

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

^{Pr}ITOVEBI®
comprimés d'inavolisib
Comprimés à 3 mg et à 9 mg, voie orale

Antinéoplasique

Hoffmann-La Roche Limited/Limitée
7070 Mississauga Road
Mississauga (Ontario) L5N 5M8

Date de l'autorisation initiale :
14 février 2025

Numéro de contrôle : 288071

ITOVEBI® est une marque déposée de F. Hoffmann-La Roche AG utilisée sous licence.
© 2025 Hoffmann-La Roche Limited/Limitée.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

Sans objet

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Pédiatrie.....	4
1.2 Gériatrie.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques.....	4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	5
4.3 Administration	11
4.4 Dose oubliée	11
5 SURDOSAGE	11
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	11
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	12
Appareil digestif.....	12
Conduite de véhicules et utilisation de machines	13
Dépendance et tolérance.....	13
Fonction rénale.....	13
Santé reproductive	13
Système endocrinien et métabolisme	15
7.1 Populations particulières.....	16
7.2 Femmes enceintes.....	16
7.3 Femmes qui allaitent	16
7.4 Enfants et adolescents (moins de 18 ans)	17
7.5 Personnes âgées (65 ans ou plus)	17

8	EFFETS INDÉSIRABLES.....	17
8.1	Aperçu des effets indésirables.....	17
8.2	Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	18
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques.....	20
8.4	Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives.....	20
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	21
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	21
9.3	Interactions médicament-comportement.....	21
9.4	Interactions médicament-médicament.....	21
9.5	Interactions médicament-aliment.....	22
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	22
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire.....	22
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	22
10.1	Mode d'action.....	22
10.2	Pharmacodynamie.....	23
10.3	Pharmacocinétique.....	23
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....	25
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT.....	26
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	27
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	27
14	ÉTUDES CLINIQUES.....	28
14.1	Études cliniques par indication.....	28
15	MICROBIOLOGIE.....	33
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	33
	Renseignements destinés aux patient·e·s.....	36

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

ITOVEBI® (comprimés pelliculés d'inavolisib), administré en association avec le palbociclib et le fulvestrant, est indiqué pour :

- le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique résistant à l'endocrinothérapie, avec récepteurs hormonaux positifs (RH positif), négatif pour le récepteur du facteur de croissance épidermique humain 2 (HER2 négatif) et avec mutation du gène *PIK3CA*, après une récurrence survenue pendant ou après l'endocrinothérapie adjuvante (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

1.1 Pédiatrie

Enfants (de moins de 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants et adolescents \[de moins de 18 ans\]](#)).

1.2 Gériatrie

Personnes âgées (65 ans ou plus) : Les études cliniques sur ITOVEBI n'ont pas réuni suffisamment de patients de 65 ans ou plus pour qu'il soit possible de déterminer s'ils répondent différemment des patients plus jeunes.

2 CONTRE-INDICATIONS

- ITOVEBI est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicamenteux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

- **Hyperglycémie.** Des cas graves d'hyperglycémie ont été signalés. L'innocuité de ITOVEBI chez les patients atteints de diabète de type 1 ou de type 2 ayant besoin d'un traitement antihyperglycémiant en continu n'a pas été étudiée. L'utilisation prophylactique de metformine est recommandée pour les patients présentant des facteurs de risque d'hyperglycémie.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Le traitement par ITOVEBI doit être amorcé par un médecin qui a l'expérience de l'utilisation d'anticancéreux.

La sélection des patients atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH positif et HER2 négatif pour le traitement par ITOVEBI doit reposer sur la présence d'une ou de plusieurs mutations du gène *PIK3CA* déterminée à l'aide d'un test validé. Le statut mutationnel du gène *PIK3CA* doit être établi avant la mise en route du traitement par ITOVEBI.

L'utilisation de ITOVEBI n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] ≥ 30 à < 60 ml/min selon l'équation CKD-EPI) ou grave (DFGe < 30 ml/min selon l'équation CKD-EPI).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Posologie recommandée

La posologie recommandée de ITOVEBI est de 9 mg par voie orale, une fois par jour, avec ou sans nourriture.

ITOVEBI doit être administré en association avec le palbociclib et le fulvestrant. La posologie recommandée du palbociclib est de 125 mg par voie orale, une fois par jour, pendant 21 jours consécutifs, suivis de 7 jours sans traitement, constituant un cycle complet de 28 jours. La posologie recommandée du fulvestrant est de 500 mg administrés par voie intramusculaire les jours 0, 14 et 28, puis tous les 28 jours par la suite. Consulter les renseignements thérapeutiques complets du palbociclib et du fulvestrant pour obtenir les renseignements complets sur la posologie.

Le traitement des femmes en préménopause ou en périménopause qui reçoivent ITOVEBI doit également inclure un agoniste de la LHRH (hormone de libération de la lutéinostimuline) conformément à la pratique clinique locale.

Chez les hommes, envisager un traitement par un agoniste de la LHRH conformément à la pratique clinique locale.

Durée du traitement

Il est recommandé de poursuivre le traitement par ITOVEBI jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.

Modification de la dose

La prise en charge des effets indésirables pourrait exiger une interruption temporaire du traitement par ITOVEBI, une réduction de la dose ou l'arrêt définitif du traitement. Le traitement par ITOVEBI doit être arrêté définitivement si les patients ne tolèrent pas la dose de 3 mg une fois par jour (voir le [Tableau 1](#)).

Le [Tableau 1](#) présente les lignes directrices relatives aux modifications de la dose en cas d'effets indésirables.

Tableau 1 – Lignes directrices relatives aux modifications de la dose en cas d'effets indésirables

Programme de réduction de la dose	Dose modifiée
Dose initiale	9 mg une fois par jour
Première réduction de la dose	6 mg une fois par jour
Deuxième réduction de la dose	3 mg une fois par jour

La dose de ITOVEBI peut être de nouveau augmentée jusqu'à une dose quotidienne maximale de 9 mg en fonction de l'évaluation clinique du patient par le médecin traitant.

Les modifications de la dose recommandées de ITOVEBI en cas d'effets indésirables sont résumées au [Tableau 2](#).

Tableau 2 – Modification de la dose et prise en charge des effets indésirables

Effet indésirable	Gravité	Recommandation
Hyperglycémie ^b	Glycémie à jeun ^a > LSN jusqu'à 160 mg/dl (> LSN–8,9 mmol/l)	<ul style="list-style-type: none"> • Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour ITOVEBI. • Envisager des modifications au régime alimentaire (p. ex. une alimentation pauvre en glucides) et assurer une hydratation appropriée. • Envisager d'instaurer ou d'intensifier un traitement antihyperglycémiant par voie orale^c chez les patients présentant des facteurs de risque d'hyperglycémie^d.
	Glycémie à jeun > 160 à 250 mg/dl (> 8,9–13,9 mmol/l)	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompre le traitement par ITOVEBI jusqu'à ce que la glycémie à jeun soit ≤ 160 mg/dl (≤ 8,9 mmol/l). • Instaurer ou intensifier un traitement antihyperglycémiant^{c,e}. • Reprendre le traitement par ITOVEBI à la même dose. • Si la glycémie à jeun reste > 200–250 mg/dl (> 11,1–13,9 mmol/l) pendant 7 jours malgré un traitement antihyperglycémiant approprié, la consultation d'un professionnel expérimenté dans le traitement de l'hyperglycémie est recommandée.
	Glycémie à jeun > 250 à 500 mg/dl (> 13,9–27,8 mmol/l)	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompre le traitement par ITOVEBI. • Instaurer ou intensifier un traitement antihyperglycémiant^{c,e}. • Administrer une hydratation appropriée, au besoin. • Si la glycémie à jeun s'abaisse à 160 mg/dl ou moins (≤ 8,9 mmol/l) dans les 7 jours, reprendre le traitement par ITOVEBI à la

Effet indésirable	Gravité	Recommandation
		<p>même dose.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si la glycémie à jeun s'abaisse à 160 mg/dl ou moins ($\leq 8,9$ mmol/l) en 8 jours ou plus, reprendre le traitement par ITOVEBI à une dose plus faible (voir le Tableau 1). • Si une glycémie à jeun > 250 à 500 mg/dl ($> 13,9$–$27,8$ mmol/l) réapparaît dans les 30 jours, interrompre le traitement par ITOVEBI jusqu'à ce que la glycémie à jeun s'abaisse à 160 mg/dl ou moins ($\leq 8,9$ mmol/l). Reprendre le traitement par ITOVEBI à une dose plus faible (voir le Tableau 1).
	Glycémie à jeun > 500 mg/dl ($> 27,8$ mmol/l)	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompre le traitement par ITOVEBI. • Instaurer ou intensifier un traitement antihyperglycémiant^{c,e}. • Évaluer l'hypovolémie et la cétose, et administrer une hydratation appropriée. • Si la glycémie à jeun s'abaisse à 160 mg/dl ou moins ($\leq 8,9$ mmol/l), reprendre le traitement par ITOVEBI à une dose plus faible (voir le Tableau 1). • Si une glycémie à jeun > 500 mg/dl ($> 27,8$ mmol/l) réapparaît dans les 30 jours, arrêter définitivement le traitement par ITOVEBI.
Stomatite	Grade ^f 1	<ul style="list-style-type: none"> • Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie de ITOVEBI. • Instaurer ou intensifier le traitement médical approprié (p. ex. utilisation d'un rince-bouche à base de corticostéroïdes) selon les indications cliniques.
	Grade ^f 2	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompre le traitement par ITOVEBI jusqu'à la régression à un grade ≤ 1. • Instaurer ou intensifier le traitement médical approprié. Reprendre le traitement par ITOVEBI à la même dose.

Effet indésirable	Gravité	Recommandation
		<ul style="list-style-type: none"> En cas de stomatite de grade 2 récurrente, interrompre le traitement par ITOVEBI jusqu'à la régression à un grade ≤ 1, puis reprendre le traitement par ITOVEBI à une dose plus faible (voir le Tableau 1).
	Grade ^f 3	<ul style="list-style-type: none"> Interrompre le traitement par ITOVEBI jusqu'à la régression à un grade ≤ 1. Instaurer ou intensifier le traitement médical approprié. Reprendre le traitement par ITOVEBI à une dose plus faible (voir le Tableau 1).
	Grade ^f 4	<ul style="list-style-type: none"> Arrêter définitivement le traitement par ITOVEBI.
Diarrhée	Grade ^f 1	<ul style="list-style-type: none"> Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie de ITOVEBI. Instaurer le traitement médical approprié et surveiller le patient selon les indications cliniques.
	Grade ^f 2	<ul style="list-style-type: none"> Interrompre le traitement par ITOVEBI jusqu'à la régression à un grade ≤ 1, puis reprendre le traitement par ITOVEBI à la même dose. Instaurer ou intensifier le traitement médical approprié et surveiller le patient selon les indications cliniques. En cas de diarrhée de grade 2 récurrente, interrompre le traitement par ITOVEBI jusqu'à la régression à un grade ≤ 1, puis reprendre le traitement par ITOVEBI à une dose plus faible (voir le Tableau 1).
	Grade ^f 3	<ul style="list-style-type: none"> Interrompre le traitement par ITOVEBI jusqu'à la régression à un grade ≤ 1, puis reprendre le traitement par ITOVEBI à une dose plus faible (voir le Tableau 1).

Effet indésirable	Gravité	Recommandation
		<ul style="list-style-type: none"> • Instaurer ou intensifier le traitement médical approprié et surveiller le patient selon les indications cliniques.
	Grade ^f 4	<ul style="list-style-type: none"> • Arrêter définitivement le traitement par ITOVEBI.
Toxicités hématologiques	Grade ^f 1, 2 ou 3	<ul style="list-style-type: none"> • Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie de ITOVEBI. • Surveiller la formule sanguine complète et les signes ou symptômes de toxicités hématologiques selon les indications cliniques.
	Grade ^f 4	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompre le traitement par ITOVEBI jusqu'à la régression à un grade ≤ 2. • Reprendre le traitement par ITOVEBI à la même dose ou à une dose plus faible selon les indications cliniques (voir le Tableau 1).
Autres effets indésirables	Grade ^f 1	<ul style="list-style-type: none"> • Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie de ITOVEBI.
	Grade ^f 2	<ul style="list-style-type: none"> • Envisager d'interrompre le traitement par ITOVEBI, si la situation clinique l'exige, jusqu'à la régression à un grade ≤ 1. • Reprendre le traitement par ITOVEBI à la même dose.
	Grade ^f 3, première manifestation	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompre le traitement par ITOVEBI jusqu'à la régression à un grade ≤ 1. • Reprendre le traitement par ITOVEBI à la même dose ou à une dose plus faible en fonction de l'évaluation clinique (voir le Tableau 1).
	Grade ^f 3, effet indésirable récurrent	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompre le traitement par ITOVEBI jusqu'à la régression à un grade ≤ 1. • Reprendre le traitement par ITOVEBI à une dose plus faible (voir le Tableau 1).
	Grade ^f 4	<ul style="list-style-type: none"> • Arrêter définitivement le traitement par ITOVEBI.
LSN = limite supérieure de la normale		

Effet indésirable	Gravité	Recommandation
<p>^a Les glycémies à jeun figurant dans ce tableau reflètent la classification de l'hyperglycémie établie selon la version 4.03 des critères CTCAE (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>).</p> <p>^b Avant d'instaurer le traitement par ITOVEBI, la glycémie à jeun (GAJ) et le taux d'HbA_{1c} doivent être mesurés, et la glycémie doit être optimisée chez tous les patients. Après l'instauration du traitement par ITOVEBI, la glycémie à jeun doit être surveillée chez le patient ou auto-surveillée par le patient à la fréquence recommandée (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme). L'utilisation prophylactique de metformine était recommandée pour les patients présentant des facteurs de risque d'hyperglycémie dans l'étude INAVO120 (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, Hyperglycémie).</p> <p>^c Instaurer un traitement par un antihyperglycémiant indiqué, comme la metformine, les inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose (SGLT-2) ou les insulinosensibilisateurs (comme les thiazolidinédiones ou les inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 [DPP-4]), et passer en revue les renseignements thérapeutiques respectifs pour connaître les recommandations relatives à la posologie et à l'ajustement posologique, y compris les lignes directrices locales sur le traitement de l'hyperglycémie. Dans l'étude INAVO120, la metformine a été recommandée comme traitement initial de prédilection. Voir 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.</p> <p>^d Les facteurs de risque de l'hyperglycémie comprennent, sans s'y limiter, le prédiabète ou diabète, un taux d'HbA_{1c} ≥ 5,7 %, un IMC ≥ 30 kg/m², un âge de 45 ans ou plus, des antécédents de diabète gestationnel et des antécédents familiaux de diabète sucré (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme, Hyperglycémie).</p> <p>^e Dans le cadre de l'étude INAVO120, l'administration d'insuline à action rapide a été autorisée pour maîtriser la glycémie lorsque les médicaments oraux étaient inefficaces, en ayant comme objectif de reprendre le traitement par voie orale uniquement après la disparition de l'épisode aigu.</p> <p>^f Selon les critères CTCAE, version 5.0</p> <p>^g Pour tous les grades : instaurer un traitement de soutien et surveiller le patient selon les indications cliniques.</p>		

Utilisation chez les enfants et les adolescents (de moins de 18 ans)

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants et adolescents \[de moins de 18 ans\]](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Utilisation chez les personnes âgées (65 ans ou plus)

Aucun ajustement de la posologie de ITOVEBI n'est recommandé chez les patients de 65 ans ou plus. Pour obtenir des renseignements détaillés sur les données relatives aux personnes âgées, voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées \(65 ans ou plus\)](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (DFGe ≥ 60 à < 90 ml/min). L'innocuité et l'efficacité de ITOVEBI n'ont pas été établies chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée (DFGe ≥ 30 à < 60 ml/min selon l'équation CKD-EPI) ou grave (< 30 ml/min selon l'équation CKD-EPI). L'utilisation de ITOVEBI n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave (voir [10.3 Pharmacocinétique, Insuffisance](#)

rénale).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (bilirubine totale > LSN jusqu'à $\leq 1,5 \times$ LSN ou taux d'aspartate aminotransférase [AST] > LSN et bilirubine totale \leq LSN). L'innocuité et l'efficacité de ITOVEBI n'ont pas été étudiées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave. Pour obtenir des renseignements détaillés sur les données relatives à l'insuffisance hépatique, voir [10.3 Pharmacocinétique, Insuffisance hépatique](#).

4.3 Administration

Informez les patients de prendre ITOVEBI environ à la même heure chaque jour.

Avaler le(s) comprimé(s) ITOVEBI en entier. Ne pas les broyer, les mâcher ou les couper avant de les avaler.

4.4 Dose oubliée

Si une dose de ITOVEBI est oubliée, elle peut être prise dans les 9 heures suivant l'heure de la prise habituelle. Si plus de 9 heures se sont écoulées, il faut sauter la dose de cette journée. Le jour suivant, la dose de ITOVEBI doit être prise à l'heure habituelle.

Si le patient vomit après avoir pris la dose de ITOVEBI, il ne doit pas prendre une autre dose le jour même et doit prendre la dose suivante à l'heure habituelle le lendemain.

5 SURDOSAGE

Il y a eu peu de cas de surdosage dans les études cliniques sur ITOVEBI.

Les patients qui subissent un surdosage doivent faire l'objet d'une surveillance étroite et recevoir des soins de soutien. On ne connaît aucun antidote à ITOVEBI.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 3 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés d'inavolisib à 3 mg et à 9 mg	Alcool polyvinylique, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, eau purifiée*, glycolate d'amidon sodique, lactose, oxyde de fer jaune**, oxyde de fer rouge, polyéthylèneglycol, stéarate de magnésium, talc.

* Éliminée durant la transformation

** Comprimé à 9 mg seulement

Le comprimé pelliculé de ITOVEBI à 3 mg est rouge, rond et de forme convexe; il porte l'inscription « INA 3 » gravée d'un côté. Chaque comprimé pelliculé à 3 mg contient 3 mg d'inavolisib.

Le comprimé pelliculé de ITOVEBI à 9 mg est rose et de forme ovale; il porte l'inscription « INA 9 » gravée d'un côté. Chaque comprimé pelliculé à 9 mg contient 9 mg d'inavolisib.

Conditionnement

Plaquette alvéolée de comprimés ITOVEBI à 3 mg ou à 9 mg

Alvéole Alu/Alu (aluminum/aluminium) dans une plaquette alvéolée scellée contenant 7 comprimés pelliculés. Chaque boîte contient 28 comprimés pelliculés (4 plaquettes alvéolées par boîte).

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Appareil digestif

Stomatite : des cas graves de stomatite peuvent survenir chez les patients traités par ITOVEBI.

Une stomatite est survenue chez 51 % des patients traités par ITOVEBI en association avec le palbociclib et le fulvestrant; des manifestations de grade 3 ont été rapportées chez 6 % des patients. Le délai médian avant le premier épisode a été de 13 jours (plage de 1 à 610 jours). Chez les patients traités par ITOVEBI, la stomatite a mené à l'interruption du traitement chez 10 % d'entre eux, à une diminution de la dose chez 3,7 % et à l'abandon du traitement chez 0,6 %.

Chez les patients qui ont reçu ITOVEBI en association avec le palbociclib et le fulvestrant, 38 % ont utilisé un rince-bouche à base de corticostéroïdes pour traiter ou prévenir la stomatite.

Surveiller les patients afin de déceler les signes et symptômes de stomatite. Interrompre le traitement par ITOVEBI, diminuer la dose ou arrêter définitivement le traitement selon la gravité (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

Diarrhée : une diarrhée grave, accompagnée d'une déshydratation et d'une insuffisance rénale aiguë peut survenir chez les patients traités par ITOVEBI.

Une diarrhée est survenue chez 48 % des patients traités par ITOVEBI en association avec le palbociclib et le fulvestrant; des manifestations de grade 2 ont été observées chez 16,7 % des patients et des manifestations de grade 3, chez 3,7 % des patients. Le délai médian avant le premier épisode a été de 15 jours (plage de 2 à 602 jours). Des antidiarrhéiques ont été utilisés pour traiter les symptômes chez 28 % (46/162) des patients qui ont reçu ITOVEBI en association avec le palbociclib et le fulvestrant. Il a fallu interrompre le traitement chez 7 % des patients, et la dose a été diminuée chez 1,2 % des patients.

Surveiller les patients afin de déceler les signes et symptômes de diarrhée. Informer les patients d'augmenter leur consommation de liquides par voie orale et de commencer un traitement antidiarrhéique au premier signe de diarrhée pendant leur traitement par ITOVEBI. Interrompre le traitement par ITOVEBI, diminuer la dose ou arrêter définitivement le traitement selon la gravité (voir

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

L'effet de ITOVEBI sur la capacité de conduire un véhicule et de faire fonctionner une machine est nul ou négligeable.

Dépendance et tolérance

Il n'y a pas de données probantes voulant que ITOVEBI soit associé à un risque d'abus ou de pharmacodépendance.

Fonction rénale

On sait que ITOVEBI est éliminé par les reins et que, par conséquent, le risque d'effets indésirables peut être plus élevé chez les insuffisants rénaux.

Santé reproductive

Fertilité

Aucune étude clinique n'a été menée pour évaluer l'effet de ITOVEBI sur la fertilité. D'après les études menées chez l'animal, l'inavolisib peut compromettre la fertilité chez les femmes et les hommes aptes à procréer (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)).

Contraception

Femmes

Il faut conseiller aux patientes d'utiliser une méthode de contraception non hormonale efficace durant le traitement par ITOVEBI et pendant 1 semaine après la prise de la dernière dose de ITOVEBI (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières](#)).

Hommes

On ne sait pas si ITOVEBI passe dans le sperme. Afin d'éviter l'éventualité de l'exposition au médicament d'un fœtus pendant la grossesse, les hommes dont la partenaire peut concevoir ou est enceinte doivent utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement par ITOVEBI et pendant 1 semaine après la prise de la dernière dose du médicament.

Test de grossesse

Il faut vérifier si les femmes aptes à concevoir ne sont pas enceintes avant d'entreprendre le traitement par ITOVEBI (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières](#)).

Surveillance et examens de laboratoire

Hyperglycémie

Une augmentation de la glycémie à jeun est survenue chez 85 % des patients traités par ITOVEBI; 22 % d'entre eux ont présenté une manifestation de grade 2 (GAJ > 8,9 à 13,9 mmol/l), 12 % ont présenté une manifestation de grade 3 (GAJ > 13,9 à 27,8 mmol/l) et 0,6 % ont présenté une manifestation de

grade 4 (GAJ > 27,8 mmol/l) selon les critères CTCAE, version 4.03 (voir le [tableau 6](#)). Il faut surveiller les patients afin de déceler une hyperglycémie (voir le [tableau 4](#)).

Tableau 4 – Fréquence recommandée pour la surveillance de la glycémie à jeun et du taux d'HbA_{1c}

	Fréquence recommandée pour la surveillance de la glycémie à jeun et du taux d'HbA _{1c} chez tous les patients traités par ITOVEBI	Fréquence recommandée pour la surveillance de la glycémie à jeun et du taux d'HbA _{1c} chez les patients traités par ITOVEBI présentant des facteurs de risque d'hyperglycémie ^a
Au moment de la sélection, avant d'instaurer le traitement par ITOVEBI	La glycémie à jeun (GAJ) et le taux d'HbA _{1c} doivent être mesurés, et la glycémie à jeun doit être optimisée chez tous les patients	
Après l'instauration du traitement par ITOVEBI	<p>La glycémie à jeun doit être surveillée chez le patient ou autosurveillée par le patient</p> <ul style="list-style-type: none"> • une fois tous les 3 jours pendant la première semaine (jours 1 à 7), puis • une fois toutes les semaines pendant les 3 prochaines semaines (jours 8 à 28), puis • une fois toutes les 2 semaines pendant les 8 prochaines semaines, puis • une fois toutes les 4 semaines par la suite, et selon les indications cliniques. <p>Le taux d'HbA_{1c} doit être surveillé tous les 3 mois et selon les indications cliniques, conformément aux directives d'un professionnel de la santé.</p>	<p>La glycémie à jeun doit être surveillée chez le patient ou autosurveillée par le patient quotidiennement selon les indications cliniques.</p> <p>L'utilisation prophylactique de metformine est recommandée pour les patients présentant des facteurs de risque d'hyperglycémie.</p>
Si un patient présente une hyperglycémie après l'instauration du traitement par ITOVEBI	<p>La glycémie à jeun doit être surveillée plus étroitement selon les indications cliniques.</p> <p>Pendant le traitement antihyperglycémiant, il faut continuer de surveiller la glycémie à jeun au moins une fois par semaine pendant 8 semaines, puis une fois toutes les 2 semaines, et selon les indications cliniques.</p>	

Fréquence recommandée pour la surveillance de la glycémie à jeun et du taux d'HbA _{1c} chez tous les patients traités par ITOVEBI	Fréquence recommandée pour la surveillance de la glycémie à jeun et du taux d'HbA _{1c} chez les patients traités par ITOVEBI présentant des facteurs de risque d'hyperglycémie ^a
^a Les facteurs de risque de l'hyperglycémie comprennent, sans s'y limiter, le prédiabète ou diabète, un taux d'HbA _{1c} ≥ 5,7 %, un IMC ≥ 30 kg/m ² , un âge de 45 ans ou plus, des antécédents de diabète gestationnel et des antécédents familiaux de diabète sucré.	

Système endocrinien et métabolisme

Hyperglycémie : une hyperglycémie grave peut survenir chez des patients traités par ITOVEBI.

Dans le cadre de l'étude INAVO120, des effets indésirables d'hyperglycémie de tout grade ont été signalés chez 60 % des patients traités par ITOVEBI en association avec le palbociclib et le fulvestrant; des manifestations de grade 2 et de grade 3 ont été signalées chez 38 % et 6 % des patients, respectivement.

Dans l'étude INAVO120, 46 % (74/162) des patients qui ont reçu ITOVEBI ont été traités par des antihyperglycémiantes oraux et 7 % (11/162) ont été traités par l'insuline pour prendre en charge une augmentation de la glycémie à jeun. Chez les patients qui ont présenté une augmentation de la glycémie à jeun > 8,9 mmol/l, 96 % (52/54) ont obtenu une amélioration d'au moins un palier de leur glycémie à jeun et le délai médian avant l'amélioration depuis la première manifestation a été de 8 jours (plage de 2 à 43 jours).

Chez les patients qui ont présenté une hyperglycémie, le délai médian avant le premier épisode a été de 7 jours (plage de 2 à 955 jours). Chez les patients traités par ITOVEBI, l'hyperglycémie a mené à l'interruption du traitement chez 28 % d'entre eux, à une diminution de la dose chez 2,5 % et à l'abandon du traitement chez 1,2 %.

L'innocuité de ITOVEBI chez les patients atteints de diabète de type 1 ou de type 2 ayant besoin d'un traitement antihyperglycémiant en continu n'a pas été étudiée.

Avant d'instaurer le traitement par ITOVEBI, on doit mesurer la glycémie à jeun et le taux d'HbA_{1c} et optimiser la glycémie à jeun (voir Surveillance et examens de laboratoire). Il faut aviser les patients des signes et des symptômes de l'hyperglycémie (p. ex. soif excessive, mictions plus fréquentes, vision trouble, confusion mentale, difficulté à respirer ou augmentation de l'appétit avec perte de poids) et de communiquer immédiatement avec un professionnel de la santé si ces symptômes surviennent. Les patients doivent s'hydrater de manière optimale avant et pendant le traitement.

Il convient d'amorcer un traitement antihyperglycémiant ou d'ajuster la posologie au besoin (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)). Chez les patients présentant des facteurs de risque d'hyperglycémie, l'utilisation prophylactique de metformine

était autorisée dans l'étude INAVO120. Par conséquent, l'utilisation prophylactique de metformine est également recommandée pour le traitement par ITOVEBI chez les patients présentant des facteurs de risque d'hyperglycémie.

Les patients ayant des antécédents de diabète de type 2 bien maîtrisé peuvent avoir besoin d'une intensification du traitement antihyperglycémiant et d'une surveillance étroite de la glycémie à jeun selon les indications cliniques.

Il convient d'envisager la consultation d'un professionnel de la santé expérimenté dans le traitement de l'hyperglycémie et de mettre en route une surveillance de la glycémie à jeun à domicile chez les patients qui présentent des facteurs de risque d'hyperglycémie ou qui souffrent d'hyperglycémie.

Selon la gravité de l'hyperglycémie, il peut être nécessaire d'interrompre le traitement par ITOVEBI, de diminuer la dose ou d'arrêter définitivement le traitement en suivant les directives décrites au tableau 2 (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)). On doit informer tous les patients des modifications au mode de vie (p. ex. modifications au régime alimentaire, activité physique).

7.1 Populations particulières

7.2 Femmes enceintes

On ne dispose pas de données cliniques sur l'utilisation de ITOVEBI pendant la grossesse. D'après les études menées chez l'animal et le mode d'action, ITOVEBI risque de nuire au fœtus en développement ou d'entraîner une interruption de grossesse. Des études menées chez des animaux gravides ont montré que ITOVEBI a entraîné une diminution du poids corporel du fœtus et du poids du placenta, des pertes après la nidation, la mort fœtale et une tératogénicité (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). Par conséquent, ITOVEBI ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Si ITOVEBI est utilisé pendant la grossesse ou qu'une patiente conçoit pendant le traitement ou qu'une femme est fécondée par un partenaire masculin traité par ITOVEBI, la femme enceinte doit être informée des dangers potentiels pour le fœtus. Les femmes aptes à concevoir doivent éviter de concevoir en utilisant une méthode de contraception non hormonale efficace durant le traitement et pendant au moins 1 semaine après la prise de la dernière dose de ITOVEBI.

Travail et accouchement

L'innocuité de ITOVEBI pendant le travail et l'accouchement n'a pas été établie.

7.3 Femmes qui allaitent

On ignore si l'inavolisib passe dans le lait maternel.

Aucune étude n'a été menée dans le but d'évaluer l'effet de l'inavolisib sur la production de lait ou sa présence dans le lait maternel. Compte tenu du risque d'effets indésirables graves chez les nourrissons, les femmes ne doivent pas allaiter durant le traitement par ITOVEBI et pendant 1 semaine après la prise de la dernière dose.

7.4 Enfants et adolescents (moins de 18 ans)

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population. L'innocuité et l'efficacité de ITOVEBI chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies.

7.5 Personnes âgées (65 ans ou plus)

L'innocuité et l'efficacité de ITOVEBI ont été étudiées chez des patients âgés d'au plus 79 ans. Parmi les 162 patients qui ont reçu ITOVEBI lors de l'étude INAVO120, 14,8 % étaient âgés de 65 ans ou plus et 3 %, de 75 ans ou plus.

L'analyse de l'innocuité de ITOVEBI comparant les patients de 65 ans ou plus aux patients plus jeunes laisse entrevoir une fréquence plus élevée des modifications à la dose et des interruptions du traitement avec ITOVEBI (79,2 % contre 68,1 %).

Les études cliniques sur ITOVEBI n'ont pas inclus suffisamment de patients de 65 ans ou plus pour évaluer s'il y a des différences en ce qui concerne l'innocuité ou l'efficacité.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Le profil d'innocuité général de ITOVEBI a été établi à partir des données recueillies auprès de 162 patients atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique qui ont reçu ITOVEBI en association avec le palbociclib et le fulvestrant dans l'étude de phase III INAVO120 avec répartition aléatoire. Au moment de l'analyse, la durée médiane du traitement par ITOVEBI était de 9,2 mois (plage de 0 à 38,8 mois).

Les effets indésirables au médicament les plus fréquents chez les patients traités par ITOVEBI en association avec le palbociclib et le fulvestrant (signalés à une fréquence ≥ 20 %) ont été l'hyperglycémie, la stomatite, la diarrhée, la thrombocytopénie, la fatigue, l'anémie, les nausées, les éruptions cutanées, la diminution de l'appétit et les céphalées. Des effets indésirables graves sont survenus chez 24 % des patients recevant ITOVEBI en association avec le palbociclib et le fulvestrant. Les effets indésirables graves survenus chez au moins 1 % des patients recevant ITOVEBI en association avec le palbociclib et le fulvestrant comprenaient l'anémie (1,9 %), la diarrhée (1,2 %) et l'infection des voies urinaires (1,2 %).

Des effets indésirables mortels sont survenus chez 3,7 % des patients qui ont reçu ITOVEBI en association avec le palbociclib et le fulvestrant, y compris un syndrome coronarien aigu, une hémorragie cérébrale, un accident vasculaire cérébral, la COVID-19 et une hémorragie gastro-intestinale (0,6 % chacun). Aucun des effets indésirables mortels n'a été considéré comme associé au traitement à l'étude.

Le traitement par ITOVEBI a été définitivement arrêté en raison des effets indésirables chez 6,2 % des patients. Les effets indésirables ayant mené à cet arrêt définitif ont été l'hyperglycémie (1,2 %), et la stomatite, l'ulcère gastrique, la perforation intestinale, l'abcès anal, l'augmentation du taux d'ALT, la perte de poids, la douleur osseuse, la douleur musculosquelettique, le carcinome à cellules transitionnelles et l'insuffisance rénale aiguë (0,6 % chacun).

Des effets indésirables ont mené à l'interruption du traitement par ITOVEBI chez 69,1 % des patients, le plus fréquemment (≥ 2 %) en raison de l'hyperglycémie (28 %), de la neutropénie (23 %), de la COVID-19 (16 %), de la stomatite (10 %), de la diarrhée (6,8 %), de la thrombocytopénie (4,9 %), de l'anémie

(4,3 %), de l'infection des voies respiratoires supérieures (4,3 %), de la numération des globules blancs diminuée (3,7 %), de la pyrexie (3,1 %), des nausées (2,5 %) et de la fatigue (2,5 %).

Les effets indésirables ont nécessité une diminution de la dose de ITOVEBI chez 14 % des patients. La stomatite (3,7 %) et l'hyperglycémie (2,5 %) sont les effets indésirables qui ont le plus souvent motivé une diminution de la dose.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Tableau résumant les effets indésirables du médicament survenus lors des études cliniques

Les effets indésirables survenus lors de l'étude INAVO120 sont énumérés dans le [Tableau 5](#) selon l'appareil ou le système de la classification MedDRA. La catégorie de fréquence correspondante de chaque effet indésirable repose sur la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$); très rare ($< 1/10\ 000$).

Tableau 5 – Effets indésirables (≥ 10 %, avec une incidence plus élevée de ≥ 5 % [tous grades confondus] ou de ≥ 2 % [grades 3-4]) dans le groupe ITOVEBI lors l'étude INAVO120

Système ou organe Effet indésirable	ITOVEBI + palbociclib + fulvestrant N = 162		placebo + palbociclib + fulvestrant N = 162	
	Tous les grades n (%)	Grades 3–4 n (%)	Tous les grades n (%)	Grades 3–4 n (%)
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Thrombocytopénie ^a	78 (48)	23 (14)	73 (45)	7 (4)
Anémie ^b	60 (37)	10 (6)*	59 (36)	3 (2)*
Affections gastro-intestinales				
Stomatite ^c	83 (51)	9 (6)*	43 (27)	0
Diarrhée	78 (48)	6 (4)*	26 (16)	0
Nausées	45 (28)	1 (1)*	27 (17)	0
Vomissements	24 (15)	1 (1)*	8 (5)	2 (1)*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Fatigue	61 (38)	3 (2)*	41 (25)	2 (1)*
Infections et infestations				
COVID-19	37 (23)	3 (2)	17 (11)	1 (1)

Système ou organe Effet indésirable	ITOVEBI + palbociclib + fulvestrant N = 162		placebo + palbociclib + fulvestrant N = 162	
	Tous les grades n (%)	Grades 3–4 n (%)	Tous les grades n (%)	Grades 3–4 n (%)
Infection des voies urinaires	21 (13)	2 (1)*	12 (7)	0
Investigations				
Hausse du taux d'alanine aminotransférase	28 (17)	6 (4)*	21 (13)	2 (1)*
Perte de poids	28 (17)	6 (4)*	1 (1)	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Hyperglycémie ^d	97 (60)	9 (6)*	16 (10)	0
Appétit diminué	38 (24)	0	14 (9)	0
Hypokaliémie	26 (16)	4 (3)	10 (6)	0
Affections du système nerveux				
Céphalée	34 (21)	0	22 (14)	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Éruption cutanée ^e	41 (25)	0	28 (17)	0
Alopécie	30 (19)	0	9 (6)	0
Sécheresse de la peau ^f	21 (13)	0	7 (4)	0
Grade déterminé selon les critères CTCAE, version 5.0 * Aucune manifestation de grade 4 n'a été observée. ^a Dont baisse du nombre de plaquettes et thrombocytopénie ^b Dont anémie et diminution du taux d'hémoglobine ^c Dont ulcère aphteux, glossite, glossodynie, ulcération labiale, ulcération buccale, inflammation des muqueuses et stomatite ^d Dont hyperglycémie, hausse de la glycémie, crise d'hyperglycémie, hausse du taux de protéines sériques glyquées, altération de la tolérance au glucose, diabète sucré, diabète de type 2 et hausse du taux d'hémoglobine glyquée ^e Dont dermatite, dermatite acnéiforme, dermatite bulleuse, érythème, folliculite, éruption cutanée, éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée maculopapuleuse, éruption cutanée papuleuse, éruption cutanée prurigineuse et éruption cutanée pustuleuse ^f Dont sécheresse de la peau, fissures cutanées, xérose et xérodermie				

Dans le [Tableau 5](#), en plus de l'hyperglycémie, de la stomatite et de la diarrhée, une augmentation des effets indésirables de grades 3 et 4, lors de l'ajout de ITOVEBI à l'association palbociclib et fulvestrant, est survenue pour les effets indésirables suivants : infection des voies urinaires, thrombocytopénie, anémie, hypokaliémie, nausées, fatigue, hausse du taux d'alanine aminotransférase et perte de poids.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

D'autres effets indésirables d'importance clinique survenus chez < 10 % des patients traités par ITOVEBI en association avec le palbociclib et le fulvestrant ou avec une incidence plus élevée de < 5 % (tous grades confondus) ou de < 2 % (grades 3-4) dans le groupe ITOVEBI que dans le groupe placebo sont présentés ci-dessous.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hypocalcémie (tous les grades : 9 %; grade 3 : 1 %; aucune manifestation de grade 4)

Affections oculaires: sécheresse oculaire (tous les grades : 9 %; grades 3-4 : 0 %)

Affections gastro-intestinales : douleur abdominale, y compris douleur abdominale, douleur abdominale haute, douleur abdominale basse (tous les grades : 15 %; grade 3 : 1 %; aucune manifestation de grade 4); dysgueusie, y compris dysgueusie, agueusie et hypogueusie (tous les grades : 9 %; grades 3-4 : 0 %); dyspepsie (tous les grades : 8 %; grade 3-4 : 0 %)

Investigations : augmentation du taux sanguin d'insuline (tous les grades : 6 %; grades 3-4 : 0 %)

8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Données d'étude clinique

Le tableau ci-dessous résume les variations attribuables au traitement des anomalies aux épreuves de laboratoire par rapport aux valeurs de départ au cours de l'étude INAVO120.

Tableau 6 – Anomalies aux épreuves de laboratoire avec une incidence plus élevée de ≥ 2 % (tous grades confondus ou grades 3-4) dans le groupe ITOVEBI lors de l'étude INAVO120

Anomalies dans les analyses de laboratoire	ITOVEBI + palbociclib + fulvestrant ^a		placebo + palbociclib + fulvestrant ^b	
	Tous les grades (%)	Grades 3-4 (%)	Tous les grades (%)	Grades 3-4 (%)
Hématologie				
Hausse de la glycémie (à jeun) ^c	85,4	12,1	42,9	0
Baisse du taux d'hémoglobine	87,5	7,5*	85,1	2,5*
Baisse de la numération (absolue) des lymphocytes	72,1	9	68,2	14,4
Baisse des nombres (total et absolu) de neutrophiles	95,1	82	97	78,8
Baisse de la numération des plaquettes	83,8	15,6	71,4	3,7
Biochimie				
Hausse de l'ALT	34,4	3,1*	28,6	1,2*
Baisse de l'albumine	25	0,6*	18,1	0
Baisse du calcium	41,9	3,1	31,7	3,7

Hausse de la créatinine	37,5	1,9*	29,8	1,2*
Baisse de la glycémie (à jeun) ^c	6,4	0	3,2	0
Hausse de la lipase (à jeun)	16	1,4*	6,9	0
Baisse du magnésium	26,9	0,6	20,5	0
Baisse du potassium	37,5	6,2	20,5	0,6*
Baisse du sodium	27,5	2,5*	18,6	2,5

ALT = alanine aminotransférase
* Aucune anomalie biologique de grade 4 n'a été observée.
^a Le dénominateur utilisé pour calculer le taux variait de 122 à 160 en fonction du nombre de patients pour lesquels les résultats de l'évaluation initiale et ceux d'au moins une évaluation effectuée après le traitement étaient connus.
^b Le dénominateur utilisé pour calculer le taux variait de 131 à 161 en fonction du nombre de patients pour lesquels les résultats de l'évaluation initiale et ceux d'au moins une évaluation effectuée après le traitement étaient connus.
^c Le grade a été déterminé selon les critères CTCAE, version 4.03.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Les résultats des études cliniques montrent que les principaux métabolites de l'inavolisib ne sont pas médiés par les enzymes du CYP, ce qui indique une faible probabilité d'interaction entre l'inavolisib et les inhibiteurs ou les inducteurs des enzymes du CYP.

L'inavolisib est un inhibiteur et un inducteur du CYP3A, dont les effets sont fonction du temps. Il est également un inducteur du CYP2B6.

L'inavolisib est un substrat de la P-gp et de la BCRP.

9.3 Interactions médicament-comportement

Aucune interaction médicament-comportement n'a été recensée à ce jour.

9.4 Interactions médicament-médicament

Aucune étude clinique sur les interactions pharmacocinétiques entre l'inavolisib et d'autres médicaments n'a été menée.

Effets de l'inavolisib sur d'autres médicaments

Substrats du CYP

Les études *in vitro* montrent que l'inavolisib est un inhibiteur et un inducteur du CYP3A dont les effets dépendent du temps. Il est également un inducteur du CYP2B6. L'inavolisib n'inhibe pas le CYP1A2, le

CYP2B6, le CYP2C8, le CYP2C9, le CYP2C19 ou le CYP2D6 et n'est pas un inducteur du CYP1A2 aux concentrations cliniquement pertinentes.

Transporteurs

Les études *in vitro* ont montré que l'inavolisib ne semble pas avoir la capacité d'inhiber les transporteurs évalués (glycoprotéine P [P-gp], protéine de résistance du cancer du sein [BCRP, *Breast Cancer Resistance Protein*], OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2K, OAT1 ou OAT3) aux concentrations cliniquement pertinentes.

Effets d'autres médicaments sur l'inavolisib

Transporteurs

Les études *in vitro* ont montré que l'inavolisib n'est pas un substrat des transporteurs OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT3, OAT1, MATE1 ou MATE2K, mais est un substrat de la P-gp et de la BCRP.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucun effet cliniquement important de la nourriture sur l'exposition à l'inavolisib n'a été observé au cours d'une étude clinique.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plante médicinale n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

L'inavolisib est un inhibiteur sélectif de la protéine phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase (PI3K) ayant une activité principalement contre l'isoforme alpha de la sous-unité catalytique (p110 α ; codée par le gène *PIK3CA*). *In vitro*, l'inavolisib a entraîné la dégradation de la forme mutée de la protéine p110 α , a inhibé l'activité de la cible en aval de la voie PI3K, l'AKT, a réduit la prolifération cellulaire et l'induction de l'apoptose dans les lignées de cellules de cancer du sein avec mutation du gène *PIK3CA*. Dans les modèles de xénogreffe de cancer du sein caractérisé par une mutation du *PIK3CA*, l'inavolisib a entraîné une diminution de la croissance tumorale, qui était plus importante lorsqu'il était administré en association avec l'inhibiteur de la CDK4 et de la CDK6 (palbociclib) et une endocrinothérapie (fulvestrant), comparativement à tout autre traitement en monothérapie ou en doublet.

10.2 Pharmacodynamie

Liens entre l'exposition et la réponse

Le lien entre l'exposition et la réponse pour l'efficacité de l'inavolisib n'a pas été caractérisé de façon exhaustive.

Une exposition générale plus élevée à l'inavolisib a été associée à une plus forte fréquence d'anémie de grade 2 ou plus, d'hyperglycémie de grade 2 ou plus et de modification de la dose d'inavolisib en raison d'un effet indésirable.

Électrophysiologie cardiaque

La capacité de l'inavolisib d'allonger l'intervalle QT a été évaluée dans le cadre d'une analyse pharmacocinétique-pharmacodynamique portant sur 172 patients porteurs d'une tumeur solide localement avancée ou métastatique avec mutation du gène *PIK3CA* ayant reçu une dose de 3 mg à 12 mg d'inavolisib une fois par jour dans une étude non contrôlée, à plusieurs groupes de traitement et en mode ouvert. À la dose recommandée de ITOVEBI, un allongement moyen de l'intervalle QTc supérieur à 20 ms est peu probable.

10.3 Pharmacocinétique

Les propriétés pharmacocinétiques de l'inavolisib ont été déterminées chez des patients porteurs d'une tumeur solide localement avancée ou métastatique avec mutation du gène *PIK3CA*, y compris le cancer du sein, recevant un schéma posologique de 6 mg à 12 mg par jour par voie orale et chez des sujets en bonne santé recevant une dose unique de 9 mg.

Les paramètres pharmacocinétiques de l'inavolisib sont exprimés en moyennes géométriques (coefficient de variation géométrique en pourcentage [CV géo]) après l'administration de la posologie recommandée approuvée, sauf indication contraire. La SSC à l'état d'équilibre de l'inavolisib est de 1010 h*ng/ml (25 %) et la C_{max} est de 69 ng/ml (27 %). L'inavolisib a eu une pharmacocinétique proportionnelle à la dose (la SSC₀₋₂₄ à l'état d'équilibre est proportionnelle à la dose) chez les patients atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique, de la dose de 6 mg à 12 mg (de 0,7 à 1,3 fois la dose recommandée). Les concentrations à l'état d'équilibre devraient être atteintes au jour 5.

Tableau 7 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques de l'inavolisib chez des patients atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique

Paramètre pharmacocinétique	C _{max} à l'état d'équilibre (ng/ml)	t _{max} à l'état d'équilibre (h)	t _½ après une dose unique (h)	SSC _{0-τ} à l'état d'équilibre (h*ng/ml)	Cl (l/h)	Vd (l)
Moyenne géométrique (CV géo, %)	69 (27 %)	3 (0,5 à 4)	15 (22 %)	1010 (25 %)	8,83 (29 %)	155 (26 %)

Paramètre pharmacocinétique	C _{max} à l'état d'équilibre (ng/ml)	t _{max} à l'état d'équilibre (h)	t _½ après une dose unique (h)	SSC _{0-τ} à l'état d'équilibre (h*ng/ml)	Cl (l/h)	Vd (l)
<p>Les paramètres sont exprimés en moyennes géométriques (coefficient de variation géométrique en pourcentage [CV géo]) ou en médianes (min.-max.) pour le t_{max}.</p> <p>SSC_{0-τ} : surface sous la courbe de la concentration en fonction du temps de zéro à τ (τ = 24 heures pour l'inavolisib); C_{max} : concentration maximale; t_½ : demi-vie terminale; t_{max} : temps pour atteindre la C_{max}; V_d : volume de distribution (oral) apparent; Cl : clairance</p> <p>Les paramètres sont dérivés d'un modèle d'analyse pharmacocinétique de populations, sauf pour le t_{max} à l'état d'équilibre qui est fondé sur une analyse non compartimentale de données observées.</p>						

Absorption

Le délai avant l'atteinte de la concentration plasmatique maximale (T_{max}) a été atteint après une durée médiane de 3 heures (intervalle de 0,5 à 4 heures), à l'état d'équilibre, après l'administration d'une dose de 9 mg d'inavolisib une fois par jour, à jeun.

À une dose de 9 mg une fois par jour, le rapport des moyennes géométriques de l'accumulation était de 2,04.

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

On n'a observé aucun effet cliniquement significatif des aliments sur l'exposition à l'inavolisib.

Distribution

Le taux de liaison de l'inavolisib aux protéines plasmatiques était de 37 % et ne semblait pas dépendre de la concentration dans la gamme de concentrations évaluées (0,1–10 μM). Chez l'humain, le volume de distribution (oral) apparent estimé est de 155 l (26 %), et le rapport sang/plasma est de 0,794.

Métabolisme

Un métabolisme minimum a été détecté *in vitro* dans des incubations de microsomes hépatiques d'humain. Ce métabolisme oxydatif minimal semblait être médié par le CYP3A4/5.

Après l'administration par voie orale d'une dose radiomarquée unique de 9 mg d'inavolisib à des sujets en bonne santé, le médicament parent a été le principal composé apparenté présent dans le plasma et l'urine. Les métabolites totaux dans les excréta représentaient 42 % (35 % dans les fèces et 7 % dans l'urine) de la dose. L'hydrolyse était la principale voie métabolique sans métabolites oxydatifs détectés dans le plasma et représentant environ 2 % de la dose dans l'urine et les selles.

Élimination

Après l'administration par voie orale d'une dose radiomarquée unique de 9 mg d'inavolisib à des sujets en bonne santé, 48,5 % de la dose administrée a été retrouvée dans l'urine (40,4 % sous forme inchangée) et 48 %, dans les selles (10,8 % sous forme inchangée).

Dans les études cliniques, la moyenne géométrique de la demi-vie d'élimination individuelle pour l'inavolisib a été estimée à 15 heures (22 %), après l'administration d'une dose unique de 9 mg. La

clairance totale de l'inavolisib était estimée à 8,83 l/h (29 %).

Populations particulières et états pathologiques

- Enfants : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population. Aucune étude n'a été menée sur la pharmacocinétique de l'inavolisib chez les enfants.
- Personnes âgées : Selon une analyse pharmacocinétique de population, il n'y a pas de différences significatives sur le plan clinique entre les patients de 65 ans ou plus et ceux de moins de 65 ans pour ce qui est de l'exposition à l'inavolisib.
- Origine ethnique : aucune différence significative sur le plan clinique n'a été observée pour ce qui est des paramètres pharmacocinétiques de l'inavolisib en fonction de la covariable de la race (asiatique ou toutes les autres, la plupart étant de race blanche) selon une analyse pharmacocinétique de population.
- Insuffisance hépatique : les analyses pharmacocinétiques de populations ont indiqué qu'une légère insuffisance hépatique n'est pas une covariable importante dans l'exposition à l'inavolisib. Les paramètres pharmacocinétiques de l'inavolisib en présence d'insuffisance hépatique légère (bilirubine totale > limite supérieure de la normale [LSN] jusqu'à un maximum de 1,5 fois la LSN ou taux d'aspartate aminotransférase [AST] > LSN et bilirubine totale ≤ LSN) demeureraient comparables à ceux observés pour une fonction hépatique normale. L'effet d'une insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale de 1,5 à 3,0 fois la LSN, peu importe le taux d'AST) ou grave (bilirubine totale > 3,0 fois la LSN, peu importe le taux d'AST) sur la pharmacocinétique de l'inavolisib n'a pas été étudié.
- Insuffisance rénale : les analyses pharmacocinétiques de populations ont indiqué qu'une légère insuffisance rénale n'est pas une covariable importante dans l'exposition à l'inavolisib. Les paramètres pharmacocinétiques de l'inavolisib en présence d'insuffisance rénale légère (DFGe ≥ 60 à < 90 ml/min) demeureraient comparables à ceux observés pour une fonction rénale normale. L'effet d'une insuffisance rénale modérée (DFGe ≥ 30 à < 60 ml/min selon l'équation CKD-EPI) ou grave (DFGe < 30 ml/min) sur la pharmacocinétique de ITOVEBI n'a pas été étudié. L'utilisation de ITOVEBI n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#), [Insuffisance rénale](#)).
- Obésité : aucune différence significative sur le plan clinique n'a été observée pour ce qui est des paramètres pharmacocinétiques de l'inavolisib en fonction du poids corporel (de 39 à 159 kg) selon une analyse pharmacocinétique de population.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver à la température ambiante entre 15 et 30 °C.

Plaquette alvéolée : le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date de péremption figurant après la mention « EXP » sur l'emballage.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Mise au rebut des médicaments inutilisés ou périmés

Il y a lieu de limiter la libération de produits pharmaceutiques dans l'environnement. Les médicaments ne doivent pas être jetés dans les eaux usées, et il faut éviter de les jeter avec les ordures ménagères.

Tout produit pharmaceutique non utilisé ou tout déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

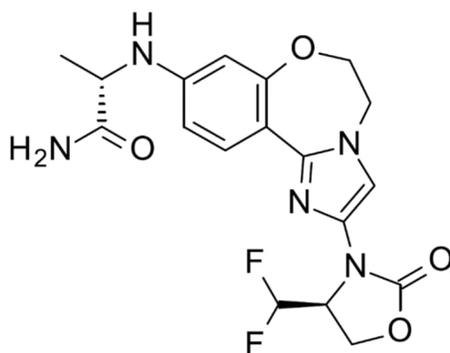
Dénomination commune : inavolisib

Nom chimique : (2*S*)-2-((2-[(4*S*)-4-(difluorométhyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-5,6-dihydroimidazo[1,2-*d*][1,4]benzoxazépin-9-yl)amino)propanamide

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₁₈H₁₉F₂N₅O₄

407,37 g/mol, 407,37 (M_r) (forme libre)

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : poudre de couleur blanche à blanc cassé, rose grisâtre, orange grisâtre ou jaune grisâtre, ou poudre contenant des agglomérats

À plus faible pH, la solubilité de l'inavolisib augmente. À pH 1, la solubilité augmente avec le temps, et l'équilibre n'est pas atteint dans les 4 premières heures.

Milieu aqueux ou tampon	pH du milieu	pH, 24 heures	Solubilité à 37 °C, 4 h (mg/ml)	Solubilité à 37 °C, 24 h (mg/ml)
Solution de HCl à 0,1 N	1,09	1,17	2,41	8,14
Tampon acétate à 50 mM	4,50	4,47	0,06	0,05
Tampon phosphate à 50 mM	6,80	6,78	0,05	0,04

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Cancer du sein localement avancé ou métastatique

Étude INAVO120

Données démographiques et plan de l'étude

Tableau 8 – Résumé des données démographiques de l'étude INAVO120 chez des patients atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge médian (min.-max.)	Sexe n (%)
Étude INAVO120	Étude de phase III avec répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo	ITOVEBI à 9 mg/placebo par voie orale 1 f.p.j. + palbociclib à 125 mg par voie orale 1 f.p.j. (21/7) + fulvestrant à 500 mg par voie IM T4S (jours 0 et 14 du premier cycle de 28 jours, puis le jour 0 de chaque cycle de 28 jours) Jusqu'à la PM ou l'apparition d'une toxicité inacceptable	Total : N = 325 ITOVEBI + palbo + fulv : n = 161 pbo + palbo + fulv : n = 164	54 ans (de 27 à 79)	F : 319 (98,2) H : 6 (1,8)

f.p.j. = fois par jour; fulv = fulvestrant; IM = intramusculaire; palbo = palbociclib; pbo = placebo; PM = progression de la maladie; T4S = toutes les 4 semaines

L'efficacité de ITOVEBI en association avec le palbociclib et le fulvestrant a été évaluée dans le cadre d'une étude de phase III, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo, menée chez des patients atteints d'un cancer du sein RH positif, HER2 négatif, avec mutation du *PIK3CA*, localement avancé ou métastatique, chez qui la maladie a progressé pendant ou dans les 12 mois suivant la fin d'une endocrinothérapie adjuvante et n'ayant reçu aucun traitement à action générale antérieur pour le cancer localement avancé ou métastatique. Les patients étaient exclus de l'étude s'ils étaient

atteints d'un diabète de type 1, ou d'un diabète de type 2 nécessitant un traitement à action générale en continu au début du traitement à l'étude.

Le statut mutationnel du gène *PIK3CA* a été déterminé prospectivement par l'analyse de l'ADN tumoral circulant (ADNtc) provenant du plasma au moyen d'un test de séquençage de nouvelle génération (SNG) dans un laboratoire central, ou dans des laboratoires locaux à l'aide de divers tests de réaction en chaîne de la polymérase (PCR) ou de SNG validés sur des échantillons de tissu tumoral ou de plasma.

En tout, 325 patients ont été répartis au hasard selon un rapport de 1:1 pour recevoir ITOVEBI à 9 mg (n = 161) ou un placebo (n = 164) par voie orale une fois par jour, en association avec le palbociclib et le fulvestrant, jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. De plus, les femmes en périménopause ou en préménopause et les hommes ont reçu un agoniste de la LHRH tout au long du traitement. La répartition aléatoire a été stratifiée selon la présence d'atteinte viscérale (oui ou non), la résistance à l'endocrinothérapie (primaire ou secondaire) et la région géographique (Amérique du Nord/Europe de l'Ouest, Asie, autre).

La résistance primaire à l'endocrinothérapie (ET) a été définie comme la survenue d'une récurrence durant les 2 premières années de l'ET adjuvante, la résistance secondaire à l'ET a été définie comme une récurrence survenant pendant l'ET adjuvante, mais après les 2 premières années ou comme une récurrence survenant dans les 12 mois suivant la fin de l'ET adjuvante.

Les caractéristiques démographiques et pathologiques initiales étaient les suivantes : âge médian de 54 ans (plage de 27 à 79 ans); 98,2 % étaient des femmes, dont 38,2 % étaient en périménopause ou en préménopause; 58,8 % étaient de race blanche, 38,2 % étaient asiatiques, 2,5 % étaient de race inconnue, 0,6 % étaient de race noire ou afro-américaine; 6,2 % étaient d'origine hispanique ou latine. Les patients avaient un indice fonctionnel selon l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 (63,4 %) ou 1 (36,3 %). Le tamoxifène (56,9 %) et les inhibiteurs de l'aromatase (50,2 %) étaient les médicaments le plus souvent utilisés comme endocrinothérapie adjuvante. Les données démographiques et les caractéristiques initiales de la maladie étaient équilibrées et comparables entre les groupes de traitement.

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était la survie sans progression évaluée par l'investigateur (SSP-INV) selon les critères RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*), version 1.1. Les critères d'évaluation secondaires de l'efficacité comprenaient la survie globale (SG), le taux de réponse objective (TRO) et la durée de la réponse (DR).

Étude INAVO120

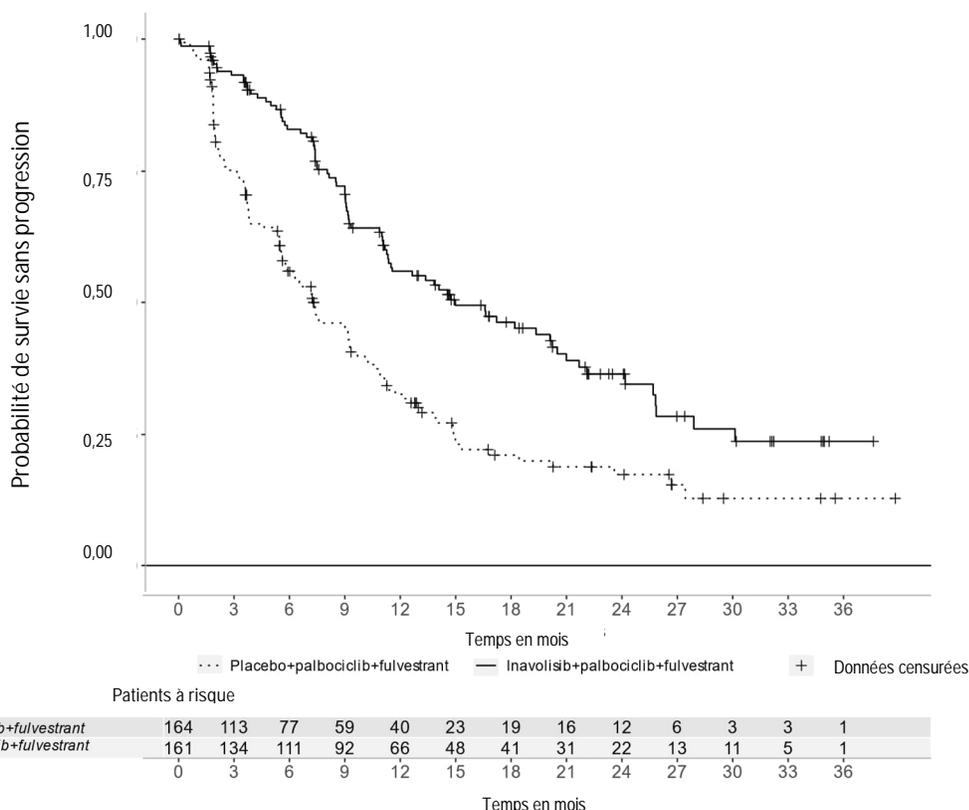
Résultats de l'étude

Les résultats relatifs à l'efficacité sont résumés au [Tableau 9](#) et à la [Figure 1](#). Les résultats relatifs à la SSP-INV ont été corroborés par les résultats concordants de l'évaluation centrale indépendante à l'insu (ECII).

Tableau 9 – Résultats relatifs à l'efficacité chez des patients atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique dans l'étude INAVO120

Critère d'efficacité	ITOVEBI + palbociclib + fulvestrant n = 161	placebo + palbociclib + fulvestrant n = 164
<i>Critère d'évaluation principal</i>		
SSP-INV ^a		
Patients ayant présenté une manifestation, n (%)	82 (50,9)	113 (68,9)
Médiane, mois (IC à 95 %)	15 (11,3–20,5)	7,3 (5,6–9,3)
Rapport des risques instantanés	0,43 (0,32–0,59)	
Valeur <i>p</i>	< 0,0001	
<i>Critères d'évaluation secondaires</i>		
Survie globale ^b		
Patients ayant subi une manifestation, n (%)	42 (26,1)	55 (33,5)
Médiane, mois (IC à 95 %)	NE (27,3–NE)	31,1 (22,3–NE)
Rapport des risques instantanés (IC à 95 %)	0,64 (0,43–0,97)	
Valeur <i>p</i>	0,0338	
Taux de réponse objective ^{a,c}		
Patients ayant obtenu une RC ou une RP, n (%)	94 (58,4)	41 (25)
IC à 95 %	(50,4–66,1)	(18,6–32,3)
Durée de la réponse		
Durée médiane de la réponse, mois (IC à 95 %)	18,4 (10,4–22,2)	9,6 (7,4–16,6)
IC = intervalle de confiance; NE = non évaluable; RC = réponse complète; RP = réponse partielle; SSP-INV = survie sans progression évaluée par l'investigateur		
^a Selon les critères RECIST, version 1.1		
^b D'après l'analyse préliminaire. En dessous du seuil d'arrêt pour l'analyse intérimaire ($p \leq 0,0098$), le seuil de signification statistique n'a pas été atteint.		
^c Le TRO est défini comme la proportion de patients qui ont obtenu une RC ou une RP lors de deux évaluations consécutives effectuées à ≥ 4 semaines d'intervalle, selon l'évaluation faite par l'investigateur.		

Figure 1 – Survie sans progression évaluée par l’investigateur chez des patients atteints d’un cancer du sein localement avancé ou métastatique lors de l’étude INAVO120



L’étude a satisfait son critère d’évaluation principal, à savoir la survie sans progression évaluée par l’investigateur. L’ajout de ITOVEBI à l’association palbociclib-fulvestrant a entraîné une prolongation statistiquement significative de la SSP médiane en réduisant de 57 % le risque de progression de la maladie ou de décès chez les patients atteints d’un cancer du sein localement avancé ou métastatique RH positif, HER2 négatif et avec mutation du gène *PIK3CA* (rapport des risques instantanés [RRI] = 0,43 [IC à 95 % : 0,32–0,59], $p < 0,0001$). Des analyses prédéfinies de la SSP évaluée par l’investigateur ont mis en évidence un effet du traitement globalement uniforme en faveur du groupe ITOVEBI dans les sous-groupes définis notamment selon l’âge, le sexe, l’origine ethnique, la race, l’indice fonctionnel ECOG, le statut ménopausique, la présence d’atteinte viscérale (oui ou non), la présence de métastases hépatiques (oui ou non), le nombre d’organes touchés par des métastases et la résistance à l’endocrinothérapie (primaire ou secondaire). Lors de l’analyse préliminaire, bien que le critère d’évaluation secondaire principal, la survie globale, ne soit pas significatif sur le plan statistique, il confirme le critère d’évaluation principal.

Résultats signalés par les patients

Les patients ont rendu compte de sept effets toxiques symptomatiques sélectionnés (diarrhée, nausées, vomissements, fatigue, plaies dans la bouche, diminution de l'appétit et éruption cutanée) à l'aide du questionnaire PRO-CTCAE (*Patient-Reported Outcomes – Common Terminology Criteria for Adverse Events*) qui correspondent aux effets secondaires connus à signaler de ITOVEBI, du palbociclib et du fulvestrant, ainsi que le degré global d'inconfort dû aux effets secondaires du traitement évalué par un item ou une question unique.

Dans les deux groupes, la proportion de patients ayant répondu aux évaluations était > 90 % au début de l'étude et > 80 % aux points d'évaluation subséquents où > 50 % des patients randomisés suivaient le traitement.

Dans les deux groupes, plus de 70 % des patients ont attribué les degrés « modérée »/« modérément » ou moins comme pire degré pour la diminution de l'appétit, les nausées et les vomissements après le début de l'étude, et plus de 60 % des patients ont attribué ces degrés pour les plaies dans la bouche, la diarrhée et la fatigue. De plus fortes proportions de patients dans le groupe ITOVEBI ont rapporté des effets toxiques symptomatiques de degrés « intense »/« fréquemment » ou « très intense »/« presque constamment » après le début de l'étude; ces différences étaient les plus marquées pour les plaies de la bouche, la diminution de l'appétit et la diarrhée (Tableau 10). Après le début de l'étude, 53,9 % et 40,5 % des patients du groupe ITOVEBI et du groupe placebo, respectivement, ont rapporté une éruption cutanée.

Tableau 10 : Proportion de patients ayant rapporté les pires degrés dans l'évaluation des symptômes à l'aide du questionnaire PRO-CTCAE après le début de l'étude INAVO120

Symptôme (indicateur) ^a	Score au début de l'étude ≤ 1 ^a		Score après le début de l'étude ≤ 2 ^a		Score après le début de l'étude ≥ 3 ^a	
	inavo+P+F (n = 148)	pbo+P+F (n = 152)	inavo+P+F (n = 152)	pbo+P+F (n = 158)	inavo+P+F (n = 152)	pbo+P+F (n = 158)
Plaies dans la bouche (intensité), %	97,3	97,4	69,7	91,1	30,2	8,9
Baisse de l'appétit (intensité), %	89,9	91,5	73	87,4	27	12,7
Nausées (fréquence), %	89,2	91,4	80,3	86,7	19,7	13,3

Symptôme (indicateur) ^a	Score au début de l'étude ≤ 1 ^a		Score après le début de l'étude ≤ 2 ^a		Score après le début de l'étude ≥ 3 ^a	
	Vomissements (fréquence), %	95,9	98	94,1	96,8	5,9
Diarrhée (fréquence), %	91,2	93,5	67,1	89,9	32,9	10,1
Fatigue (intensité), %	73,6	73	63,2	72,8	36,8	27,2
Symptôme (indicateur)	Présence au début de l'étude		Présence après le début de l'étude			
	inavo+P+F (n = 148)	pbo+P+F (n = 152)	inavo+P+F (n = 152)		pbo+P+F (n = 158)	
Éruption cutanée (oui/non), %	94,6 (non)	95,4 (non)	53,9 (oui)		40,5 (oui)	
inavo+P+F = groupe Itovebi plus palbociclib et fulvestrant; pbo+P+F = groupe placebo plus palbociclib et fulvestrant; s. o. : sans objet ^a La notation des symptômes repose sur trois indicateurs, soit la quantité, la fréquence et l'intensité; l'échelle des scores est la suivante : 0 = « pas du tout », « jamais », « aucune »; 1 = « un peu », « rarement », « légère »; 2 = « modérément », « occasionnellement », « modérée »; 3 = « beaucoup », « fréquemment », « intense »; 4 = « énormément », « presque constamment », « très intense ».						

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Les principaux effets de l'inavolisib observés au cours des études sur la toxicité de doses répétées comprenaient l'hyperglycémie et la perte pondérale chez les rats et les chiens, l'inflammation chez les chiens, l'hypocellularité médullaire, l'atrophie des tissus glandulaires et de l'appareil reproducteur, la dégénérescence du cristallin chez les rats, la déplétion lymphoïde, et le gonflement des fibres du cristallin et la vacuolisation du cortex cristallin chez le chien. La dose sans effet nocif observé (DSENO) était de 1,5 mg/kg/jour et de 0,3 mg/kg/jour chez les rats et les chiens, respectivement, ce qui correspond à un taux d'exposition de 0,44 fois et 0,56 fois l'exposition produite chez l'humain par la dose clinique de 9 mg.

Ces manifestations, généralement proportionnelles à la dose et réversibles, ont été considérées comme contrôlables ou traitables sur le plan clinique. Le gonflement des fibres du cristallin et la vacuolisation du cortex cristallinien chez les chiens (à un taux d'exposition $\geq 0,56$ fois l'exposition produite chez l'humain par la dose clinique de 9 mg) étaient réversibles. La dégénérescence des fibres du cristallin constatée chez les rats (à un taux d'exposition $\geq 3,6$ fois l'exposition produite chez l'humain par la dose clinique de 9 mg) a été considérée comme irréversible.

Cancérogénicité

Aucune étude n'a été menée pour évaluer le pouvoir cancérigène de l'inavolisib.

Génotoxicité

L'inavolisib n'était pas mutagène lors du test de mutagenèse bactérienne.

L'inavolisib a présenté une clastogénicité lors d'un dosage *in vitro* des lymphocytes humains. Cependant, on n'a observé aucun signe de génotoxicité *in vivo* causée par l'inavolisib (clastogénicité, aneugénicité ou lésion de l'acide désoxyribonucléique) lors du test du micronoyau et du test des comètes menés chez des rats à des doses allant jusqu'à une dose maximale tolérée (DMT) de 16,1 fois l'exposition produite chez l'humain par la dose clinique de 9 mg.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Dans le cadre d'une étude sur le développement embryofœtal menée sur des rats Sprague Dawley, l'inavolisib a eu des effets proportionnels à la dose sur le développement embryofœtal (à un taux d'exposition $\geq 0,8$ fois l'exposition produite chez l'humain par la dose clinique de 9 mg), notamment des diminutions du poids corporel du fœtus et du poids du placenta, des pertes après la nidation, une viabilité fœtale moindre et une tératogénicité (malformations externes viscérales et squelettiques chez les fœtus, y compris œdème, anasarque, absence de bourgeon oculaire, microphthalmie, fusion de l'arc thoracique et cyphose de la colonne vertébrale).

Aucune étude portant particulièrement sur la fertilité n'a été menée pour l'inavolisib.

Chez des rats mâles, une atrophie liée à la dose de la prostate et des vésicules séminales et une diminution du poids des organes sans corrélat microscopique dans l'épididyme et les testicules ont été observés (à des taux d'exposition $\geq 0,4$ fois l'exposition produite chez l'humain par la dose clinique de 9 mg). Dans l'étude de 1 mois sur la toxicité menée chez des chiens, un épaississement focal du contenu des tubes séminifères, des spermatides multinucléés dans les testicules et une dégénérescence/nécrose épithéliale dans l'épididyme ont été observés (à un taux d'exposition ≥ 2 fois l'exposition produite chez l'humain par la dose clinique de 9 mg). Des spermatides multinucléés dans les testicules ont persisté tout au long de la période de récupération de 4 semaines. Cependant, ni effet microscopique lié à l'inavolisib dans les testicules et les épididymes ni effet sur la numération, la motilité ou la morphologie des spermatozoïdes n'ont été observés à des expositions similaires dans l'étude de toxicité de 3 mois chez le chien.

Chez des rates, une atrophie minime ou légère et réversible de l'utérus et du vagin et une diminution des follicules ovariens ont été observées (à un taux d'exposition $\geq 1,1$ fois l'exposition produite chez l'humain par la dose clinique de 9 mg) dans le cadre d'une étude de toxicité de 4 semaines. Des manifestations évocatrices d'une interruption/altération du cycle œstral ont été observées (à un taux d'exposition $\geq 1,5$ fois l'exposition produite chez l'humain par la dose clinique de 9 mg) au cours de l'étude de toxicité de 3 mois menée chez des rates.

Toxicologie particulière

L'inavolisib n'a pas été associé à un risque de phototoxicité dans l'épreuve *in vitro* menée sur des fibroblastes 3T3 de souris Balb/c.

Renseignements destinés aux patient·e·s

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr ITOVEBI®

comprimés d'inavolisib

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à utiliser ITOVEBI et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement, et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur ITOVEBI sont disponibles.

Encadré sur les mises en garde et précautions importantes

ITOVEBI pourrait entraîner des effets secondaires parmi lesquels on retrouve notamment :

- l'hyperglycémie (taux élevé de sucre dans le sang). Votre professionnel de la santé vous fera passer des tests sanguins avant et pendant le traitement par ITOVEBI. Restez bien hydraté avant et pendant le traitement par ITOVEBI. Votre professionnel de la santé surveillera votre taux de sucre sanguin et vous traitera au besoin. Il pourrait vous traiter avec un médicament appelé « metformine ».

Pour en savoir davantage sur cet effet et d'autres effets secondaires graves, consultez le tableau Effets secondaires graves et mesure à prendre ci-dessous.

À quoi sert ITOVEBI

ITOVEBI est utilisé en association avec le palbociclib et le fulvestrant pour traiter le cancer du sein chez l'adulte. Le cancer du sein :

- est résistant à l'endocrinothérapie (réapparaît pendant que le patient reçoit ou après que le patient a terminé un traitement hormonal)
- est RH positif (avec récepteurs hormonaux positifs)
- est HER2 négatif (négatif pour le récepteur du facteur de croissance épidermique humain 2)
- présente un changement (mutation) dans un gène appelé « *PIK3CA* », et
- s'est propagé aux tissus ou aux ganglions lymphatiques avoisinants ou à d'autres parties du corps.

Avant le début du traitement par ITOVEBI, un examen sera réalisé afin de confirmer si ITOVEBI vous convient.

Comment fonctionne ITOVEBI

ITOVEBI agit en bloquant les effets d'une protéine qui est fabriquée par le gène *PIK3CA* muté. Son action aide à détruire les cellules cancéreuses et à ralentir la croissance et la propagation du cancer.

Les ingrédients de ITOVEBI sont :

Ingrédient médicinal : inavolisib

Ingrédients non médicinaux : alcool polyvinylique, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, eau purifiée, glycolate d'amidon sodique, lactose, oxyde de fer jaune (comprimé à 9 mg seulement), oxyde de fer rouge, polyéthylèneglycol, stéarate de magnésium, talc

ITOVEBI se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés : 3 mg et 9 mg

- Chaque comprimé à 3 mg contient 3 mg d'inavolisib.
- Chaque comprimé à 9 mg contient 9 mg d'inavolisib.

N'utilisez pas ITOVEBI dans les cas suivants :

- vous êtes allergique à l'inavolisib ou à tout autre ingrédient de ITOVEBI ou à l'un des composants du contenant.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser ITOVEBI, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- si vous êtes enceinte ou prévoyez concevoir. ITOVEBI peut nuire à l'enfant à naître;
- si vous avez des problèmes de rein;
- si vous avez ou avez déjà eu des taux élevés de sucre dans le sang, le diabète, le diabète gestationnel, des antécédents familiaux de diabète;
- si vous êtes âgé de 65 ans ou plus.

Autres mises en garde

Stomatite (plaies dans la bouche, rougeur et enflure de la muqueuse de la bouche) : ITOVEBI peut causer une stomatite. Votre professionnel de la santé vous surveillera pour déceler des signes ou symptômes de stomatite et vous traitera au besoin.

Diarrhée : ITOVEBI peut causer une diarrhée grave, ce qui peut entraîner une déshydratation et des problèmes de rein. Votre professionnel de la santé surveillera votre taux d'électrolytes et vous traitera au besoin.

Pour en savoir davantage sur ces effets et d'autres effets secondaires graves, consultez le tableau Effets secondaires graves et mesure à prendre ci-dessous.

Analyses de sang pour l'hyperglycémie (taux élevé de sucre dans le sang)

- Votre professionnel de la santé vous fera subir des analyses de sang avant, pendant et après le traitement par ITOVEBI. Ces analyses permettront de vérifier la santé de votre sang et votre taux de sucre sanguin.
- Votre professionnel de la santé pourrait aussi vous demander de vérifier votre taux de sucre sanguin à la maison. Il vous dira exactement comment et quand mesurer le sucre dans votre sang.
 - Suivez toujours les directives exactes de votre professionnel de la santé pour vérifier le taux de sucre sanguin. Cela aide à détecter rapidement si ce taux est élevé.

- Votre professionnel de la santé vous dira si votre taux de sucre sanguin est anormal et si vous avez besoin d'un traitement. Le traitement pourrait comprendre des médicaments ou des modifications du mode de vie comme un régime et de l'exercice.

Grossesse et allaitement

- Si vous êtes enceinte, êtes apte à concevoir ou prévoyez concevoir, il y a des risques dont vous devez discuter avec votre professionnel de la santé.
- Vous ne devez pas prendre ITOVEBI si vous êtes enceinte. Cela pourrait porter atteinte à l'enfant à naître.
- Il est possible que votre professionnel de la santé vous demande de faire un test de grossesse avant que vous commenciez à prendre ITOVEBI. Le test devra démontrer que vous n'êtes pas enceinte.
- Si vous pensez être enceinte ou concevez pendant votre traitement par ITOVEBI, ou concevez pendant que votre partenaire masculin prend ITOVEBI, informez-en votre professionnel de la santé sans tarder.
- Vous ne devez pas allaiter pendant que vous prenez ITOVEBI et pendant 1 semaine après la prise de la dernière dose.

Méthodes de contraception chez les femmes et les hommes

- Femmes : utilisez une méthode de contraception non hormonale pendant le traitement et pendant 1 semaine après la prise de la dernière dose. Demandez à votre professionnel de la santé quelles méthodes contraceptives pourraient vous convenir.
- Hommes : utilisez une méthode de contraception efficace chaque fois que vous avez une relation sexuelle avec une femme qui est enceinte, peut être enceinte ou est apte à concevoir. Continuez d'utiliser une méthode contraceptive efficace pendant 1 semaine après la prise de la dernière dose. Demandez à votre professionnel de la santé quelles méthodes contraceptives pourraient vous convenir.
 - Si, pendant votre traitement par ITOVEBI, votre partenaire sexuelle conçoit ou pense être enceinte, informez-en votre professionnel de la santé sans tarder.

Fertilité chez les femmes et les hommes

- Le traitement par ITOVEBI peut avoir un effet sur votre aptitude à concevoir un enfant. Si vous avez des questions à ce sujet, consultez votre professionnel de la santé.

Enfants et adolescents

- ITOVEBI n'est pas destiné aux enfants et aux adolescents âgés de moins de 18 ans.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.

Comment utiliser ITOVEBI

- Prenez toujours ce médicament exactement de la manière indiquée par votre professionnel de la santé. Si vous avez un doute, consultez-le.
- Prenez ITOVEBI avec ou sans nourriture, à la même heure chaque jour.
- Avalez les comprimés en entier sans les broyer, les mâcher ou les couper.

- Prenez ITOVEBI aussi longtemps que votre professionnel de la santé vous le prescrit. N'arrêtez pas de prendre ce médicament sauf si votre professionnel de la santé vous le demande.

Dose habituelle

Adultes : prenez ITOVEBI exactement comme on vous l'a prescrit. Votre professionnel de la santé déterminera quelle dose est appropriée pour vous.

- Il est possible que votre professionnel de la santé réduise votre dose, arrête le traitement pendant un certain temps ou mette fin au traitement de façon définitive. Cela peut se produire si vous éprouvez des effets secondaires graves.
- Vous recevrez aussi un traitement par le palbociclib et le fulvestrant. Votre professionnel de la santé déterminera la dose et le schéma de traitement.

Surdose

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité de ITOVEBI, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, le centre antipoison de votre région ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de signes ou de symptômes.

Dose oubliée

- Si vous avez oublié de prendre une dose de ITOVEBI, vous pouvez la prendre jusqu'à 9 heures après le moment où vous auriez dû la prendre.
- Si plus de 9 heures se sont écoulées depuis l'heure à laquelle vous deviez la prendre, vous devrez sauter la dose de cette journée. Le lendemain, prenez la dose à l'heure habituelle.
- Ne prenez pas une dose supplémentaire pour compenser celle que vous avez oubliée.
- Si vous vomissez après avoir pris une dose de ITOVEBI, ne prenez pas une autre dose le jour même. Prenez votre dose habituelle de ITOVEBI à l'heure habituelle le lendemain.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ITOVEBI?

Lorsque vous prenez ITOVEBI, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, parlez-en à votre professionnel de la santé.

- Diarrhée
- Fatigue
- Nausées (maux de cœur), vomissements
- Éruption cutanée
- Peau sèche
- Perte d'appétit
- Maux de tête
- Perte de cheveux ou éclaircissement des cheveux
- Perte de poids
- Douleur abdominale

- Yeux secs
- Dérangements d'estomac ou indigestion
- Changement du goût des aliments ou perte du goût
- COVID-19 ou symptômes de rhume

ITOVEBI peut entraîner des résultats anormaux aux analyses de sang. Votre professionnel de la santé vous fera faire des prises de sang avant, pendant et après le traitement. Ces analyses permettront à votre professionnel de la santé de savoir quel est l'effet de ITOVEBI sur votre sang.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez un professionnel de la santé.		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux.
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Hyperglycémie (taux élevé de sucre dans le sang) : difficulté à respirer, confusion, nausées et vomissements, douleur à l'estomac, bouche sèche ou soif très intense (déshydratation), besoin plus fréquent d'uriner ou production d'une plus grande quantité d'urine, vision trouble, augmentation anormale de l'appétit, perte de poids, haleine fruitée, rougeur du visage et peau sèche, somnolence ou fatigue anormale et sensation de tête légère			✓
Stomatite (plaies dans la bouche, rougeur et enflure de la muqueuse de la bouche) : gencives douloureuses, rouges, luisantes ou enflées, plaies sur la langue, dans la bouche ou dans la gorge, sang dans la bouche, déglutition ou élocution difficile ou douloureuse, bouche sèche, légère sensation de brûlure ou douleur causée par la consommation d'aliments, rougeur et enflure de la muqueuse de la bouche		✓	
Infection des voies urinaires (infection de l'appareil urinaire, soit les reins, les uretères, la vessie et l'urètre) : douleur ou sensation de brûlure à la miction, mictions fréquentes, sang dans l'urine, douleur au bassin, urines très odorantes, urines troubles		✓	
FRÉQUENT			
Diarrhée, nausées, vomissements (graves) : déshydratation, soif, urines foncées,		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez un professionnel de la santé.		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux.
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
diminution du débit urinaire, sang dans l'urine et gain de poids (à cause de la rétention de liquide)			

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada

- en visitant le site Web de déclaration des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

- Conservez à la température ambiante entre 15 et 30 °C.
- Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.
Ne prenez pas ce médicament après la date de péremption (EXP) inscrite sur l'emballage. Cette date correspond au dernier jour du mois indiqué. Ne prenez pas ce médicament si vous constatez que l'emballage est endommagé ou s'il montre des signes de dégradation.
- Les médicaments ne doivent pas être jetés dans les égouts ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment jeter les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

Pour en savoir plus sur ITOVEBI :

- Parlez-en à votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), le site Web du fabricant

[www.rochecanada.com], ou peut être obtenu en téléphonant au 1-888-762-4388.

Le présent feuillet a été rédigé par Hoffmann-La Roche Limited/Limitée.

Dernière révision : 14 février 2025

ITOVEBI® est une marque déposée de F. Hoffmann-La Roche AG, utilisée sous licence.

© 2025 Hoffmann-La Roche Limited/Limitée



Hoffmann-La Roche Limited/Limitée
Mississauga (Ontario) L5N 5M8