

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Itovebi 3 mg филмирани таблетки

Itovebi 9 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Itovebi 3 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 3 mg инаволисиб (inavolisib).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 22 mg лактоза.

Itovebi 9 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 9 mg инаволисиб (inavolisib).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 66 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Itovebi 3 mg филмирани таблетки

Червена, кръгла, двойноизпъкнала филмирана таблетка с вдлъбнато релефно означение „INA 3“ от едната страна. Приблизителен диаметър: 6 mm.

Itovebi 9 mg филмирани таблетки

Розова, овална филмирана таблетка с вдлъбнато релефно означение „INA 9“ от едната страна. Приблизителен размер: 13 mm (дължина), 6 mm (широчина).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Itovebi в комбинация с палбоциклиб и фулвестрант е показан за лечение на възрастни пациенти с PIK3CA-мутирал, положителен за естроген-рецептор (ER), HER2-отрицателен, локално авансирал или метастатичен рак на млечната жлеза след рецидив при ендокринно лечение или в рамките на 12 месеца след завършване на адювантно ендокринно лечение (вж. точка 5.1).

Пациентите, лекувани преди това с CDK 4/6 инхибитор на в рамките на (нео)адювантна терапия, трябва да са имали интервал от най-малко 12 месеца между прекратяване на лечението с CDK 4/6 инхибитор и установяването на рецидив.

При жени в пре-/перименопауза и при мъже ендокринната терапия трябва да се съчетае с агонист на лутеинизиращ хормон-освобождаващ хормон (LHRH).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Itovebi трябва да се започне от лекар с опит в употребата на противоракови терапии.

Пациентите с ER-положителен, HER2-отрицателен, локално авансирал или метастатичен рак на млечната жлеза трябва да бъдат подбрани за лечение с Itovebi въз основа на наличието на една или повече *PIK3CA* мутации в туморна или плазмена проба, като се използва медицинско изделие с CE маркировка за *in vitro* диагностика (IVD) със съответно предназначение (вж. точка 5.1). Ако не е налично IVD с CE маркировка, трябва да се използва алтернативен валидиран тест. Ако в единия вид проба не се открие мутация, може да се открие мутация в другия вид проба, ако има такава.

Дозировка

Препоръчителната доза Itovebi е 9 mg перорално веднъж дневно със или без храна.

Itovebi трябва да се прилага в комбинация с палбоциклиб и фулвестрант. Препоръчителната доза палбоциклиб е 125 mg перорално веднъж дневно в продължение на 21 последователни дни, последвани от 7 дни без лечение, за да се получи пълен цикъл от 28 дни.

Препоръчителната доза фулвестрант е 500 mg, прилагани интрамускулно в дни 1, 15 и 29, след това веднъж месечно. За повече информация вижте кратката характеристика на продукта (КХП) на палбоциклиб и фулвестрант.

Лечението на пре-/перименопаузални жени и мъже с Itovebi трябва да включва и LHRH агонист в съответствие с местната клинична практика.

Продължителност на лечението

Препоръчва се пациентите да бъдат лекувани с Itovebi до прогресия на заболяването или до неприемлива токсичност.

Закъснял прием или пропуснати дози

Пациентите трябва да бъдат насърчавани да приемат дозата си приблизително по едно и също време всеки ден. Ако се пропусне доза Itovebi, тя може да се приеме в рамките на 9 часа след времето, когато обикновено се приема. След повече от 9 часа дозата трябва да бъде пропусната за този ден. На следващия ден Itovebi трябва да се приеме в обичайното време. Ако пациентът повърне след приемане на дозата Itovebi, пациентът не трябва да приема допълнителна доза през този ден и трябва да възобнови обичайния график на приемане на следващия ден в обичайното време.

Промени на дозата

Овлабяването на нежелани реакции може да изисква временно прекъсване на приема, намаляване на дозата или прекратяване на лечението с Itovebi. Указания относно препоръчителното намаляване на дозата при нежелани реакции са представени в Таблица 1.

Таблица 1: Указания за намаляване на дозата при нежелани реакции

Дозово ниво	Доза и график
Начална доза	9 mg дневно
Първо намаляване на дозата	6 mg дневно
Второ намаляване на дозата	3 mg дневно ^a
^a Лечението с Itovebi трябва да бъде окончателно прекратено, ако пациентите не могат да понасят дневната доза от 3 mg.	

Дозата на Itovebi може да се увеличи отново до максимална дневна доза 9 mg въз основа на клинична оценка на пациента от страна на лекуващия лекар. Указания за промяна на дозата при конкретни нежелани реакции са представени в Таблицы 2 – 4.

Хипергликемия

Таблица 2: Промяна на дозата и лечение на хипергликемия

Нива на глюкоза на гладно ^a	Препоръка
> ULN до 160 mg/dl (> ULN до 8,9 mmol/l)	• Не се изисква корекция на дозата Itovebi. • Обмислете промени в хранителния режим (напр. диета с ниско съдържание на въглехидрати) и се уверете, че има адекватна хидратация. • Обмислете започване или повишаване на пероралното антихипергликемично лечение^b при пациенти с рискови фактори за хипергликемия^b.
> 160 до 250 mg/dl (> 8,9 – 13,9 mmol/l)	• Прекъснете Itovebi, докато нивото на глюкоза на гладно се понижи до ≤ 160 mg/dl ($\leq 8,9$ mmol/l). • Започнете или засилете антихипергликемичното лечение^b. • Възобновете Itovebi при същото дозово ниво. • Ако нивото на глюкоза на гладно продължава да е > 200 – 250 mg/dl ($> 11,1$ – $13,9$ mmol/l) в продължение на 7 дни при подходящо антихипергликемично лечение, се препоръчва консултация с медицински специалист с опит в лечението на хипергликемия.
> 250 до 500 mg/dl (> 13,9 – 27,8 mmol/l)	• Прекъснете Itovebi. • Започнете или увеличете антихипергликемичното лечение^b. • Ако е необходимо, приложете подходяща хидратация. • Ако нивото на глюкоза на гладно се понижи до ≤ 160 mg/dl ($\leq 8,9$ mmol/l) в рамките на 7 дни, възобновете Itovebi със същото дозово ниво. • Ако нивото на глюкоза на гладно се понижи до ≤ 160 mg/dl ($\leq 8,9$ mmol/l) в рамките на ≥ 8 дни, възобновете Itovebi с едно по-ниско дозово ниво (вж. Таблица 1). • Ако ниво на глюкоза на гладно > 250 до 500 mg/dl ($> 13,9$ – $27,8$ mmol/l) се установи отново в рамките на 30 дни, прекъснете Itovebi, докато нивото на глюкозата на гладно се понижи до ≤ 160 mg/dl ($\leq 8,9$ mmol/l). Възобновете Itovebi с едно по-ниско дозово ниво (вж. Таблица 1).

Нива на глюкоза на гладно ^a	Препоръка
> 500 mg/dl (> 27,8 mmol/l)	• Прекъснете Itovebi. • Започнете или увеличете антихипергликемичното лечение^б. • Оценете за обемно изчерпване и кетоза и приложете подходяща хидратация. • Ако нивото на глюкоза на гладно се понижи до ≤ 160 mg/dl ($\leq 8,9$ mmol/l), възобновете Itovebi с едно по-ниско дозово ниво (вж. Таблица 1). • Ако ниво на глюкозата на гладно > 500 mg/dl (> 27,8 mmol/l) установи отново в рамките на 30 дни, прекратете окончателно Itovebi.
ULN = горна граница на нормата ^a Нивата на глюкоза на гладно (плазмена глюкоза на гладно [FPG] или кръвна глюкоза на гладно [FBG]) трябва да се проверят преди започване на лечение. Нивата на глюкоза на гладно, посочени в тази таблица, отразяват хипергликемия със степен, определена съгласно „Общи терминологични критерии за нежелани събития“ (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE), версия 4.03. ^б Започнете приложение на антихипергликемично лечение като метформин, инхибитори на натриево-глюкозния котранспортер 2 (sodium-glucose cotransporter-2, SGLT2), инсулинови сенситайзери (като тиазолидиндиони), инхибитори на дипептидил пептидаза-4 (DPP-4) или инсулин и прегледайте съответната кратка характеристика на продукта относно препоръките във връзка с приложението и титрирането на дозата, както и местните ръководства за лечение на хипергликемия. Метформин се препоръчва в проучването INAVO120 като предпочитано първоначално средство. Вижте точки 4.4 и 4.8. ^в Вижте точка 4.4 относно рисковите фактори за хипергликемия.	

Стоматит

Таблица 3: Промяна на дозата и лечение на стоматит

Степен ^a	Препоръка
Степен 1	• Не е необходима корекция на Itovebi. • Започнете или увеличете съответната терапия (напр. вода за уста, съдържаща кортикостероид) според клиничната необходимост.
Степен 2	• Спрете Itovebi до възстановяване до степен ≤ 1. • Започнете или увеличете съответното лечение. Възобновете Itovebi със същото дозово ниво. • При повтарящ се стоматит степен 2 спрете Itovebi до възстановяване до степен ≤ 1, след което възобновете Itovebi с едно по-ниско дозово ниво (вж. Таблица 1).
Степен 3	• Спрете Itovebi до възстановяване до степен ≤ 1. • Започнете или увеличете подходящото лечение. Възобновете Itovebi при едно по-ниско дозово ниво (вж. Таблица 1).
Степен 4	• Преустановете окончателно Itovebi.
^a Въз основа на CTCAE версия 5.0.	

Таблица 4: Промени на дозата и лечение на други нежелани реакции

Степен ^a	Препоръка
За всички степени: започнете поддържаща терапия и проследявайте според клиничната необходимост.	
Степен 1	• Не е необходима корекция на Itovebi.
Степен 2	• Обмислете прекъсване на Itovebi според клиничната необходимост до възстановяване до степен ≤ 1. • Възобновете Itovebi със същото дозово ниво.
Степен 3, първо събитие	• Прекъснете Itovebi до възстановяване до степен ≤ 1. • Възобновете Itovebi със същото дозово ниво или едно по-ниско дозово ниво въз основа на клиничната оценка (вж. Таблица 1).
Степен 3, повтарящи се ИЛИ Степен 4, неживотозастрашаващи	• Прекъснете Itovebi до възстановяване до степен ≤ 1. • Възобновете Itovebi с едно по-ниско дозово ниво (вж. Таблица 1).
Степен 4, животозастрашаващи	• Прекратете окончателно Itovebi.
^a Въз основа на CTCAE версия 5.0.	

Специални популации

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Itovebi при деца и юноши на възраст 0 – 17 години не са установени. Липсват данни.

Старческа възраст

Не е необходима корекция на дозата Itovebi при пациенти на възраст ≥ 65 години въз основа на популационния фармакокинетичен анализ. Налични са ограничени данни при пациенти ≥ 65 годишна възраст (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Препоръчителната начална доза Itovebi при пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане (eGFR 30 до < 60 ml/min въз основа на CKD-EPI) е 6 mg перорално веднъж дневно. Не се изисква корекция на дозата при пациенти с лека степен на бъбречно увреждане (eGFR 60 до < 90 ml/min). Безопасността и ефикасността на Itovebi не са установени при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се изисква корекция на дозата при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (общ билирубин $> \text{ULN}$ до $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ или $\text{AST} > \text{ULN}$ и общ билирубин $\leq \text{ULN}$). Безопасността и ефикасността на Itovebi не са установени при пациенти с умерена до тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Начин на приложение

Itovebi е за перорално приложение. Таблетките могат да се приемат със или без храна. Таблетките трябва да се поглъщат цели и да не се дъвчат, разтрошават, разтварят или делят.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хипергликемия

Безопасността и ефикасността на Itovebi при пациенти със захарен диабет тип 1 или тип 2, които се нуждаят от текуща антихипергликемична терапия, не са проучени, тъй като тези пациенти са изключвани от проучването INAVO120. Само 1 пациент с диабет тип 2 е бил включен в групата с Itovebi от проучването INAVO120, което трябва да се вземе под внимание, когато се предписва Itovebi на пациенти със захарен диабет. Пациенти с анамнеза за захарен диабет може да се нуждаят от интензивно антихипергликемично лечение и по-често изследване на глюкоза на гладно по време на лечението с Itovebi. Лечение с Itovebi не трябва да се започва до оптимизиране на нивата на глюкоза на гладно. Преди започване на Itovebi трябва да се обмисли консултация с медицински специалист с опит в лечението на хипергликемия.

Често се съобщава за хипергликемия при пациенти, лекувани с Itovebi. Има тежки случаи на хипергликемия, включително кетоацидоза с летални усложнения.

В проучването INAVO120 хипергликемията се овладява с антихипергликемично лечение и адаптиране на дозата Itovebi според клиничната необходимост (вж. точка 4.8). За лечение на хипергликемия може да се използва краткосрочно инсулин. Има ограничен опит при пациенти, получаващи инсулин, когато са лекувани с Itovebi. Трябва да се има предвид потенциалът за хипогликемия при антихипергликемичните лекарствени продукти (напр. инсулин, сулфонилурейни производни), когато се използват за лечение на хипергликемия, преди да бъде прекъснато или преустановено приложението на Itovebi.

Преди да започне лечение с Itovebi, пациентите трябва да бъдат информирани относно признаците и симптомите на хипергликемия (напр. прекомерна жажда, по-често уриниране, замъглено зрение, психична обърканост, затруднено дишане или повишен апетит със загуба на тегло), както и незабавно да се свържат с медицински специалист при проява на тези симптоми. Преди и по време на лечението трябва да се поддържа оптимална хидратация.

Пациентите трябва да бъдат изследвани за определяне на нивата на глюкоза на гладно (FPG или FBG) и HbA_{1c} преди лечението с Itovebi и на редовни интервали по време на лечението (вж. Таблица 5). Трябва да се обмисли започването на наблюдение на глюкозата на гладно в домашни условия при пациенти с рискови фактори за хипергликемия или такива, които развиват хипергликемия. При пациенти с рискови фактори за хипергликемия може да се обмисли премедикация с метформин. Всички пациенти трябва да бъдат инструктирани за промени в начина на живот (напр. промени в хранителния режим, физическа активност).

Таблица 5: График за проследяване на глюкозата на гладно и HbA_{1c}

	Препоръчителен график за проследяване на нивата на глюкоза и HbA_{1c} при всички пациенти, лекувани с Itovebi
При скрининга, преди започване на лечение с Itovebi	Тест за определяне на нивата на глюкоза на гладно (FPG или FBG) и HbA _{1c} и оптимизиране на нивото на глюкоза в кръвта при пациента (вж. Таблица 2).
След започване на лечение с Itovebi	Проследяване/самостоятелно проследяване на глюкозата на гладно веднъж на всеки 3 дни през първата седмица (Ден 1 до 7), след това веднъж седмично за следващите 3 седмици (Ден 8 до 28), след това веднъж на всеки 2 седмици за следващите 8 седмици, след това веднъж на всеки 4 седмици и след това според клиничната необходимост*. Да се обмисли по-често наблюдение/самостоятелно наблюдение на нивата на глюкозата на гладно според клиничната необходимост* при пациенти с рискови фактори за хипергликемия, включително, но не само, (пред)диабет, HbA_{1c} ≥ 5,7 %, BMI ≥ 30 kg/m², ≥ 45-годишна възраст, анамнеза за гестационен диабет и фамилна анамнеза за захарен диабет. Необходимо е по-често изследване на глюкозата на гладно при пациенти със съпътстваща употреба на кортикостероиди, съпътстващи инфекции или други заболявания, при които може да се изисква интензивен гликемичен контрол, за да се предотвратят влошен глюкозен метаболизъм и потенциални усложнения, включително диабетна кетоацидоза. При тези пациенти се препоръчва наблюдение на HbA_{1c} и кетоните (за предпочитане в кръвта) в допълнение към глюкозата на гладно. Започнете или коригирайте антихипергликемичното лечение според необходимостта (вж. точка 4.2). HbA_{1c} трябва да се проследява на всеки 3 месеца.
Ако се развие хипергликемия след започване на лечение с Itovebi	Проследявайте внимателно глюкозата на гладно според клиничната необходимост*. Въз основа на сериозността на хипергликемията приложението на Itovebi може да бъде прекъснато, намалено или преустановено, както е описано в Таблица 2 (вж. точка 4.2). По време на антихипергликемичното лечение трябва да продължи проследяването на нивата на глюкоза на гладно поне веднъж седмично в продължение на 8 седмици, последвано от веднъж на всеки 2 седмици според клиничната необходимост*.
* Всяко проследяване на глюкозата трябва да се извършва по преценка на лекаря според клиничната необходимост.	

Стоматит

Стоматит се съобщава при пациенти, лекувани с Itovebi (вж. точка 4.8). Въз основа на тежестта на стоматита приложението на Itovebi може да бъде прекъснато, намалено или окончателно преустановено (вж. Таблица 3).

В проучването INAVO120 се препоръчва използването на вода за уста с кортикостероиди за профилактика на стоматит. При пациентите, които са получили Itovebi в комбинация с палбоциклиб и фулвестрант, е използвана профилактика, съдържаща дексаметазон или триамцинолон, при съответно 19,1 % и 1,2 % от пациентите.

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да започнат да използват несъдържаща спирт вода за уста с кортикостероиди при първия признак на стоматит и да избягват съдържаща алкохол или пероксид вода за уста, тъй като това може да обостри състоянието (вж. точка 4.8). Трябва да се обмислят промени в хранителния режим (напр. избягване на пикантни храни).

Употреба при пациенти, които преди това са получавали CDK 4/6 инхибитор

Информацията за ефикасността при комбинацията на Itovebi, палбоциклиб и фулвестрант е силно ограничена при пациенти, които преди това са получавали CDK 4/6 инхибитор като част от неoadювантно или адювантно лечение. Ефикасността може да бъде по-ниска при такива пациенти.

Лактоза

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на филмирана таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Инхибитори и индуктори на CYP

Резултатите от клиничните проучвания показват, че преобладаващите метаболити на инаволисиб не са субстрати на CYP ензимите и че хидролизата е основният метаболитен път. Това предполага малка вероятност от клинично значими взаимодействия между инаволисиб и инхибитори или индуктори на CYP.

CYP субстрати

Инаволисиб индуцира CYP3A и е зависим от времето инхибитор на CYP3A *in vitro*. Поради това инаволисиб трябва да се използва с повишено внимание в комбинация с чувствителни субстрати на CYP3A4 с тесен терапевтичен индекс (напр. алфентанил, астемизол, цизаприд, циклоспорин, хинидин, сиролimus, такролимус), тъй като инаволисиб може да увеличи или намали системната експозиция на тези субстрати.

Освен това инаволисиб индуцира CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19 *in vitro*. Поради това инаволисиб трябва да се използва с повишено внимание в комбинация с чувствителни субстрати на тези ензими с тесен терапевтичен индекс (напр. паклитаксел, варфарин, фенитоин, S-мефенитоин), тъй като инаволисиб може да понижи тяхната системна експозиция и съответно да доведе до намалена ефикасност.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Жени

Пациентките трябва да бъдат посъветвани да използват ефективна нехормонална контрацепция по време на лечението с Itovebi и в продължение на 1 седмица след последната доза Itovebi.

Мъже

Не е известно дали инаволисиб е наличен в спермата. За да се избегне потенциална фетална експозиция по време на бременност, пациентите от мъжки пол с партньорки с детероден потенциал или бременни партньорки трябва да използват презерватив по време на лечението с Itovebi и в продължение на 1 седмица след последната доза на Itovebi.

Бременност

Статусът по отношение на бременност при жени с репродуктивен потенциал трябва да бъде проверен преди започване на лечение с Itovebi. Бременните жени трябва да бъдат ясно информирани за потенциалния риск за плода.

Липсват или има ограничени данни от употребата на инаволисиб при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Itovebi не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Кърмене

Не е известно дали инаволисиб/метаболитите се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Кърменето трябва да бъде преустановено по време на лечението с Itovebi и в продължение на 1 седмица след последната доза Itovebi.

Фертилитет

Липсват данни при хора за ефекта на инаволисиб върху фертилитета. Въз основа на проучванията при животни инаволисиб може да окаже въздействие върху фертилитета при женски и мъжки животни с репродуктивен потенциал (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Itovebi повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини, тъй като се съобщава за умора по време на лечението с Itovebi.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции при пациенти, получавали Itovebi, са хипергликемия (59,9 %), стоматит (51,2 %), диария (48,1 %), тромбоцитопения (48,1 %), умора (37,7 %), анемия (37 %), гадене (27,8 %), намален апетит (23,5 %), обрив (22,8 %), главоболие (21 %), понижено тегло (17,3 %), повръщане (14,8 %) и инфекция на пикочните пътища (13 %).

Най-честите сериозни нежелани реакции, съобщени при пациенти, получавали Itovebi, са анемия (1,9 %), диария (1,2 %) и инфекция на пикочните пътища (1,2 %).

Окончателно прекратяване на Itovebi поради нежелана реакция се наблюдава при 3,1 % от пациентите. Нежеланите реакции, водещи до окончателно прекратяване на Itovebi, са хипергликемия (1,2 %), стоматит (0,6 %), повишена аланин аминотрансфераза (ALT) (0,6 %) и понижено тегло (0,6 %).

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции въз основа на данни от 162 пациенти с локално авансирал или метастатичен рак на млечната жлеза, които са получили Itovebi в комбинация с палбоциклиб и фулвестрант в рандомизираното проучване Фаза 3 INAVO120, и от постмаркетинговото

наблюдение, са изброени в Таблица 6 по системо-органен клас по MedDRA. Медианата на продължителността на лечението с Itovebi към момента на анализа е 9,2 месеца (диапазон: от 0 до 38,8 месеца).

В рамките на всеки системо-органен клас нежеланите реакции се представени по честота, като най-често срещаните реакции са първи. Съответната категория по честота за всяка нежелана лекарствена реакция се базира на следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране въз основа на честотата нежеланите реакции се представят в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 6: Нежелани лекарствени реакции при пациенти, лекувани с Itovebi

Системо-органен клас Нежелана реакция	Itovebi + палбоциклиб + фулвестрант N = 162		
	Категория по честота (всички степени)	Всички степени (%)	Степен 3–4 (%)
Инфекции и инфестации			
Инфекция на пикочните пътища	Много чести	13	1,2*
Нарушения на кръвта и лимфната система			
Тромбоцитопения	Много чести	48,1	14,2
Анемия	Много чести	37	6,2*
Нарушения на метаболизма и храненето			
Хипергликемия ^a	Много чести	59,9	5,6*
Намален апетит	Много чести	23,5	0
Хипокалиемия	Много чести	16	2,5
Хипокалциемия	Чести	8,6	1,2*
Кетоацидоза	Нечести ^b	-	-
Нарушения на нервната система			
Главоболие	Много чести	21	0
Нарушения на очите			
Сухо око	Чести	8,6	0
Стомашно-чревни нарушения			
Стоматит ^b	Много чести	51,2	5,6*
Диария	Много чести	48,1	3,7*
Гадене	Много чести	27,8	0,6*
Коремна болка	Много чести	15,4	0,6*
Повръщане	Много чести	14,8	0,6*
Дисгеузия	Чести	8,6	0
Диспепсия	Чести	8	0

Системо-органен клас Нежелана реакция	Itovebi + палбоциклиб + фулвестрант N = 162		
	Категория по честота (всички степени)	Всички степени (%)	Степен 3–4 (%)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			
Обрив ^г	Много чести	22,8	0
Алопеция	Много чести	18,5	0
Суха кожа ^д	Много чести	13	0
Дерматит ^е	Чести	2,5	0
Фоликулит	Чести	1,2	0
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			
Умора	Много чести	37,7	1,9*
Изследвания			
Повишена аланин аминотрансфераза	Много чести	17,3	3,7*
Намалено тегло	Много чести	17,3	3,7*
Повишен инсулин в кръвта	Чести	6,2	0
Степен, определена съгласно СТСАЕ версия 5.0. * Не са наблюдавани събития степен 4. ^а Включва хипергликемия, повишена кръвна глюкоза, хипергликемична криза, повишен гликиран серумен протеин, нарушен глюкозен толеранс, захарен диабет, захарен диабет тип 2 и повишен гликиран хемоглобин. ^б Нежелана реакция, която се съобщава по време на постмаркетинговия опит. Категорията по честота е установена като горната граница на 95% доверителен интервал, изчислен въз основа на общия брой пациенти с експозиция на Itovebi по време на клиничните изпитвания. ^в Включва афтозна язва, глосит, глосодиния, улцерация на устните, улцерация в устната кухина, възпаление на лигавицата и стоматит. ^г Включва обрив, еритематозен обрив, макулопапулозен обрив, папулозен обрив, пруритичен обрив и пустулозен обрив. ^д Включва суха кожа, кожни фисури, ксероза и ксеродерма. ^е Включва дерматит, акнеформен дерматит и булозен дерматит.			

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Хипергликемия

В проучването INAVO120 се съобщава за хипергликемия от която и да е степен при 59,9 % от пациентите, лекувани с Itovebi в комбинация с палбоциклиб и фулвестрант; събития степен 2 и степен 3 са наблюдавани съответно при 38,3 % и 5,6 % от пациентите (въз основа на СТСАЕ, версия 5.0). При пациентите, които са имали хипергликемия, честотата на новите случаи на хипергликемия е най-висока през първите два месеца на лечение с медиана на времето до първата поява 7 дни (диапазон: 2 до 955 дни).

При 97 пациенти, които са получили Itovebi в комбинация с палбоциклиб и фулвестрант и са получили хипергликемия, 74,2 % (72/97) са получили антихипергликемични лекарства, включително SGLT2 инхибитори, тиазolidиони и DPP-4 инхибитори за профилактика или лечение на хипергликемия. Всички пациенти, които са получили антихипергликемични лекарства, са получили метформин като самостоятелно средство или в комбинация с други

антихипергликемични лекарства (т.е. инсулин, на DPP-4 инхибитори и сулфонилурейни производни) и 11,3 % (11/97) са получили инсулин (вж. точка 4.4).

При пациенти с нива на глюкоза на гладно $> 160 \text{ mg/dl}$ ($> 8,9 \text{ mmol/l}$) с поне едно ниво (вж. Таблица 2) подобрение на нивата на глюкоза в кръвта на гладно ($n = 52$), медианата на времето до подобрение е 8 дни (диапазон: 2 до 43 дни).

Хипергликемията води до прекъсване на Itovebi при 27,8 %, до намаляване на дозата Itovebi при 2,5 % и до прекратяване на Itovebi при 1,2 % от пациентите.

Стоматит

Стоматит се съобщава при 51,2 % от пациентите, лекувани с Itovebi в комбинация с палбоциклиб и фулвестрант; събития степен 1 се съобщават при 32,1 % от пациентите, събития степен 2 – при 13,6 % от пациентите и събития степен 3 – при 5,6 % от пациентите. При пациентите, които са получили стоматит, медианата на времето до първата поява е 13 дни (диапазон: 1 до 610 дни).

Стоматитът води до прекъсване на Itovebi при 9,9 %, до намаляване на дозата Itovebi при 3,7 % и до прекратяване на Itovebi при 0,6 % от пациентите.

При пациенти, получавали Itovebi в комбинация с палбоциклиб и фулвестрант, 24,1 % са използвали вода за устата, съдържаща дексаметазон за лечение на стоматит (вж. точка 4.4).

Диария

Диария се съобщава при 48,1 % от пациентите, лекувани с Itovebi в комбинация с палбоциклиб и фулвестрант; събития степен 1 се съобщават при 27,8 % от пациентите, събития степен 2 – при 16,7 % от пациентите и събития степен 3 – при 3,7 % от пациентите. При пациентите, които са имали диария, медианата на времето до първата поява е 15 дни (диапазон: 2 до 602 дни).

Диарията води до прекъсване на Itovebi при 6,8 %, до намаляване на дозата на Itovebi при 1,2 % и не води до прекратяване на Itovebi при нито един от пациентите.

Антидиарийни лекарства за овладяване на симптомите (напр. лоперамид) са използвани при 28,4 % от пациентите, получавали Itovebi в комбинация с палбоциклиб и фулвестрант.

Старческа възраст

Анализът на безопасност на Itovebi, сравняващ пациенти на възраст ≥ 65 години (14,8 %) с по-млади пациенти (85,2 %), предполага по-висока честота на промяна на дозата/прекъсване на приема на Itovebi (79,2 % спрямо 68,1 %).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Най-високата доза Itovebi, приложена в проучването INAVO120, е 18 mg при един пациент. Това събитие на случайно предозиране е отзвучало за един ден, не е изисквало лечение и не е довело до промяна на дозата на изпитваните лекарства.

Пациентите, при които настъпи предозиране, трябва да се наблюдават внимателно и трябва да се започнат поддържащи грижи. Няма известни антидоти на Itovebi.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, PI3K инхибитори, АТС код: **все още не е определен**

Механизъм на действие

Инаволисиб е инхибитор на изоформата на каталитичната субединица алфа на фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат 3-киназата (PI3K) (p110 α ; кодирана от гена *PIK3CA*). Освен това инаволисиб спомага за разграждането на мутиралата p110 α (молекула, предизвикваща разграждане на мутирани протеини). Обикновено регулацията на сигналния път на PI3K често е нарушена регулиране при HR-положителен рак на млечната жлеза, което често се дължи на активиращи мутации в *PIK3CA*. Със своя двоен механизъм на действие инаволисиб инхибира активността на таргетите на низходящия PI3K път, включително АКТ, което води до намаляване на клетъчната пролиферация и индукция на апоптоза в *PIK3CA* -мутирани клетъчни линии при рак на млечната жлеза.

Клинична ефикасност и безопасност

Локално авансирал или метастатичен рак на млечната жлеза

Въз основа на данни от проучването INAVO120 пациентите в тези случаи се определят като ендокринно резистентни пациенти (рецидив на заболяването по време на или в рамките на 12 месеца от завършването на адювантна ендокринна терапия), които не са били лекувани преди това за локално авансирало или метастатично заболяване.

INAVO120

Ефикасността на Itovebi в комбинация с палбоциклиб и фулвестрант е оценена в рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване Фаза 3 при възрастни пациенти с *PIK3CA*-мутирал, положителен за HR, HER2-отрицателен, локално авансирал или метастатичен рак на млечната жлеза, чието заболяване е прогресирало по време на или в рамките на 12 месеца след завършването на адювантна ендокринна терапия (ендокринно-резистентни) и които не са получили предходна системна терапия за локално авансирало или метастатично заболяване. В проучването са включени пациенти, които са получили предходна (нео)адювантна ендокринна терапия, включваща CDK4/6 инхибитор, ако прогресията е настъпила > 12 месеца след завършването на частта от (нео)адювантната терапия с приложение на CDK4/6 инхибитор, и които са имали HbA_{1C} < 6 % и глюкоза на гладно < 126 mg/dl. От проучването са изключени пациенти със захарен диабет тип 1 или тип 2, които се нуждаят от текуща антихипергликемична терапия в началото на лечението по проучването, пациенти, които са получавали предходно лечение с фулвестрант (освен като част от неоадювантна терапия с продължителност на лечението $\leq$ 6 месеца), и пациенти с известни и нелекувани или с активни метастази в ЦНС (прогресиращи или изискващи антиконвулсанти или кортикостероиди за контрол на симптомите).

Статусът по отношение на *PIK3CA* мутации е проспективно определен чрез изследване на получена от плазма циркулираща туморна ДНК (ctDNA) с използване на тест за секвениране от следващо поколение (NGS) (тест FoundationOne® Liquid CDx или PredicineCARE™) в централна лаборатория (87,4 %) или в местни лаборатории (12,6 %) с използване на различни валидирани тестове полимеразна верижна реакция (PCR) или NGS на туморна тъкан или плазма. Следните *PIK3CA* мутации в посочените аминокиселинни позиции са подходящи за включване:

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 и M1043I/T/V. Установена е най-малко една отговаряща на изискванията мутация на PIK3CA в поне една от тези аминокиселинни позиции във всяка проба на включените пациенти.

Въз основа на резултатите от централния анализ с FoundationOne® Liquid CDx най-честите изменения на PIK3CA са къси варианти на аминокиселините H1047 (n=115; 42,6 %), E545 (n=58; 21,5 %) и E542 (n=39; 14,4 %). Има 25 пациенти, чиито проби съдържат повече от едно изменение на PIK3CA (т.е. множество мутации на PIK3CA), и 33 с по-рядко срещани изменения на PIK3CA.

Общо 325 пациенти са рандомизирани 1:1 да приемат Itovebi 9 mg (n = 161) или плацебо (n = 164) перорално веднъж дневно в комбинация с палбоциклиб и фулвестрант до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. В допълнение на това пре-/перименопаузалните жени и мъжете получават LHRH агонист по време на терапията. Рандомизацията е стратифицирана по наличието на висцерално заболяване (да или не), ендокринна резистентност (първична или вторична) и географски регион (Северна Америка/Западна Европа, Азия, др.).

Основните демографски и болестни характеристики са: медиана на възрастта 54 години (диапазон: от 27 до 79 години, 18,2 % са на възраст ≥ 65 години); 98,2 % са жени; 38,2 % са пре-/перименопаузални; 58,8 % са от бялата раса, 38,2 % са с азиатски произход, 2,5 % с неизвестен произход, 0,6% са чернокожи или афроамериканци; 6,2 % са испано- или латиноамериканци; функционално състояние по скалата на Източната кооперативна онкологична група (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 0 (63,4 %) или 1 (36,3 %). Тамоксифен (56,9 %) и ароматазни инхибитори (50,2 %) са най-често използваните адювантни ендокринни терапии. Трима (0,9 %) пациенти са получили предходна терапия с CDK 4/6 инхибитор. Демографските характеристики и основните характеристики на болестта са балансирани и сравними между групите по проучването.

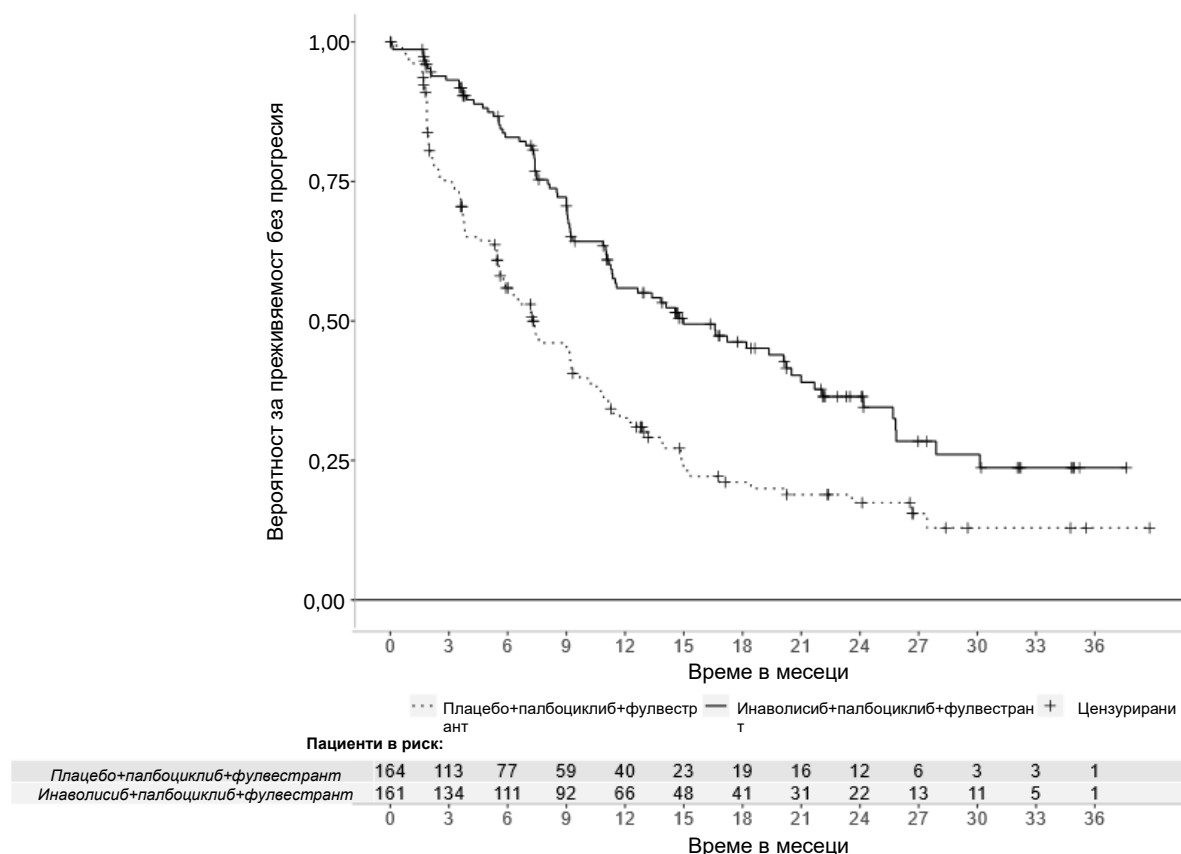
Първичният измерител на резултата за ефикасност е оценената от изследователя (INV) преживяемост без прогресия (progression-free survival, PFS) по „Критерии за оценка на реакцията при солидни тумори“ (RECIST), версия 1.1. Вторичните измерители на резултата за ефикасност включват обща преживяемост (overall survival, OC), честота на обективен отговор (objective response rate, ORR), най-добър общ отговор (best overall response, BOR), честота на клинична полза (clinical benefit rate, CBR), продължителност на отговора (duration of response, DOR) и време до потвърждаване на влошаването (time to confirmed deterioration, TTCD) на болката, физическата функция, ролевата функция и общото здравно състояние/качеството на живот, свързано със здравето (health-related quality of life, HRQoL).

Резултатите за ефикасност са обобщени в Таблица 7, Фигура 1 и Фигура 2. Оценените от INV резултати за PFS са подкрепени от съответстващи резултати от заслепен независим централен преглед (BICR).

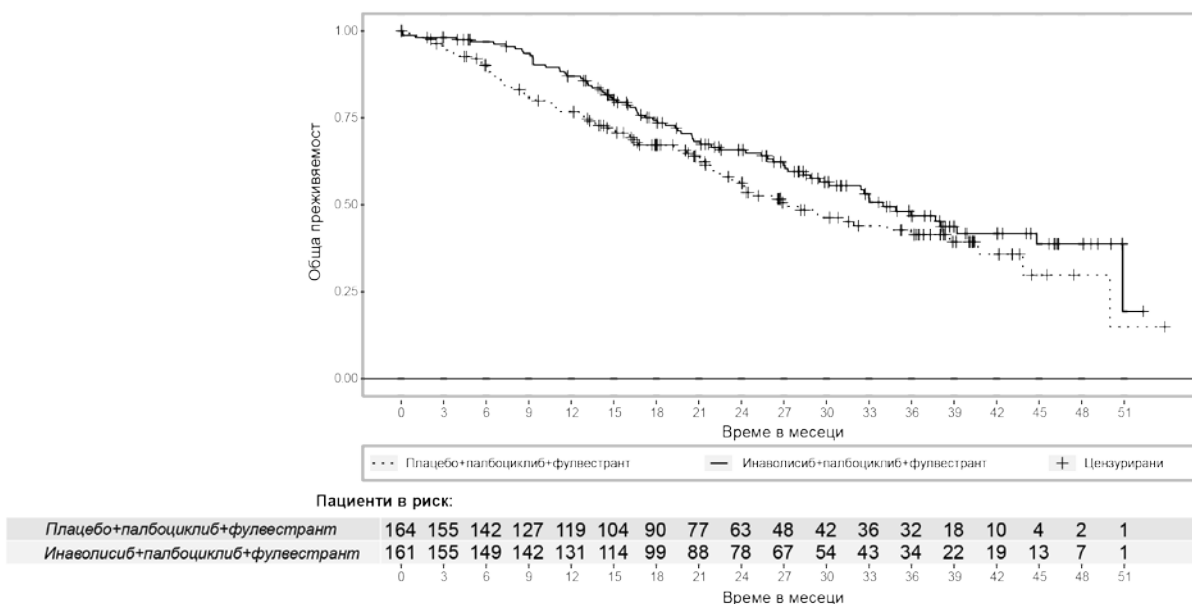
Таблица 7: Резултати за ефикасност при пациенти с локално авансирал или метастатичен рак на млечната жлеза в INAVO120

Крайна точка за ефикасност	Itovebi + палбоциклиб + фулвестрант N = 161	Плацебо + палбоциклиб + фулвестрант N = 164
INV-оценена преживяемост без прогресия ^a		
Пациенти със събитие, n (%)	82 (50,9)	113 (68,9)
Медиана, месеци (95 % CI)	15 (11,3; 20,5)	7,3 (5,6; 9,3)
Коефициент на риск (95 % CI)	0,43 (0,32; 0,59)	
p-стойност	< 0,0001	
Обща преживяемост ^{б, в}		
Пациенти със събитие, n (%)	72 (44,7)	82 (50)
Медиана, месеци (95 % CI)	34 (28,4; 44,8)	27 (22,8; 38,7)
Коефициент на риск (95 % CI)	0,67 (0,48; 0,94)	
p-стойност	0,0190	
Честота на обективен отговор ^{б, г}		
Пациенти с CR или PR, n (%)	101 (62,7)	46 (28)
95 % CI	(54,8; 70,2)	(21,3; 35,6)
p-стойност	< 0,0001	
Продължителност на отговора ^б		
Медиана на DOR, месеци (95 % CI)	19,2 (14,7; 28,3)	11,1 (8,5; 20,2)
CI = доверителен интервал; CR = пълен отговор; PR = частичен отговор		
^a Съгласно RECIST, версия 1.1. Въз основа на първичен анализ (дата на заключване на данните: 29 септември 2023 г.).		
^б Въз основа на окончателен анализ на общата преживяемост (дата на заключване на данните: 15 ноември 2024 г.).		
^в Предварително определената граница за статистическа значимост е $p < 0,0469$.		
^г Съгласно RECIST, версия 1.1. ORR се определя като дялът на пациентите с CR или PR при две последователни оценки на интервал ≥ 4 седмици според определеното от изследователя.		

Фигура 1: INV-оценена преживяемост без прогресия при пациенти с локално авансирал или метастатичен рак на млечната жлеза в INAVO120



Фигура 1: Обща преживяемост при пациенти с локално авансирал или метастатичен рак на млечната жлеза в INAVO120



Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Itovebi във всички подгрупи на педиатричната популация при рак на млечната жлеза (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на инаволисиб е охарактеризирана при здрави участници и при пациенти с локално авансирани или метастатични *PIK3CA*-мутирани солидни тумори, включително рак на млечната жлеза, по схема за перорално приложение, варираща от 6 mg до 12 mg дневно, и при здрави участници при 9 mg единична доза.

Фармакокинетиката на инаволисиб е представена като геометрична средна стойност (геометричен коефициент на вариация [geo CV]%) след прилагане на одобрената препоръчителна доза освен ако не е посочено друго. Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ AUC на инаволисиб в стационарно състояние е 1 019 h*ng/ml (29 %), а C_{max} е 67 ng/ml (28 %). Предвижда се концентрациите в стационарно състояние да бъдат достигнати до Ден 5.

При приложение на 9 mg веднъж дневно средногеометричният индекс на кумулиране е около 2 пъти.

Абсорбция

Медианата на времето до достигане на максимална плазмена концентрация (T_{max}) е 3 часа (диапазон: 0,5 до 4 часа) в стационарно състояние след приложение на 9 mg инаволисиб дневно, на гладно.

Абсолютната перорална бионаличност на инаволисиб е 76 %.

Ефект на храната

Не е наблюдаван клинично значим ефект на храната върху експозицията на инаволисиб. Средното геометрично съотношение (GMR) (90 % CI) за AUC₀₋₂₄, сравняващо състояние след хранене със състояние на гладно, е 0,895 (0,737 – 1,09) след единична доза и 0,876 (0,701 – 1,09) в стационарно състояние. GMR (90 % CI) за C_{max} , сравняващо състояние след хранене със състояние на гладно, е 0,925 (0,748 – 1,14) след единична доза и 0,910 (0,712 – 1,16) в стационарно състояние.

Разпределение

Свързването на инаволисиб с плазмени протеини при хора е 37 % и не изглежда да зависи от концентрацията в изпитвания диапазон на концентрация (0,1 – 10 µM). След перорално приложение при хора изчисленият обем на разпределение в стационарно състояние е 155 l (26 %) въз основа на популационен фармакокинетичен анализ.

Биотрансформация

След перорално приложение на единична, маркирана с радиоактивен изотоп доза инаволисиб 9 mg при здрави участници, основното вещество е най-значимото съединение, свързано с лекарството, в плазмата и урината. Хидролизата е основният метаболитен път. Не са установени специфични хидролизиращи ензими, участващи в метаболизма на инаволисиб.

Елиминиране

След перорално приложение на единична, маркирана с радиоактивен изотоп доза инаволисиб 9 mg при здрави участници 48,5 % от приложената доза се възстановява в урината (40,4 %, като непроменено вещество) и 48 % във фецеса (10,8 %, като непроменено вещество).

В клинични проучвания въз основа на популационен фармакокинетичен анализ геометричната средна стойност на отделните изчислени стойности на елиминационния полуживот за

инаволисиб е 15 часа (24 %) след единична доза 9 mg. Изчисленият общ клирънс на инаволисиб е 8,8 l/hr (29 %).

Линейност/нелинейност

Ограничени данни предполагат пропорционалност на дозата в рамките на проучвания дозов диапазон (6 до 12 mg) за C_{max} и AUC_{0-24} при единична доза и AUC_{0-24} в стационарно състояние; за C_{max} в стационарно състояние обаче данните предполагат непропорционалност.

Лекарствени взаимодействия

Резултатите от клиничните проучвания показват, че преобладаващите метаболити на инаволисиб не са субстрати на CYP ензимите, което предполага малка вероятност от клинично значими взаимодействия между инаволисиб и инхибитори или индуктори на CYP. Освен това *in vitro* резултатите показват, че инаволисиб не инхибира ензимите CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 или CYP2D6.

In vitro проучванията сочат, че не изглежда инаволисиб да има потенциала да инхибира някой от съответните изследвани лекарствени транспортери. Освен това, инаволисиб е субстрат на Р-гликопротеина (Р-gp) и протеина на резистентност на рак на гърдата (BCRP) *in vitro*. Въпреки това, въз основа на цялостните фармакокинетични характеристики на инаволисиб не се очаква инхибиторите или индукторите на Р-gp и/или BCRP да предизвикват клинично значимо лекарствено взаимодействие с инаволисиб.

Специални популации

Старческа възраст

Не са забелязани клинично значими разлики във фармакокинетиката на инаволисиб между пациенти на възраст на и над 65 години и такива под 65 години въз основа на популяционен фармакокинетичен анализ. От 162-мата пациенти, които са получавали Itovebi в проучването INAVO120, 24 пациенти са били ≥ 65 -годишна възраст.

Бъбречно увреждане

Популяционните фармакокинетични анализи показват, че леката степен на бъбречно увреждане не е клинично значима ковариата при експозиция на инаволисиб. Фармакокинетиката на инаволисиб при пациенти с лека степен на бъбречно увреждане (eGFR 60 до < 90 ml/min) е сходна с тази при пациенти с нормална бъбречна функция. AUC и C_{max} на инаволисиб са съответно 73 % и 11 % по-високи при пациенти с умерена степен на бъбречно увреждане в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция (eGFR ≥ 90 ml/min). Ефектът от тежка степен на бъбречно увреждане върху фармакокинетиката на инаволисиб не е установен.

Чернодробно увреждане

Популяционните фармакокинетични анализи сочат, че леката степен на чернодробно увреждане не е клинично значима ковариата при експозиция на инаволисиб. Фармакокинетиката на инаволисиб при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (общ билирубин $> ULN$ до $\leq 1,5 \times ULN$ или AST $> ULN$ и общ билирубин $\leq ULN$) е сходна с тази при пациенти с нормална чернодробна функция. Ефектът на умерена до тежка степен на чернодробно увреждане върху фармакокинетиката на инаволисиб не е проучван.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Генотоксичност

Инаволисиб не е мутагенен при тест за бактериални мутации.

Инаволисиб показва кластогенност *in vitro*; няма обаче доказателства за индуцирана от инаволисиб генотоксичност *in vivo* (кластогенност, анеугенност или увреждане на ДНК) при микронуклеарен тест и кометен анализ при плъхове при дози до максималната поносима доза (maximum tolerated dose, МТД) 16 пъти експозицията при клинична доза 9 mg.

Канцерогенност

Не са провеждани проучвания за канцерогенност с инаволисиб.

Токсичност за развитието

Проучване за развитието на ембриона при плъхове Sprague-Dawley установява зависимости от дозата ефекти, свързани с инаволисиб, върху ембриофеталното развитие, което включва намаляване на теглото на фетуса и на теглото на плацентата, постимплантационна загуба, понижена жизнеспособност на фетуса и тератогенност (фетални външни, висцерални и скелетни малформации) при експозиция на майката при NOAEL 0,2 пъти експозицията при клинична доза от 9 mg.

Фертилитет

Не са провеждани специални проучвания за фертилитета с инаволисиб.

При мъжки плъхове се наблюдава зависима от дозата атрофия на простатата и семенните мехурчета и намалено тегло на органите без микроскопска корелация в епидидимите и тестисите (при $\geq$ NOAEL 0,4 пъти експозицията при клинична доза от 9 mg). Тези находки са обратими. При мъжки кучета след 4 седмици приложение се наблюдава фокално уплътняване на съдържимото на семенните каналчета и многоядрени сперматиди в тестисите, и епителна дегенерация/некроза в епидидимите (при $\geq$ 2 пъти експозицията при клинична доза от 9 mg). След 3 месеца приложение до 1,2 пъти експозицията при клинична доза от 9 mg е наблюдавано обратимо намаляване на общия брой на сперматозоидите при ниво без наблюдавани нежелани ефекти (NOAEL) 0,4 пъти експозицията при клинична доза от 9 mg, но няма свързани с инаволисиб микроскопски находки в тестисите или епидидимите или ефекти върху концентрацията, мотилитета или морфологията на спермата.

При женски плъхове е наблюдавана минимална до лека атрофия на матката и вагината, намалени яйчникови фоликули, като са наблюдавани и находки, предполагащи прекъсване/промяна на естралния цикъл (при $\geq$ 1,2 пъти експозицията при клинична доза от 9 mg), с NOAEL 0,5 пъти експозицията при клинична доза от 9 mg. Тези находки не са наблюдавани след периода на възстановяване в 4-седмичното проучване за токсичност. Възстановяването не е оценено при 3-месечното проучване при плъхове.

Друго

Нежеланите реакции, които не са наблюдавани при клиничните проучвания, но са наблюдавани при животни при нива на експозиция, подобни на нивата на клинична експозиция, и които са от значение за клиничната употреба, включват възпаление при кучета и дегенерация на очните лещи при плъхове. Възпалението е в съответствие с очакваните фармакологични ефекти от инхибирането на PI3K, по принцип е зависимо от дозата и обратимо. Минималната дегенерация на влакната на лещата, наблюдавана при някои плъхове (при $\geq$ 3,6 пъти експозицията при клинична доза от 9 mg), се счита за необратима.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Itovebi 3 mg и 9 mg ядро на таблетката

Лактоза монохидрат
Магнезиев стеарат (Е 470b)
Микрокристална целулоза (Е 460)
Натриев нишестен гликолат

Itovebi 3 mg филмово покритие

Поливинилов алкохол, частично хидролизиран
Титанов диоксид (Е 171)
Макрогол
Талк (Е 553b)
Железен оксид, червен (Е 172)

Itovebi 9 mg филмово покритие

Поливинилов алкохол, частично хидролизиран
Титанов диоксид (Е 171)
Макрогол
Талк (Е 553b)
Железен оксид, червен (Е 172)
Железен оксид, жълт (Е 172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Перфорирани блистери с единични дози от Alu/Alu (алуминий/алуминий) в картонени опаковки с 28 × 1 филмирани таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1942/001

EU/1/25/1942/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт може да бъде намерена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЙ ПРОДУКТ

Itovebi 3 mg филмирани таблетки
инаволисиб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 3 mg инаволисиб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също лактоза. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

28 × 1 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1942/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

itovebi 3 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Itovebi 3 mg таблетки
инаволисиб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration GmbH

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

пн вт ср чт пт сб нд

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Itovebi 9 mg филмирани таблетки
инаволисиб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 9 mg инаволисиб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също лактоза. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

28 × 1 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1942/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

itovebi 9 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Itovebi 9 mg таблетки
инаволисиб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration GmbH

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

пн вт ср чт пт сб нд

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Itovebi 3 mg филмирани таблетки **Itovebi 9 mg филмирани таблетки** инаволисиб (inavolisib)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, защото то съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Itovebi и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Itovebi
3. Как да приемате Itovebi
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да се съхраняват Itovebi
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Itovebi и за какво се използва

Какво представлява Itovebi

Itovebi съдържа активното вещество инаволисиб, което принадлежи към група лекарства, наречени „PI3K инхибитори“.

За какво се използва Itovebi

Itovebi се използва за лечение на възрастни с вид рак на гърдата, наречен:

- ER-положителен (естроген-рецептор положителен)
- HER2-отрицателен (отрицателен за човешки епидермален растежен фактор 2)

Използва се при пациенти, при които раът се е завърнал, докато са получавали хормонална противоракова терапия или в рамките на 12 месеца след завършване на хормоналната противоракова терапия. Itovebi се използва, когато раът при пациента:

- има промяна (мутация) в ген, наречен „PIK3CA“ и
- се е разпространил в близките тъкани или лимфни възли, или в други части на тялото („метастатичен“).

При пациентите, които преди това се били лекувани с лекарство, наречено „CDK 4/6 инхибитор“, трябва да има интервал от най-малко 12 месеца от прекратяване на лечението с CDK 4/6 инхибитора и повторната поява на рака на гърдата.

Преди да започнете лечение с Itovebi, Вашият лекар ще изследва рака за мутация в *PIK3CA*.

Как действа Itovebi

Itovebi действа, като блокира ефектите на протеин, наречен „p110 алфа“. Този протеин се произвежда от гена *PIK3CA*. Мутация в този ген може да накара раковите клетки да растат и да се размножават по-бързо. Чрез блокиране на протеина Itovebi може да намали растежа и разпространението на рака и да спомогне за унищожаването на раковите клетки.

С какви други лекарства се приема Itovebi

Itovebi се използва в комбинация с палбоциклиб и фулвестрант, които са лекарства, използвани при лечение на рак на гърдата.

При жените, които не са достигнали менопауза, и при мъжете, лечението с Itovebi ще се комбинира също и с лекарство, наречено „агонист на лутеинизиращ хормон-освобождаващ хормон (LHRH)“.

Моля, прочетете листовката за тези лекарства за допълнителна информация.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Itovebi

Не приемайте Itovebi

- ако сте алергични към инаволисиб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Itovebi, ако някога сте имали:

- високо ниво на кръвната захар, диабет или признаци на високо ниво на кръвна захар (хипергликемия), като усещане на силна жажда и сухота в устата, нужда да уринирате по-често от обичайното, което предизвиква отделяне на по-големи количества урина от обичайното, умора, гадене, повишен апетит, придружен със загуба на тегло, замъглено зрение и/или усещане за световъртеж
- бъбречни проблеми

Информирайте незабавно Вашия лекар, ако получите симптоми на някоя от следните нежелани реакции, докато приемате Itovebi (за повече информация вижте „Сериозни нежелани реакции“ в точка 4):

- Високо ниво на кръвната захар (хипергликемия) - Вашият лекар може да Ви посъветва да пиете повече вода по време на лечението с Itovebi
- Възпаление на лигавицата на устата (стоматит)

Може да се наложи Вашият лекар да лекува тези симптоми, да прекъсне лечението Ви, да намали дозата или да спре окончателно лечението Ви с Itovebi.

Наблюдение по време на лечението с Itovebi

Вашият лекар ще прави кръвни изследвания преди и редовно по време на лечението с Itovebi с цел наблюдение на нивото на кръвната захар.

Вашият лекар може също да поиска да проследявате кръвната си захар у дома по време на лечението с Itovebi.

- Вашият лекар ще Ви каже точно кога да изследвате кръвната си захар.
- Това ще е необходимо по-често през първите 4 седмици на лечението. Ако не сте сигурни как да изследвате кръвната си захар, говорете с лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Въз основа на резултатите Вашият лекар ще предприеме всички необходими действия, като например предписване на лекарство за понижаване на нивото на кръвната захар. Ако е необходимо, Вашият лекар може да реши да прекъсне лечението с Itovebi или да намали дозата Itovebi, за да се понижи нивото на кръвната Ви захар. Вашият лекар може също да реши да спре окончателно лечението с Itovebi.

Деца и юноши

Това лекарство не трябва да се дава на деца и юноши на възраст под 18 години. Това е така, защото Itovebi не е проучван в тази възрастова група.

Други лекарства и Itovebi

Кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това е така, защото Itovebi може да повиши или понижи ефективността на някои лекарства. Това включва лекарства, отпускани без рецепта, както и билкови лекарства.

Кажете на Вашия лекар или фармацевт особено ако приемате:

- алфентанил (лекарство за лечение на болка и за упойка)
- астемизол (лекарство за лечение на алергии)
- цизаприд (лекарство за лечение на киселини и киселинен рефлукс)
- паклитаксел (лекарство за лечение на различни видове рак)
- хинидин (лекарство за лечение на определени видове неравномерен сърдечен ритъм)
- варфарин (лекарство за лечение или предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци)
- лекарства за предотвратяване на гърчове или припадъци (като фенитоин и S-мефенитоин)
- лекарства, повлияващи имунната система (циклоспорин, сиролимус и такролимус)

Изброените тук лекарства може да не са единствените, които да си взаимодействат с Itovebi. Попитайте Вашия лекар или фармацевт, ако не сте сигурни дали Вашето лекарство е някое от изброените по-горе.

Бременност

- Не трябва да приемате Itovebi, ако сте бременна. Това е така, защото е възможно Itovebi да увреди нероденото бебе.
- Ако може да забременявате, Вашият лекар ще провери дали вече не сте бременна, преди да започнете лечението с Itovebi. Това може да включва тест за бременност.
- Ако забременеете, докато приемате лекарството, незабавно информирайте Вашия лекар.
- Ако Вие или Вашият партньор планирате да имате бебе, попитайте Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете това лекарство.

Контрацепция при мъже и жени

- Ако сте жена, която е в състояние да забременее, трябва да използвате нехормонален метод за предпазване от бременност по време на лечението и в продължение на 1 седмица след спиране на Itovebi. Попитайте Вашия лекар или фармацевт за подходящите методи.
- Ако сте мъж и имате партньорка, която е бременна или може да забременява, трябва да използвате презерватив по време на лечението и в продължение на 1 седмица след спирането на Itovebi.

Кърмене

- Не трябва да кърмите, докато приемате Itovebi и в продължение на 1 седмица след спирането на Itovebi. Това е така, защото не е известно дали това лекарство може да премине в кърмата и да увреди Вашето бебе.

Шофиране и работа с машини

Itovebi може да повлияе способността Ви за шофиране и работа с машини. Ако се чувствате уморени, докато приемате Itovebi, обръщайте специално внимание, когато шофирате или използвате инструменти или машини. Не трябва да шофирате и да използвате машини, докато не сте сигурни, че способността Ви да извършвате тези дейности не е засегната.

Itovebi съдържа лактоза и натрий

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете този лекарствен продукт.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на филмирана таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Itovebi

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Колко Itovebi да приемате

Обичайната начална доза Itovebi е 9 mg, които се приемат веднъж дневно.

Вашият лекар ще вземе решение коя е правилната доза за Вас. Може да Ви бъдат предписани:

- 6 mg веднъж дневно или
- 3 mg веднъж дневно

В зависимост от начина, по който се повлиявате от лечението с Itovebi, Вашият лекар може да коригира дозата Itovebi. Ако имате определени нежелани реакции, Вашият лекар може да Ви каже да преминете към по-ниска доза, да прекъснете временно лечението или да прекратите окончателно лечението.

Как да приемате Itovebi

Приемайте Itovebi веднъж дневно със или без храна. Приемането на Itovebi по едно и също време всеки ден ще Ви помогне да запомните кога да приемате лекарството.

Таблетките Itovebi трябва да се гълтат цели; те не трябва да се дъвчат, разтрошават или делят преди поглъщане. Не трябва да поглъщате таблетка, която е счупена, пукната или повредена по някакъв друг начин, тъй като може да не приемате пълната доза.

Колко време да приемате Itovebi

Продължавайте да приемате Itovebi всеки ден толкова дълго, колкото Ви е казал Вашият лекар.

Това е продължително лечение – вероятно ще продължи месеци или години. Вашият лекар ще проследява редовно състоянието Ви, за да проверява дали лечението има желания ефект.

Ако имате въпроси за това колко дълго да приемате Itovebi, говорете с Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте приели повече от необходимата доза Itovebi

Ако приемете повече Itovebi, отколкото е необходимо, говорете с Вашия лекар или незабавно отидете в болницата. Вземете със себе си опаковката на лекарството и листовката.

Ако сте забравили да приемете Itovebi

Ако пропуснете доза Itovebi, може да я приемете до 9 часа след времето, когато е трябвало да я приемете.

- Ако са изминали повече от 9 часа от времето, когато е трябвало да я приемете, пропуснете дозата за този ден.
- На следващия ден приемете дозата в обичайното време.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате забравената доза.

Ако повърнете веднага след приемане на доза Itovebi

Ако повърнете след приемане на доза Itovebi, не приемайте допълнителна доза този ден. Приемете съответната доза Itovebi в обичайното време на следващия ден.

Ако сте спрели приема на Itovebi

Не спирайте да приемате Itovebi освен ако Вашият лекар не Ви каже да спрете или имате сериозни нежелани реакции (вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции“). Това е така, тъй като спирането на лечението може да влоши заболяването Ви.

Ако имате някакви допълнителни въпроси относно употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Говорете с Вашия лекар, ако получите следните нежелани реакции по време на лечението с Itovebi. Може да е необходимо Вашият лекар да лекува тези симптоми, временно да прекъсне лечението, да намали дозата или да спре окончателно лечението Ви с Itovebi.

Сериозни нежелани реакции

Ако получите някоя от тези нежелани реакции, спрете да приемате това лекарство и незабавно кажете на Вашия лекар:

- Висока кръвна захар (хипергликемия) (много често; може да засегне повече от 1 на 10 души), симптомите включват:
 - затруднено дишане
 - гадене и повръщане (траещо над 2 часа)
 - стомашна болка, усещане за силна жажда или сухота в устата
 - по-често от обичайното уриниране или отделяне на повече урина от обичайното
 - замъглено зрение
 - необичайно повишен апетит
 - загуба на тегло, дъх с плодов мирис
 - зачервяване на лицето и суха кожа, и необичайно усещане за сънливост или умора
- Възпаление на лигавицата на устата (стоматит) (много често; може да засегне повече от 1 на 10 души), симптомите включват:
 - болка
 - зачервяване
 - подуване
 - язви в устата
- Сериозно усложнение с високо ниво на кръвната захар, което включва повишени кръвни нива на кетони, което може да повиши киселинността на кръвта (кетацидоза) (нечесто; може да засегне до 1 на 100 души), симптомите може да включват:
 - затруднено дишане
 - главоболие
 - гадене
 - повръщане

Други нежелани реакции

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако забележите някоя от следните нежелани реакции или ако те се влошат:

Много често (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- диария
- ниски нива на тромбоцити (помагат за съсирване на кръвта), които могат да причинят необичайно образуване на синини или кръвене (тромбоцитопения)
- умора
- ниски нива на червени кръвни клетки (анемия), които могат да причинят умора, неразположение и бледа кожа
- гадене
- обрив
- загуба на апетит
- главоболие
- косопад или изтъняване на косата (алопеция)
- загуба на тегло
- повишени нива на аланин аминотрансфераза (вид чернодробен ензим), което се наблюдава при изследване на кръвта
- ниски нива на калий, което се наблюдава при изследване на кръвта
- коремна болка
- повръщане
- суха кожа
- инфекция на пикочните пътища

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- ниски нива на калций, което се наблюдава при изследване на кръвта
- сухо око
- лошо храносмилане (диспепсия)
- високи нива на инсулин (хормон, който помага на тялото да използва захар за енергия), което се наблюдава при изследване на кръвта
- нарушение на вкуса (дисгеузия)
- възпаление на кожата, придружено с обрив (дерматит)
- инфекция или възпаление на фоликулите на косата (фоликулит)

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако забележите някои от тези нежелани реакции или ако те се влошат.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Itovebi

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след „Годен до:“, „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не използвайте това лекарство, ако забележите повреда на опаковката или ако има признаци на отваряне, или ако таблетката е счупена, пукната или повредена по друг начин.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Itovebi

- Активното вещество е инаволисиб.
- Всяка филмирана таблетка от 3 mg съдържа 3 mg инаволисиб.
- Всяка филмирана таблетка от 9 mg съдържа 9 mg инаволисиб.

Другите съставки са:

- Ядро на таблетката (3 mg и 9 mg филмирани таблетки): лактоза монохидрат, магнезиев стеарат (E 470b), микрокристална целулоза (E 460), натриев нишестен гликолат (вижте точка 2 „Itovebi съдържа лактоза и натрий“).
- Филмово покритие (3 mg филмирани таблетки): поливинилов алкохол, частично хидролизиран; титанов диоксид (E 171); макрогол; талк (E 553b); и железен оксид, червен (E 172).

- Филмово покритие (9 mg филмирани таблетки): поливинилов алкохол, частично хидролизиран; титанов диоксид (E 171); макрогол; талк (E 553b); железен оксид, червен (E 172); и железен оксид, жълт (E 172).

Как изглежда Itovebi и какво съдържа опаковката

Itovebi 3 mg филмирани таблетки (таблетки) са червени и кръгли, двойноизпъкнали, с вдлъбнато релефно означение „INA 3“ от едната страна. Приблизителен диаметър: 6 mm.

Itovebi 9 mg филмирани таблетки (таблетки) са розови, овални, с вдлъбнато релефно означение „INA 9“ от едната страна. Приблизителен размер: 13 mm (дължина), 6 mm (широчина).

Itovebi филмирани таблетки се доставят в картонени опаковки, съдържащи 28 × 1 филмирани таблетки в перфорирани блистери с единични дози.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

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

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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

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

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Danmark
Roche Pharmaceuticals A/S
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Norge
Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Deutschland
Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα, Κύπρος

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland, Malta

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

Ísland

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

Italia

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>