signalisation PI3K, y compris l'AKT, ce qui entraîne une diminution de la prolifération cellulaire et l'induction de l'apoptose dans les lignées cellulaires de cancer du sein présentant une mutation du gène *PIK3CA*.

Efficacité et sécurité cliniques

Cancer du sein localement avancé ou métastatique

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

INAVO120

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

Le statut mutationnel du gène *PIK3CA* a été déterminé de manière prospective par l'analyse de l'ADN tumoral circulant (ADNtc) dérivé du plasma, au moyen d'un test de séquençage de nouvelle génération (NGS) (tests FoundationOne® Liquid CDx ou PredicineCARE™) réalisé dans un laboratoire central (87,4 %), ou dans des laboratoires locaux (12,6 %), à l'aide de divers tests validés d'amplification en chaîne par polymérase (PCR) ou de NGS sur le tissu tumoral ou le plasma. Les mutations suivantes du gène *PIK3CA,* au niveau des positions d'acides aminés indiquées rendaient possible l'inclusion : H1047D/I/L/N/P/Q/R/T/Y, G1049A/C/D/R/S, E545A/D/G/K/L/Q/R/V, E453A/D/G/K/Q/V, E542A/D/G/K/Q/R/V, K111N/R/E, Q546E/H/K/L/P/R, G106A/D/R/S/V, N345D/H/I/K/S/T/Y, G118D, C420R, R88Q, et M1043I/T/V. Au moins une mutation du gène *PIK3CA* permettant l'éligibilité a été identifiée dans au moins une de ces positions d'acides aminés dans chacun des échantillons de patients inclus.

Sur la base des résultats du test central FoundationOne® Liquid CDx, les altérations de *PIK3CA* les plus fréquentes étaient des variants courts aux acides aminés H1047 (n = 115, 42,6 %), E545 (n = 58, 21,5 %) et E542 (n = 39, 14,4 %). Les échantillons de 25 patients étaient porteurs de plus d'une altération du gène PIK3CA (c'est-à-dire de mutations multiples de *PIK3CA*), et 33 patients présentaient des altérations moins fréquentes du gène *PIK3CA*.

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

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

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

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

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

Critère d'efficacité	Itovebi + palbociclib + fulvestrant N = 161	Placebo + palbociclib + fulvestrant N = 164
Survie sans progression évaluée par le médecin investigateur[a]		
Patients avec événement, n (%)	82 (50,9)	113 (68,9)
Médiane, mois (IC à 95 %)	15 (11,3 ; 20,5)	7,3 (5,6 ; 9.3)
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,43 (0,32 ; 0,59)	
Valeur de p	< 0,0001	
Survie globale[b,c]		
Patients avec événement, n (%)	72 (44,7)	82 (50)
Médiane, mois (IC à 95 %)	34 (28,4 ; 44,8)	27 (22,8 ; 38,7)
Hazard ratio (IC à 95 %)	0,67 (0,48 ; 0,94)	
Valeur de p	0,0190	
Taux de réponse objective[b, d]		
Patients avec RC ou RP, n (%)	101 (62,7)	46 (28)
IC à 95 %	(54,8 ; 70,2)	(21,3 ; 35,6)
Valeur de p	< 0,0001	
Durée de la réponse[b]		
DOR médiane, mois (IC à 95 %)	19,2 (14,7 ; 28,3)	11,1 (8,5 ; 20,2)

IC = intervalle de confiance ; RC = réponse complète ; ; RP = réponse partielle
[a] Selon les critères RECIST version 1.1. Basée sur l'analyse primaire (date de fin de recueil des données cliniques : 29 septembre 2023).
[b] Basés sur l'analyse finale de la survie globale (date de fin de recueil des données cliniques : 15 novembre 2024).
[c.] Le seuil prédéfini de signification statistique était p < 0,0469.
[d] Selon les critères RECIST version 1.1. L'ORR est défini comme la proportion de patients présentant une RC ou une RP à deux occurences consécutives à ≥ 4 semaines d'intervalle, telle que déterminée par l'investigateur.

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



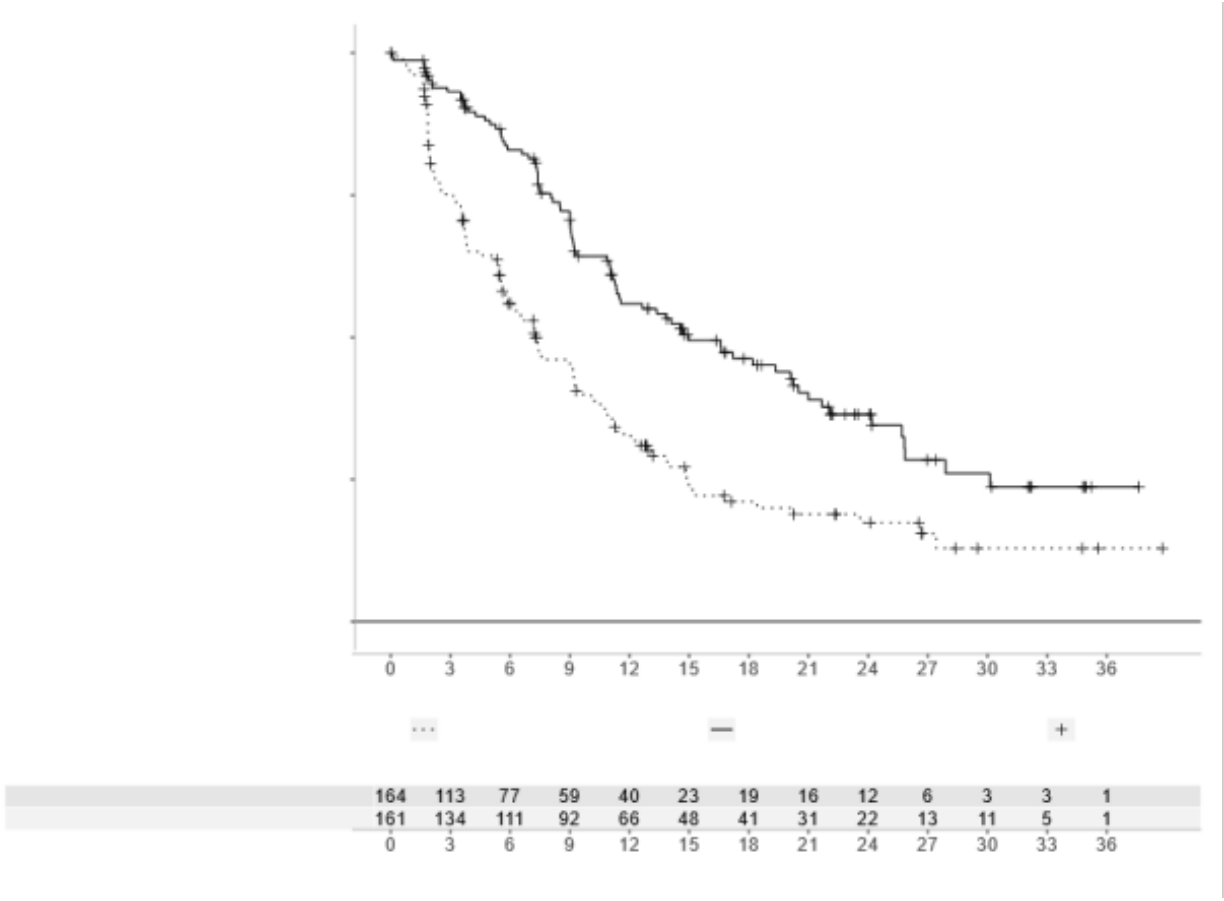
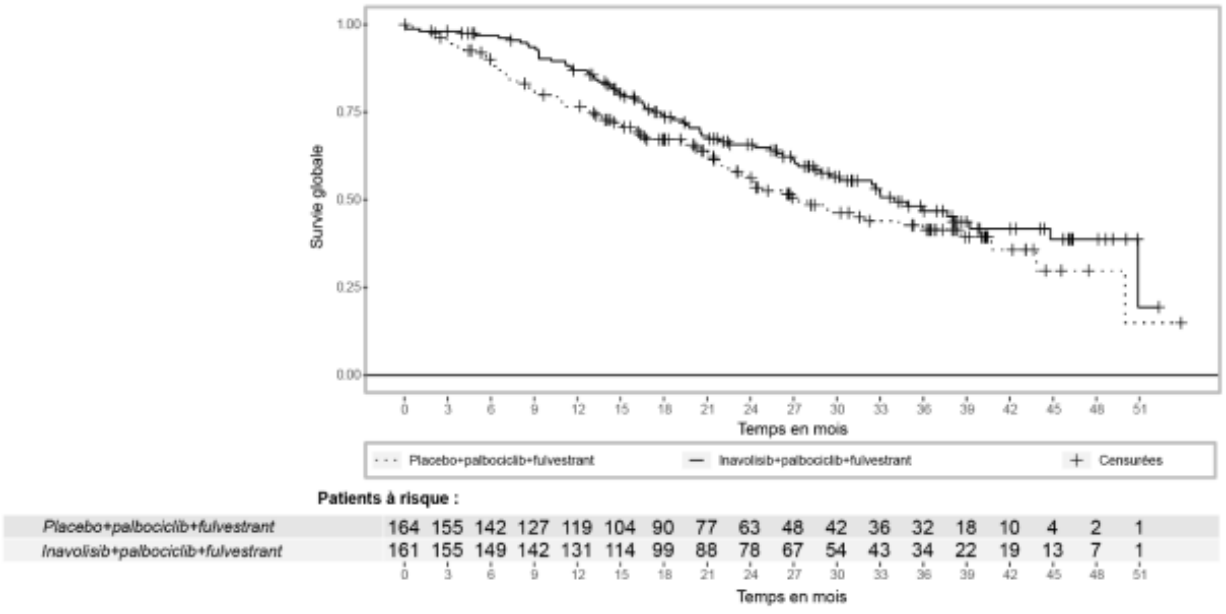


Figure 2. **Survie globale chez les patients atteints de cancer du sein localement avancé ou métastatique dans l'étude INAVO120**



Population pédiatrique

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques de l'inavolisib ont été établis chez des sujets sains et chez des patients atteints de tumeurs solides localement avancées ou métastatiques avec mutation du gène *PIK3CA*, y compris le cancer du sein, dans le cadre d'un schéma posologique par voie orale allant de 6 à 12 mg par jour, ainsi que chez des sujets sains à une dose unique de 9 mg.

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

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

Absorption

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

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

Effet de la prise de nourriture

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

Distribution

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

Biotransformation

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

Élimination

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

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

Linéarité/non-linéarité

Des données limitées suggèrent une proportionnalité à la dose dans l'intervalle des doses testées (6 à 12 mg) pour la C_{max} et l'ASC_{0-24} après une dose unique, ainsi que pour l'ASC_{0-24} à l'état d'équilibre ; cependant, pour la C_{max} à l'état d'équilibre, les données suggèrent une non-proportionnalité.

Interactions médicamenteuses

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

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

Populations particulières

Personnes âgées

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

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

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

étudié.

5.3 Données de sécurité préclinique

Génotoxicité

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

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

Cancérogénicité

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

Toxicité sur le développement

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

Fertilité

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

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

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

Autre

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé d'Itovebi 3 mg et 9 mg

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

Pelliculage d'Itovebi 3 mg

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

Pelliculage d'Itovebi 9 mg

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

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

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

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

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

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

Date de première autorisation : 18 juillet 2025

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

30 avril 2026

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