

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Itovebi 3 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Itovebi 9 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Itovebi 3 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 3 mg ιναβολισίμης.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 22 mg λακτόζης.

Itovebi 9 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 9 mg ιναβολισίμης.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 66 mg λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Itovebi 3 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κόκκινο, στρογγυλό, αμφίκυρτο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο με χαραγμένη την ένδειξη «INA 3» στη μία πλευρά του. Κατά προσέγγιση διάμετρος: 6 mm.

Itovebi 9 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ροζ, ωοειδές, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, με χαραγμένη την ένδειξη «INA 9» στη μία πλευρά. Κατά προσέγγιση μέγεθος: 13 mm (μήκος), 6 mm (πλάτος).

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Itovebi, σε συνδυασμό με παλμποσικλίμη και φουλβεστράντη, ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με θετικό στους οιστρογονικούς υποδοχείς (ER), HER2-αρνητικό, τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού που φέρουν μετάλλαξη *PIK3CA*, μετά από υποτροπή στους 12 μήνες ή εντός 12 μηνών από την ολοκλήρωση επικουρικής ενδοκρινικής θεραπείας (βλ. παράγραφο 5.1).

Σε ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα CDK 4/6 ως (νεο)επικουρική θεραπεία θα πρέπει να έχει μεσολαβήσει ένα διάστημα τουλάχιστον 12 μηνών μεταξύ της ολοκλήρωσης της θεραπείας με αναστολέα CDK 4/6 και της ανίχνευσης της υποτροπής.

Σε προ/περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και σε άνδρες, η ενδοκρινική θεραπεία πρέπει να συνδυάζεται με έναν αγωνιστή εκλυτικής ορμόνης της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LHRH).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η έναρξη της θεραπείας με Itonexi πρέπει να πραγματοποιείται από ιατρό με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών θεραπειών.

Οι ασθενείς με ER-θετικό, HER2-αρνητικό, τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού πρέπει να επιλέγονται για θεραπεία με Itonexi βάσει της παρουσίας μίας ή περισσότερων μεταλλάξεων του *PIK3CA* σε δείγμα όγκου ή πλάσματος, με τη χρήση *in vitro* διαγνωστικού ιατροτεχνολογικού προϊόντος (IVD) με σήμανση CE με τον αντίστοιχο προοριζόμενο σκοπό (βλ. παράγραφο 5.1). Εάν δεν υπάρχει διαθέσιμο IVD με σήμανση CE, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί μια εναλλακτική επικυρωμένη εξέταση. Αν δεν ανιχνευθεί μετάλλαξη σε έναν τύπο δείγματος, μπορεί να ανιχνευθεί μετάλλαξη στον άλλο τύπο δείγματος, αν υπάρχει.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Itonexi είναι 9 mg λαμβανόμενα από στόματος μία φορά ημερησίως με ή χωρίς τροφή.

Το Itonexi πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με παλμποσικλίμη και φουλβεστράντη. Η συνιστώμενη δόση παλμποσικλίνης είναι 125 mg λαμβανόμενα από στόματος μία φορά ημερησίως για 21 διαδοχικές ημέρες ακολουθούμενη από 7 ημέρες διακοπής της θεραπείας ώστε να διαμορφωθεί ένας πλήρης κύκλος 28 ημερών. Η συνιστώμενη δόση φουλβεστράντης είναι 500 mg χορηγούμενα ενδομυϊκά τις Ημέρες 1, 15 και 29 και μετέπειτα μία φορά τον μήνα. Παρακαλείστε να ανατρέξετε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) της παλμποσικλίνης και της φουλβεστράντης για περισσότερες πληροφορίες.

Η θεραπεία των προ/περιεμμηνοπαυσιακών γυναικών και των ανδρών με Itonexi πρέπει επίσης να περιλαμβάνει έναν αγωνιστή LHRH σύμφωνα με την τοπική κλινική πρακτική.

Διάρκεια θεραπείας

Συνιστάται η θεραπεία των ασθενών με Itonexi μέχρι την εξέλιξη νόσου ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα.

Καθυστέρηση ή παράλειψη δόσεων

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενθαρρύνονται να λαμβάνουν τη δόση τους περίπου την ίδια ώρα κάθε ημέρα. Αν παραλειφθεί μία δόση Itonexi, μπορεί να ληφθεί εντός 9 ωρών από τη χρονική στιγμή που συνήθως λαμβάνεται. Μετά από την παρέλευση περισσότερων από 9 ωρών, η δόση θα πρέπει να παραλειφθεί για εκείνη την ημέρα. Την επόμενη ημέρα, το Itonexi πρέπει να ληφθεί στη συνηθισμένη ώρα. Αν ο ασθενής κάνει εμετό αφού πάρει τη δόση του Itonexi, δεν θα πρέπει να πάρει επιπλέον δόση την ίδια ημέρα ενώ θα πρέπει να συνεχίσει το συνηθισμένο δοσολογικό σχήμα την επόμενη ημέρα στη συνηθισμένη ώρα.

Τροποποιήσεις δόσης

Για την αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να απαιτηθεί προσωρινή διακοπή, μείωση της δόσης ή οριστική διακοπή της θεραπείας με Itonexi. Οι κατευθυντήριες οδηγίες μείωσης της συνιστώμενης δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών παρατίθενται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Οδηγίες μείωσης της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών

Επίπεδο δόσης	Δόση και χρονοδιάγραμμα
Δόση έναρξης	9 mg ημερησίως
Πρώτη μείωση της δόσης	6 mg ημερησίως
Δεύτερη μείωση της δόσης	3 mg ημερησίως ^α
^α Η θεραπεία με Itonexi θα πρέπει να διακοπεί οριστικά αν οι ασθενείς δεν μπορούν να ανεχθούν την ημερήσια δόση των 3 mg.	

Η δόση του Itonexi μπορεί να κλιμακωθεί εκ νέου σε μέγιστη ημερήσια δόση των 9 mg βάσει της κλινικής αξιολόγησης του ασθενούς από τον θεράποντα ιατρό. Οδηγίες τροποποίησης της δόσης για συγκεκριμένες ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται στους Πίνακες 2-4.

Υπεργλυκαιμία

Πίνακας 2: Τροποποίηση της δόσης και αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας

Επίπεδα γλυκόζης νηστείας ^α	Σύσταση
> ULN έως 160 mg/dl (> ULN έως 8,9 mmol/l)	- Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Itonexi. - Εξετάστε το ενδεχόμενο διατροφικών τροποποιήσεων (π.χ. δίαιτα χαμηλή σε υδατάνθρακες) και διασφαλίστε επαρκή ενυδάτωση. - Εξετάστε το ενδεχόμενο έναρξης χορήγησης ή αύξησης της χορηγούμενης ποσότητας από στόματος αντιυπεργλυκαιμικής θεραπείας^β σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για υπεργλυκαιμία^γ.
> 160 έως 250 mg/dl (> 8,9 – 13,9 mmol/l)	- Διακόψτε προσωρινά τη χορήγηση Itonexi μέχρι το επίπεδο γλυκόζης νηστείας να μειωθεί σε ≤ 160 mg/dl ($\leq 8,9$ mmol/l). - Αρχίστε τη χορήγηση ή αυξήστε τη χορηγούμενη ποσότητα αντιυπεργλυκαιμικής θεραπείας^β. - Συνεχίστε τη χορήγηση Itonexi στο ίδιο επίπεδο δόσης. - Αν τα επίπεδα της γλυκόζης νηστείας επιμένουν > 200 – 250 mg/dl (> 11,1 – 13,9 mmol/l) για 7 ημέρες υπό κατάλληλη αντιυπεργλυκαιμική θεραπεία, συνιστάται να συμβουλευτείτε επαγγελματία υγείας με εμπειρία στη θεραπεία της υπεργλυκαιμίας.
> 250 έως 500 mg/dl (> 13,9 – 27,8 mmol/l)	- Διακόψτε προσωρινά τη χορήγηση Itonexi. - Αρχίστε τη χορήγηση ή αυξήστε τη χορηγούμενη ποσότητα αντιυπεργλυκαιμικής θεραπείας^β. - Χορηγήστε κατάλληλη ενυδάτωση, αν απαιτείται. - Αν τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας μειωθούν σε ≤ 160 mg/dl ($\leq 8,9$ mmol/l) μέσα σε 7 ημέρες, ξαναρχίστε τη χορήγηση Itonexi στο ίδιο επίπεδο δόσης. - Αν τα επίπεδα της γλυκόζης νηστείας μειωθούν σε ≤ 160 mg/dl ($\leq 8,9$ mmol/l) σε ≥ 8 ημέρες, ξαναρχίστε τη χορήγηση Itonexi στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης (βλ. Πίνακα 1). - Αν τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας > 250 έως 500 mg/dl (> 13,9 – 27,8 mmol/l) επανεμφανιστούν εντός 30 ημερών, διακόψτε προσωρινά τη χορήγηση Itonexi μέχρις ότου τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας να μειωθούν σε ≤ 160 mg/dl ($\leq 8,9$ mmol/l). Ξαναρχίστε το Itonexi σε ένα χαμηλότερο επίπεδο δόσης (βλ. Πίνακα 1).

Επίπεδα γλυκόζης νηστείας ^α	Σύσταση
> 500 mg/dl (> 27,8 mmol/l)	• Διακόψτε προσωρινά τη χορήγηση Itovebi. • Αρχίστε τη χορήγηση ή αυξήστε τη χορηγούμενη ποσότητα αντιυπεργλυκαιμικής θεραπείας^β. • Αξιολογήστε για ελάττωση του όγκου και κέτωση και χορηγήστε την κατάλληλη ενυδάτωση. • Αν το επίπεδο γλυκόζης νηστείας μειωθεί σε ≤ 160 mg/dl ($\leq 8,9$ mmol/l), ξαναρχίστε τη χορήγηση Itovebi στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης (βλ. Πίνακα 1). • Αν τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας > 500 mg/dl (> 27,8 mmol/l) επανεμφανιστούν μέσα σε 30 ημέρες, διακόψτε οριστικά τη χορήγηση Itovebi.
ULN = ανώτατο φυσιολογικό όριο ^α Πριν από την έναρξη της θεραπείας θα πρέπει να ελέγχονται τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας (γλυκόζη πλάσματος νηστείας [FPG] ή γλυκόζη αίματος νηστείας [FBG]). Τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας που αναφέρονται σε αυτόν τον πίνακα αντικατοπτρίζουν την αξιολόγηση της βαθμολογίας της υπεργλυκαιμίας σύμφωνα με τα Συνήθη Κριτήρια Ορολογίας για Ανεπιθύμητα Συμβάντα (CTCAE), έκδοση 4.03. ^β Αρχίστε τη χορήγηση των κατάλληλων αντιυπεργλυκαιμικών θεραπειών όπως μετοφομίνη, αναστολείς του συν-μεταφορέα νατρίου-γλυκόζης 2 (SGLT2), ευαισθητοποιητές της ινσουλίνης (όπως θειαζολιδινεδιόνης), αναστολείς της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης- 4 (DPP- 4) ή ινσουλίνη και εξετάστε τις αντίστοιχες πληροφορίες συνταγογράφησης για τη δοσολογία και τις συστάσεις τιτλοποίησης της δόσης, συμπεριλαμβανομένων των τοπικών κατευθυντήριων οδηγιών για τη θεραπεία της υπεργλυκαιμίας. Στη μελέτη INAVO120 συστήθηκε η χορήγηση μετοφομίνης ως προτιμώμενος αρχικός παράγοντας. Βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8. ^γ Βλ. παράγραφο 4.4 για παράγοντες κινδύνου για υπεργλυκαιμία.	

Στοματίτιδα

Πίνακας 3: Τροποποίηση και διαχείριση της δόσης για στοματίτιδα

Βαθμός ^α	Σύσταση
Βαθμού 1	• Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Itovebi. • Αρχίστε ή ενισχύστε την κατάλληλη ιατρική θεραπεία (π.χ. στοματική πλύση που περιέχει κορτικοστεροειδή), όπως ενδείκνυται κλινικά.
Βαθμού 2	• Διακόψτε προσωρινά τη χορήγηση Itovebi μέχρι να επιτευχθεί ανάρρωση σε Βαθμό ≤ 1. • Αρχίστε ή ενισχύστε την κατάλληλη ιατρική θεραπεία. Συνεχίστε τη χορήγηση Itovebi στο ίδιο επίπεδο δόσης. • Για υποτροπιάζουσα στοματίτιδα Βαθμού 2, διακόψτε τη χορήγηση Itovebi έως ότου επιτευχθεί ανάρρωση σε Βαθμό ≤ 1 και, στη συνέχεια, ξαναρχίστε τη χορήγηση Itovebi στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης (βλ. Πίνακα 1).
Βαθμού 3	• Διακόψτε προσωρινά τη χορήγηση Itovebi μέχρι να επιτευχθεί ανάρρωση σε Βαθμό ≤ 1. • Αρχίστε ή ενισχύστε την κατάλληλη ιατρική θεραπεία. Ξαναρχίστε τη χορήγηση Itovebi στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης (βλ. Πίνακα 1)..
Βαθμού 4	• Διακόψτε οριστικά τη χορήγηση του Itovebi.
^α Βάσει των κριτηρίων CTCAE, έκδοση 5.0.	

Πίνακας 4: Τροποποίηση και διαχείριση της δόσης για άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Βαθμός ^α	Σύσταση
Για όλους τους βαθμούς: Αρχίστε την υποστηρικτική θεραπεία και παρακολουθήστε όπως ενδείκνυται κλινικά.	
Βαθμού 1	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Itonexi.
Βαθμού 2	- Εξετάστε το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της χορήγησης Itonexi, αν ενδείκνυται κλινικά, έως ότου επιτευχθεί ανάρρωση σε Βαθμό ≤ 1. - Συνεχίστε τη χορήγηση Itonexi στο ίδιο επίπεδο δόσης.
Βαθμού 3, πρώτο συμβάν	- Διακόψτε προσωρινά τη χορήγηση του Itonexi έως ότου επιτευχθεί ανάρρωση σε Βαθμό ≤ 1. - Ξαναρχίστε τη χορήγηση Itonexi στο ίδιο επίπεδο δόσης ή στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης βάσει κλινικής αξιολόγησης (βλ. Πίνακα 1).
Βαθμού 3, υποτροπή Ή Βαθμού 4, μη απειλητική για τη ζωή	- Διακόψτε προσωρινά τη χορήγηση του Itonexi έως ότου επιτευχθεί ανάρρωση σε Βαθμό ≤ 1. - Ξαναρχίστε τη χορήγηση Itonexi στο αμέσως χαμηλότερο επίπεδο δόσης (βλ. Πίνακα 1).
Βαθμού 4, απειλητική για τη ζωή	Διακόψτε οριστικά τη χορήγηση του Itonexi.
^α Βάσει των κριτηρίων CTCAE, έκδοση 5.0.	

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Itonexi σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 0 – 17 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Itonexi σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η συνιστώμενη δόση έναρξης του Itonexi για ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (eGFR 30 έως < 60 ml/min βάσει της CKD-EPI) είναι 6 mg χορηγούμενα από στόματος μία φορά ημερησίως, και για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR < 30 ml/min βάσει της CKD-EPI) είναι 3 mg χορηγούμενα από στόματος μία φορά ημερησίως. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (eGFR 60 έως < 90 ml/min).

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (ολική χολερυθρίνη $> \text{ULN}$ έως $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ ή AST $> \text{ULN}$ και ολική χολερυθρίνη $\leq \text{ULN}$). Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Itonexi δεν έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Το Itonexi προορίζεται για χρήση από στόματος. Τα δισκία μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή. Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα και να μη μασώνται, να μη θρυμματίζονται, να μη διαλύονται ούτε να διαιρούνται.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Υπεργλυκαιμία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Itonexi σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη Τύπου 1 ή σακχαρώδη διαβήτη Τύπου 2, οι οποίοι χρειάζονται συνεχή αντιυπεργλυκαιμική θεραπεία, δεν έχουν μελετηθεί καθώς αυτοί οι ασθενείς αποκλείστηκαν από τη μελέτη INAVO120. Μόνο 1 ασθενής με διαβήτη τύπου 2 συμπεριλήφθηκε στο σκέλος Itonexi της μελέτης INAVO120, κάτι που θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν το Itonexi συνταγογραφείται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Σε ασθενείς με ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη ενδέχεται να απαιτείται εντατική αντιυπεργλυκαιμική θεραπεία και συχνότερος έλεγχος της γλυκόζης νηστείας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Itonexi. Η θεραπεία με Itonexi δεν πρέπει να ξεκινά έως ότου βελτιστοποιηθούν τα επίπεδα της γλυκόζης νηστείας. Πριν από την έναρξη θεραπείας με Itonexi θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο να απευθυνθούν σε επαγγελματία υγείας με εμπειρία στη θεραπεία της υπεργλυκαιμίας.

Υπεργλυκαιμία έχει αναφερθεί συχνά σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Itonexi. Έχουν εμφανιστεί σοβαρές περιπτώσεις υπεργλυκαιμίας, συμπεριλαμβανομένης της κετοξέωσης, με θανατηφόρες επιπλοκές.

Στη μελέτη INAVO120, η υπεργλυκαιμία αντιμετωπίστηκε με αντι-υπεργλυκαιμική αγωγή και προσαρμογές του Itonexi όπως ενδείκνυται κλινικά (βλ. παράγραφο 4.8). Η βραχυπρόθεσμη χορήγηση ινσουλίνης μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως θεραπεία διάσωσης για την υπεργλυκαιμία. Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία όσον αφορά τους ασθενείς που λαμβάνουν ινσουλίνη ενώ λαμβάνουν θεραπεία με Itonexi. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο εμφάνισης υπογλυκαιμίας κατά τη χορήγηση αντι-υπεργλυκαιμικών φαρμακευτικών προϊόντων (π. χ. ινσουλίνη, σουλφονουλιδίες) όταν αυτά χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας πριν από την προσωρινή ή την οριστική διακοπή του Itonexi.

Πριν την έναρξη της θεραπείας με Itonexi, οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τα σημεία και τα συμπτώματα της υπεργλυκαιμίας (π. χ. υπερβολική δίψα, συχνότερη ούρηση, θάμβος οράσεως, ψυχική σύγχυση, δυσκολία στην αναπνοή ή αυξημένη όρεξη με απώλεια σωματικού βάρους) και να επικοινωνούν αμέσως με επαγγελματία υγείας αν εμφανιστούν αυτά τα συμπτώματα. Πρέπει να διατηρείται βέλτιστη ενυδάτωση πριν από και κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε εξέταση αίματος για τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας (FPG ή FBG) και την HbA_{1c} πριν από τη θεραπεία με Itonexi και σε τακτά χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. Πίνακα 5). Για τους ασθενείς που έχουν παράγοντες κινδύνου για υπεργλυκαιμία ή που παρουσιάζουν υπεργλυκαιμία θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο να ξεκινήσουν παρακολούθηση της γλυκόζης νηστείας στο σπίτι. Η προληπτική φαρμακευτική αγωγή με μετφορμίνη μπορεί να ληφθεί υπόψη σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για υπεργλυκαιμία. Σε όλους τους ασθενείς θα πρέπει να δοθούν οδηγίες για αλλαγές στον τρόπο ζωής τους (π.χ. διατροφικές τροποποιήσεις, σωματική άσκηση).

Πίνακας 5: Πρόγραμμα παρακολούθησης γλυκόζης νηστείας και HbA_{1c}

	Συνιστώμενο πρόγραμμα για την παρακολούθηση των επιπέδων της γλυκόζης νηστείας και του HbA_{1c} σε όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Itovebi
Κατά τη διαλογή, πριν από την έναρξη της θεραπείας με Itovebi	Ελέγξτε τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας (FPG ή FBG) και τα επίπεδα της HbA _{1c} και βελτιστοποιήστε το επίπεδο γλυκόζης αίματος του ασθενούς (βλ. Πίνακα 2).
Μετά την έναρξη της θεραπείας με Itovebi	Υποβάλλετε τον ασθενή σε παρακολούθηση/αυτοπαρακολούθηση της γλυκόζης νηστείας μία φορά κάθε 3 ημέρες για την πρώτη εβδομάδα (Ημέρα 1 έως 7), στη συνέχεια μία φορά την εβδομάδα για τις επόμενες 3 εβδομάδες (Ημέρα 8 έως 28), στη συνέχεια μία φορά κάθε 2 εβδομάδες για τις επόμενες 8 εβδομάδες, στη συνέχεια μία φορά κάθε 4 εβδομάδες και μετέπειτα όπως ενδείκνυται κλινικά*. Εξετάστε το ενδεχόμενο παρακολούθησης/αυτοπαρακολούθησης των επιπέδων γλυκόζης νηστείας πιο συχνά σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις* σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για υπεργλυκαιμία συμπεριλαμβανομένων, ενδεικτικά, του (προ)διαβήτη, της HbA_{1c} ≥ 5,7%, του ΔΜΣ ≥ 30 kg/m², της ηλικίας ≥ 45 ετών, του ιστορικού διαβήτη της κύησης και του οικογενειακού ιστορικού σακχαρώδους διαβήτη. Απαιτείται συχνότερος έλεγχος της γλυκόζης νηστείας σε ασθενείς με ταυτόχρονη χρήση κορτικοστεροειδών, διαλείπουσες λοιμώξεις ή άλλες καταστάσεις που μπορεί να απαιτούν εντατική διαχείριση της γλυκαιμίας ώστε να αποφευχθεί η επιδείνωση του διαταραγμένου μεταβολισμού της γλυκόζης και οι πιθανές επιπλοκές, συμπεριλαμβανομένης της διαβητικής κετοξέωσης. Στους ασθενείς αυτούς συνιστάται η παρακολούθηση της HbA_{1c} και των κετονών (κατά προτίμηση στο αίμα), επιπρόσθετα της γλυκόζης νηστείας. Αρχίστε ή προσαρμόστε την αντιυπεργλυκαιμική αγωγή όπως απαιτείται (βλ. παράγραφο 4.2). Η HbA_{1c} πρέπει να παρακολουθείται κάθε 3 μήνες.
Αν παρουσιαστεί υπεργλυκαιμία μετά την έναρξη της θεραπείας με Itovebi	Παρακολουθείτε τη γλυκόζη νηστείας πιο στενά, όπως ενδείκνυται κλινικά*. Με βάση τη σοβαρότητα της υπεργλυκαιμίας, η χορήγηση του Itovebi μπορεί να διακοπεί προσωρινά, να μειωθεί ή να διακοπεί οριστικά, όπως περιγράφεται στον Πίνακα 2 (βλ. παράγραφο 4.2). Κατά τη διάρκεια της αντιυπεργλυκαιμικής θεραπείας, τα επίπεδα της γλυκόζης νηστείας πρέπει να παρακολουθούνται τουλάχιστον μία φορά την εβδομάδα επί 8 εβδομάδες, στη συνέχεια μία φορά κάθε 2 εβδομάδες και μετέπειτα όπως ενδείκνυται κλινικά*.
* Κάθε παρακολούθηση της γλυκόζης πρέπει να διενεργείται κατά την κρίση του ιατρού, όπως ενδείκνυται κλινικά.	

Στοματίτιδα

Στοματίτιδα έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Itovebi (βλ. παράγραφο 4.8). Με βάση τη σοβαρότητα της στοματίτιδας, η χορήγηση του Itovebi μπορεί να διακοπεί προσωρινά, να μειωθεί ή να διακοπεί οριστικά (βλ. Πίνακα 3).

Στη μελέτη INAVO120, συστήθηκε η χρήση του στοματικού διαλύματος κορτικοστεροειδών ως προφύλαξη από την στοματίτιδα. Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν Itovebi σε συνδυασμό με

παλμποσικλίμπη και φουλβεστράντη, χρησιμοποιήθηκε προφύλαξη που περιείχε δεξαμεθαζόνη ή τριαμσινολόνη στο 19,1% και 1,2% των ασθενών, αντίστοιχα.

Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευονται να ξεκινούν τη χρήση στοματικής πλύσης κορτικοστεροειδών χωρίς αλκοόλη με την πρώτη ένδειξη στοματίτιδας και να αποφεύγουν στοματικές πλύσεις που περιέχουν αλκοόλη ή υπεροξείδια, καθώς αυτά μπορεί να επιδεινώσουν την κατάσταση (βλ. παράγραφο 4.8). Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διατροφικών τροποποιήσεων (π.χ. αποφυγή πικάντικων τροφών).

Χρήση σε ασθενείς που έχουν λάβει προηγουμένως έναν αναστολέα CDK4/6

Οι πληροφορίες σχετικά με την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού Itonedi, παλμποσικλίμπης και φουλβεστράντης είναι πολύ περιορισμένες σε ασθενείς που έχουν λάβει προηγουμένως αναστολέα CDK4/6 ως μέρος νεοεπιχειρητικής ή επικουρικής θεραπείας. Η αποτελεσματικότητα μπορεί να είναι χαμηλότερη σε αυτούς τους ασθενείς.

Λακτόζη

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

Νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

Αναστολείς και επαγωγείς CYP

Τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών έδειξαν ότι οι κύριοι μεταβολίτες της ιναβολισίμπης δεν επιτυγχάνονται με τη μεσολάβηση των ενζύμων του CYP και ότι η υδρόλυση ήταν η κύρια μεταβολική οδός. Αυτό υποδηλώνει μια μικρή πιθανότητα κλινικά σημαντικών αλληλεπιδράσεων μεταξύ της ιναβολισίμπης και των αναστολέων ή επαγωγέων του CYP.

Υποστρώματα CYP

Η ιναβολισίμπη επάγει το CYP3A και είναι ένας εξαρτώμενος από τον χρόνο αναστολέας του CYP3A *in vitro*. Συνεπώς, η ιναβολισίμπη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε συνδυασμό με ευαίσθητα υποστρώματα του CYP3A4 με στενό θεραπευτικό δείκτη (π.χ. αλφεντανίλη, αστεμιζόλη, σισαπρίδη, κυκλοσπορίνη, κινιδίνη, σιρόλιμους, τακρόλιμους), καθώς η ιναβολισίμπη μπορεί να αυξήσει ή να μειώσει τη συστηματική έκθεση αυτών των υποστρωμάτων.

Επιπλέον, η ιναβολισίμπη επάγει τα CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 και CYP2C19 *in vitro*. Επομένως, η ιναβολισίμπη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε συνδυασμό με ευαίσθητα υποστρώματα αυτών των ενζύμων με στενό θεραπευτικό δείκτη (π.χ. πακλιταξέλη, βαρφαρίνη, φαινοτοΐνη, s-μεφαινοτοΐνη), καθώς η ιναβολισίμπη μπορεί να μειώσει τη συστηματική έκθεσή τους και συνεπώς να οδηγήσει σε μειωμένη αποτελεσματικότητα.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας/Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Γυναίκες

Θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να χρησιμοποιούν αποτελεσματική μη ορμονική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Itovebi και για 1 εβδομάδα μετά την τελευταία δόση του Itovebi.

Άνδρες

Δεν είναι γνωστό αν η ιναβολισίμη βρίσκεται στο σπέρμα. Για την αποφυγή πιθανής έκθεσης του εμβρύου κατά τη διάρκεια της κύησης, οι άρρενες ασθενείς με συντρόφους αναπαραγωγικής ηλικίας ή έγκυες συντρόφους πρέπει να χρησιμοποιούν προφυλακτικό κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Itovebi και για 1 εβδομάδα μετά την τελευταία δόση του Itovebi.

Κύηση

Η κατάσταση κύησης των γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να επιβεβαιώνεται πριν από την έναρξη της θεραπείας με Itovebi. Οι έγκυες γυναίκες πρέπει να ενημερώνονται με σαφήνεια για τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

Δεν υπάρχουν ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της ιναβολισίμης σε εγκύους. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Το Itovebi δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης καθώς και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η ιναβολισίμη/οι μεταβολίτες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογνίδια/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Itovebi και για 1 εβδομάδα μετά την τελευταία δόση του Itovebi.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τον άνθρωπο σχετικά με την επίδραση της ιναβολισίμης στη γονιμότητα. Βάσει μελετών σε ζώα, η ιναβολισίμη μπορεί να επηρεάσει τη γονιμότητα σε θηλυκά και αρσενικά με δυνατότητα αναπαραγωγής (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Itovebi έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων, επειδή έχει αναφερθεί κόπωση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Itovebi.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν Itovebi ήταν υπεργλυκαιμία (59,9%), στοματίτιδα (51,2%), διάρροια (48,1%), θρομβοπενία (48,1%), κόπωση (37,7%), αναιμία (37%), ναυτία (27,8%), μειωμένη όρεξη (23,5%), εξάνθημα (22,8%), κεφαλαλγία (21%), σωματικό βάρος μειωμένο (17,3%), έμετος (14,8%), και λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος (13%).

Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν Itovebi ήταν αναιμία (1,9%), διάρροια (1,2%) και λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος (1,2%).

Οριστική διακοπή του Itonexi λόγω κάποιας ανεπιθύμητης ενέργειας πραγματοποιήθηκε στο 3,1% των ασθενών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε οριστική διακοπή του Itonexi ήταν υπεργλυκαιμία (1,2%), στοματίτιδα (0,6%), αυξημένη τρανσαμινάση της αλανίνης (ALT) (0,6%) και σωματικό βάρος μειωμένο (0,6%).

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου, με βάση τα δεδομένα από 162 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού που έλαβαν Itonexi σε συνδυασμό με παλμοποσικλίμπη και φουλβεστράντη στην τυχαιοποιημένη μελέτη INAVO120 Φάσης 3, και από την παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά παρουσιάζονται ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με το MedDRA στον Πίνακα 6. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας με Itonexi τη στιγμή της ανάλυσης ήταν 9,2 μήνες (εύρος: 0 έως 38,8 μήνες).

Εντός κάθε κατηγορίας/οργανικού συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατατάσσονται με βάση τη συχνότητα, με πρώτες τις πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες. Η αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας για κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου βασίζεται στην ακόλουθη συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε ομαδοποίησης συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 6: Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Itonexi

Κατηγορία/Οργανικό σύστημα Ανεπιθύμητη ενέργεια	Itonexi + παλμοποσικλίμπη + φουλβεστράντη N=162				
	Κατηγορία συχνότητας (Όλοι οι βαθμοί)	Όλοι οι βαθμοί (%)	Βαθμού 3–4 (%)		
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις					
Λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος	Πολύ συχνές	13	1,2*		
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος					
Θρομβοπενία	Πολύ συχνές	48,1	14,2		
Αναιμία	Πολύ συχνές	37	6,2*		
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές					
Υπεργλυκαιμία ^α	Πολύ συχνές	59,9	5,6*		
Μειωμένη όρεξη	Πολύ συχνές	23,5	0		
Υποκαλιαιμία	Πολύ συχνές	16	2,5		
Υπασβεστιαίμια	Συχνές	8,6	1,2*		
Κετοξέωση	Όχι συχνές ^β	—	—		

Κατηγορία/Οργανικό σύστημα Ανεπιθύμητη ενέργεια	Itovebi + παλμποσικλίμπη + φουλβεστράντη N=162				
	Κατηγορία συχνότητας (Όλοι οι βαθμοί)	Όλοι οι βαθμοί (%)	Βαθμού 3–4 (%)		
Διαταραχές του νευρικού συστήματος					
Κεφαλαλγία	Πολύ συχνές	21	0		
Διαταραχές του οφθαλμού					
Ξηρός οφθαλμός	Συχνές	8,6	0		
Γαστρεντερικές διαταραχές					
Στοματίτιδα ^γ	Πολύ συχνές	51,2	5,6*		
Διάρροια	Πολύ συχνές	48,1	3,7*		
Ναυτία	Πολύ συχνές	27,8	0,6*		
Κοιλιακό άλγος	Πολύ συχνές	15,4	0,6*		
Έμετος	Πολύ συχνές	14,8	0,6*		
Δυσγευσία	Συχνές	8,6	0		
Δυσπεψία	Συχνές	8	0		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού					
Εξάνθημα ^δ	Πολύ συχνές	22,8	0		
Αλωπεκία	Πολύ συχνές	18,5	0		
Ξηρό δέρμα ^δ	Πολύ συχνές	13	0		
Δερματίτιδα ^{στ}	Συχνές	2,5	0		
Θυλακίτιδα	Συχνές	1,2	0		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης					
Κόπωση	Πολύ συχνές	37,7	1,9*		

Κατηγορία/Οργανικό σύστημα Ανεπιθύμητη ενέργεια	Itovebi + παλμποσικλίμπη + φουλβεστράντη N=162				
	Κατηγορία συχνότητας (Όλοι οι βαθμοί)	Όλοι οι βαθμοί (%)	Βαθμού 3-4 (%)		
Διερευνήσεις					
Αυξημένη αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης	Πολύ συχνές	17,3	3,7*		
Μειωμένο σωματικό βάρος	Πολύ συχνές	17,3	3,7*		
Αυξημένη ινσουλίνη αίματος	Συχνές	6,2	0		
Ταξινόμηση σύμφωνα με τα κριτήρια CTCAE έκδοση 5.0. *Δεν παρατηρήθηκαν συμβάντα Βαθμού 4. ^α Περιλαμβάνει υπεργλυκαιμία, αυξημένη γλυκόζη αίματος, υπεργλυκαιμική κρίση, αυξημένη γλυκοπρωτεΐνη ορού, διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη, σακχαρώδη διαβήτη, σακχαρώδη διαβήτη Τύπου 2 και αυξημένη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη. ^β Ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρθηκε κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Η κατηγορία συχνότητας υπολογίστηκε ως το ανώτερο όριο του διαστήματος εμπιστοσύνης 95% που υπολογίστηκε με βάση τον συνολικό αριθμό ασθενών που εκτέθηκαν στο Itovebi σε κλινικές δοκιμές. ^γ Περιλαμβάνει αφθώδες έλκος, γλωσσίτιδα, γλωσσοδυνία, εξέλκωση στα χείλια, εξέλκωση στο στόμα, φλεγμονή του βλεννογόνου και στοματίτιδα. ^δ Περιλαμβάνει εξάνθημα, ερυθριματώδες εξάνθημα, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, βλατιδώδες εξάνθημα, κνησμοώδες εξάνθημα και φλυκταινώδες εξάνθημα. ^ε Περιλαμβάνει ξηρό δέρμα, ρωγμές δέρματος, ξήρωση και ξηροδερμία. ^{στ} Περιλαμβάνει δερματίτιδα, δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή και πομφολυγώδη δερματίτιδα.					

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου

Υπεργλυκαιμία

Στη μελέτη INAVO120, υπεργλυκαιμία οποιουδήποτε βαθμού αναφέρθηκε στο 59,9% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Itovebi σε συνδυασμό με παλμποσικλίμπη και φουλβεστράντη, ενώ συμβάντα Βαθμού 2 και Βαθμού 3 αναφέρθηκαν στο 38,3% και 5,6% των ασθενών, αντίστοιχα (με βάση τα κριτήρια CTCAE, έκδοση 5.0). Μεταξύ των ασθενών που εμφάνισαν υπεργλυκαιμία, το ποσοστό νέων συμβάντων υπεργλυκαιμίας έφτασε στο υψηλότερο επίπεδο κατά τη διάρκεια των πρώτων δύο μηνών της θεραπείας, με διάμεσο χρόνο πρώτης εμφάνισης τις 7 ημέρες (εύρος: 2 έως 955 ημέρες).

Από τους 97 ασθενείς που έλαβαν Itovebi σε συνδυασμό με παλμποσικλίμπη και φουλβεστράντη και εμφάνισαν υπεργλυκαιμία, το 74,2% (72/97) έλαβε αντιυπεργλυκαιμικά φάρμακα συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων SGLT2, των θειαζολιδινεδιονών και των αναστολέων της DPP-4 για προφύλαξη ή θεραπεία της υπεργλυκαιμίας. Όλοι οι ασθενείς που έλαβαν αντιυπεργλυκαιμικά φάρμακα, έλαβαν μετοφομίνη ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα αντιυπεργλυκαιμικά φάρμακα (π.χ. ινσουλίνη, αναστολείς DPP-4 και σουλφονυλουρίες) και το 11,3% (11/97) έλαβε ινσουλίνη (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε ασθενείς με επίπεδα γλυκόζης νηστείας > 160 mg/dl (> 8,9 mmol/l) με βελτίωση τουλάχιστον ενός επιπέδου (βλ. Πίνακα 2) στα επίπεδα γλυκόζης νηστείας στο αίμα (n=52), ο διάμεσος χρόνος έως τη βελτίωση ήταν 8 ημέρες (εύρος: 2 έως 43 ημέρες).

Η υπεργλυκαιμία οδήγησε σε προσωρινή διακοπή του Itonexi στο 27,8% των ασθενών, σε μείωση της δόσης του Itonexi στο 2,5% των ασθενών και σε οριστική διακοπή του Itonexi στο 1,2% των ασθενών.

Στοματίτιδα

Στοματίτιδα αναφέρθηκε στο 51,2% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Itonexi σε συνδυασμό με παλμοποσικλίμη και φουλβεστράντη, ενώ συμβάντα Βαθμού 1 αναφέρθηκαν στο 32,1% των ασθενών, συμβάντα Βαθμού 2 αναφέρθηκαν στο 13,6% των ασθενών και συμβάντα Βαθμού 3 αναφέρθηκαν στο 5,6% των ασθενών. Μεταξύ των ασθενών που εμφάνισαν στοματίτιδα, ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 13 ημέρες (εύρος: 1 έως 610 ημέρες).

Η στοματίτιδα οδήγησε σε προσωρινή διακοπή του Itonexi στο 9,9% των ασθενών, σε μείωση της δόσης του Itonexi στο 3,7% των ασθενών και σε οριστική διακοπή του Itonexi στο 0,6% των ασθενών.

Σε ασθενείς που έλαβαν Itonexi σε συνδυασμό με παλμοποσικλίμη και φουλβεστράντη, το 24,1% των ασθενών χρησιμοποίησε στοματική πλύση που περιείχε δεξαμεθαζόνη για τη διαχείριση της στοματίτιδας (βλ. παράγραφο 4.4).

Διάρροια

Διάρροια αναφέρθηκε στο 48,1% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Itonexi σε συνδυασμό με παλμοποσικλίμη και φουλβεστράντη, ενώ συμβάντα Βαθμού 1 αναφέρθηκαν στο 27,8% των ασθενών, συμβάντα Βαθμού 2 αναφέρθηκαν στο 16,7% των ασθενών και συμβάντα Βαθμού 3 αναφέρθηκαν στο 3,7% των ασθενών. Μεταξύ των ασθενών που εμφάνισαν διάρροια, ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 15 ημέρες (εύρος: 2 έως 602 ημέρες).

Η διάρροια οδήγησε σε προσωρινή διακοπή του Itonexi στο 6,8% των ασθενών και σε μείωση της δόσης του Itonexi στο 1,2% των ασθενών, ενώ δεν οδήγησε σε οριστική διακοπή του Itonexi σε κανένα ασθενή.

Αντιδιαρροϊκά φάρμακα (π.χ. λοπεραμίδη) χρησιμοποιήθηκαν στο 28,4% των ασθενών που έλαβαν Itonexi σε συνδυασμό με παλμοποσικλίμη και φουλβεστράντη για τη διαχείριση των συμπτωμάτων.

Ηλικιωμένοι

Η ανάλυση της ασφάλειας του Itonexi συγκρίνοντας ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών (14,8%) με νεότερους ασθενείς (85,2%) υποδεικνύει υψηλότερη επίπτωση τροποποίησης/προσωρινής διακοπής της δόσης του Itonexi (79,2% έναντι 68,1%).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Η υψηλότερη δόση Itonexi που χορηγήθηκε στη μελέτη INAVO120 ήταν 18 mg σε έναν ασθενή. Αυτό το συμβάν τυχαίας υπερδοσολογίας επιλύθηκε σε μία ημέρα και δεν χρειάστηκε θεραπεία ούτε οδήγησε σε τροποποίηση της δόσης των φαρμάκων της μελέτης.

Οι ασθενείς που παρουσιάζουν υπερδοσολογία θα πρέπει να βρίσκονται υπό στενή παρακολούθηση και θα πρέπει να εφαρμόζεται υποστηρικτική φροντίδα. Δεν υπάρχουν γνωστά αντίδοτα για το Itonibi.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολείς του PI3K, κωδικός ATC: L01EM06

Μηχανισμός δράσης

Η ιναβολισίμη είναι ένας αναστολέας της καταλυτικής υπομονάδας της ισομορφής άλφα της πρωτεΐνης της φωσφατιδυλοσιτόλης-4,5-διφωσφορικής 3-κινάσης (PI3K) (p110α, κωδικοποιημένη από το γονίδιο *PIK3CA*). Επιπλέον, η ιναβολισίμη προάγει την αποικοδόμηση της μεταλλαγμένης p110α (αποικοδομητής της μεταλλαγμένης πρωτεΐνης). Το σηματοδοτικό μονοπάτι της PI3K είναι συνήθως απορρυθμισμένο στον HR-θετικό καρκίνο του μαστού, συχνά λόγω της ενεργοποίησης των μεταλλάξεων του *PIK3CA*. Με τον διπλό μηχανισμό δράσης της, η ιναβολισίμη αναστέλλει τη δράση των κατάντη στόχων του μονοπατιού του PI3K, συμπεριλαμβανομένου του AKT, με αποτέλεσμα τον μειωμένο κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την επαγωγή της απόπτωσης σε κυτταρικές σειρές καρκίνου του μαστού με μεταλλαγμένο *PIK3CA*.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Τοπικά προχωρημένος ή μεταστατικός καρκίνος του μαστού

Οι ασθενείς που υπάγονται σε αυτήν την ταξινόμηση, με βάση τα στοιχεία της μελέτης INAVO120, ορίζονται ως ασθενείς με ενδοκρινική αντίσταση (υποτροπή της νόσου κατά τη διάρκεια λήψης επικουρικής ενδοκρινικής θεραπείας ή εντός 12 μηνών από την ολοκλήρωσή της) οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία για την τοπικά προχωρημένη ή μεταστατική τους νόσο.

INAVO120

Η αποτελεσματικότητα του Itonibi σε συνδυασμό με παλμποσικλίμη και φουλβεστράντη αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη Φάσης 3 σε ενήλικες ασθενείς με HR-θετικό, HER2-αρνητικό τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού με μεταλλαγμένο *PIK3CA*, των οποίων η νόσος εξελίχθηκε κατά τη διάρκεια λήψης επικουρικής ενδοκρινικής θεραπείας ή εντός 12 μηνών από την ολοκλήρωσή της (ενδοκρινική αντίσταση), και οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενη συστηματική θεραπεία για τοπικά προχωρημένη ή μεταστατική νόσο. Η μελέτη συμπεριέλαβε ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη (νέο)επικουρική ενδοκρινική θεραπεία συμπεριλαμβανομένου ενός αναστολέα CDK4/6, αν η εξέλιξη της νόσου παρουσιάστηκε > 12 μήνες από την ολοκλήρωση του τμήματος της (νέο)επικουρικής θεραπείας με αναστολέα CDK4/6 και οι οποίοι είχαν HbA_{1c} < 6% και γλυκόζη αίματος νηστείας < 126 mg/dl. Η μελέτη απέκλεισε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 ή με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, οι οποίοι χρειαζόνταν συνεχή αντιυπεργλυκαιμική θεραπεία κατά την έναρξη της θεραπείας της μελέτης, ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με φουλβεστράντη (εκτός ως μέρος μιας νεοεπικουρικής θεραπείας με διάρκεια θεραπείας ≤ 6 μήνες) και ασθενείς με γνωστές, μη θεραπευθείσες ή ενεργές μεταστάσεις στο ΚΝΣ (που παρουσίαζαν εξέλιξη ή απαιτούσαν αντιεπιληπτικά ή κορτικοστεροειδή για τον έλεγχο των συμπτωμάτων).

Η κατάσταση μετάλλαξης του *PIK3CA* προσδιορίστηκε προοπτικά μέσω εξέτασης του παραγόμενου από το πλάσμα κυκλοφορούντος DNA όγκου (ctDNA) χρησιμοποιώντας μια δοκιμασία αλληλούχησης επόμενης γενιάς (NGS) (δοκιμασία FoundationOne® Liquid CDx ή PredicineCARE™) που πραγματοποιήθηκε σε κεντρικό εργαστήριο (87,4%) ή σε τοπικά εργαστήρια (12,6%) χρησιμοποιώντας διάφορες επικυρωμένες δοκιμασίες αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR) ή

δοκιμασίες NGS σε ιστό ή πλάσμα. Οι ακόλουθες μεταλλάξεις *PIK3CA* στις υποδεικνυόμενες θέσεις αμινοξέων ήταν επιλέξιμες για ένταξη: 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 και M1043I/T/V. Τουλάχιστον μία επιλέξιμη μετάλλαξη *PIK3CA* εντοπίστηκε σε τουλάχιστον μια από αυτές τις θέσεις αμινοξέος σε καθένα από τα δείγματα των εγγεγραμμένων ασθενών. Με βάση τα αποτελέσματα της κεντρικής δοκιμασίας FoundationOne® Liquid CDx, οι πιο συχνές παραλλαγές του *PIK3CA* ήταν οι σύντομες παραλλαγές στα αμινοξέα H1047 (n=115, 42,6%), E545 (n=58, 21,5%) και E542 (n=39, 14,4%). Υπήρχαν 25 ασθενείς των οποίων τα δείγματα περιείχαν περισσότερες από μία παραλλαγές του *PIK3CA* (δηλαδή, πολλαπλές μεταλλάξεις του *PIK3CA*) και 33 με λιγότερο συχνές παραλλαγές του *PIK3CA*.

Συνολικά 325 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 για να λάβουν είτε Itovebi 9 mg (n=161) είτε εικονικό φάρμακο (n=164) από στόματος μία φορά ημερησίως, σε συνδυασμό με παλμοσικλίμπη και φουλβεστράντη, μέχρι την εξέλιξη νόσου ή τη μη αποδεκτή τοξικότητα. Επιπλέον, οι προ/περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και οι άνδρες λάμβαναν έναν αγωνιστή LHRH καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε βάσει της παρουσίας σπλαχνικής νόσου (ναι ή όχι), της ενδοκρινικής αντίστασης (πρωτογενής ή δευτερογενής) και της γεωγραφικής περιοχής (Βόρεια Αμερική/Δυτική Ευρώπη, Ασία, άλλη).

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη ήταν τα εξής: διάμεση ηλικία 54 έτη (εύρος: 27 έως 79 έτη, 18,2% ήταν ηλικίας ≥ 65 ετών), 98,2% γυναίκες, 38,2% προ/περιεμμηνοπαυσιακές, 58,8% λευκές(οί), 38,2% ασιάτισες(ες), 2,5% άγνωστης φυλής, 0,6% μαύρες(οί) ή αφροαμερικάνες(οί), 6,2% λατινοαμερικάνες(οί) και κατάσταση απόδοσης 0 (63,4%) ή 1 (36,3%) κατά Συνεργατική Ογκολογική Ομάδα των Ανατολικών Πολιτειών των ΗΠΑ (ECOG). Η ταμοξιφαίνη (56,9%) και οι αναστολείς αρωματάσης (50,2%) ήταν οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες επικουρικές ενδοκρινικές θεραπείες. Τρεις (0,9%) ασθενείς είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με αναστολέα CDK4/6. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη ήταν ισορροπημένα και συγκρίσιμα μεταξύ των σκελών της μελέτης.

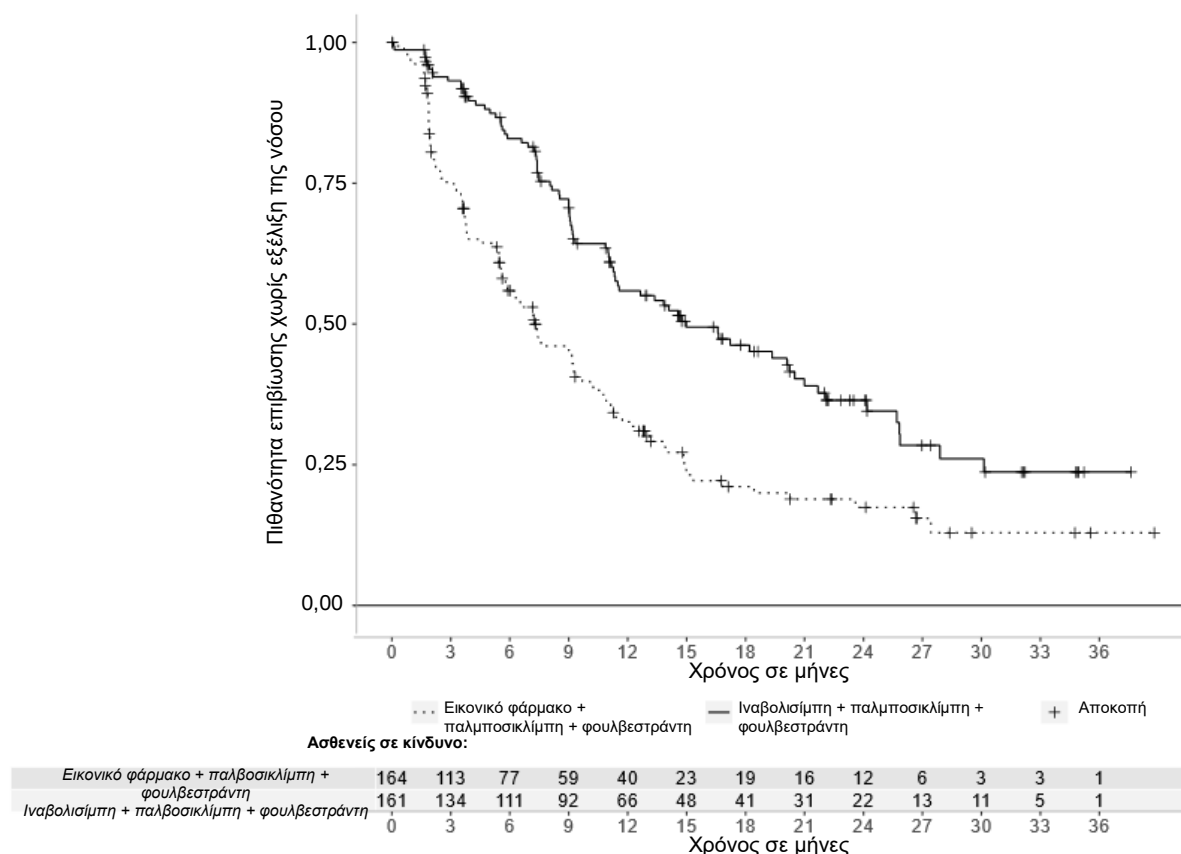
Η κύρια μέτρηση έκβασης αποτελεσματικότητας ήταν η αξιολογηθείσα από τον ερευνητή (INV) επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) σύμφωνα με τα κριτήρια αξιολόγησης ανταπόκρισης για συμπαγείς όγκους (RECIST), έκδοση 1.1. Οι δευτερεύουσες μετρήσεις έκβασης αποτελεσματικότητας περιλάμβαναν τη συνολική επιβίωση (OS), το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR), τη βέλτιστη συνολική ανταπόκριση (BOR), το ποσοστό κλινικού οφέλους (CBR), τη διάρκεια ανταπόκρισης (DOR) και τον χρόνο έως την επιβεβαιωμένη επιδείνωση (TTCD) όσον αφορά στον πόνο, τη σωματική λειτουργικότητα, τη λειτουργικότητα ρόλων και τη συνολική κατάσταση υγείας/τη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής (HRQoL).

Τα στοιχεία αποτελεσματικότητας συνοψίζονται στον Πίνακα 7, την Εικόνα 1 και την Εικόνα 2. Τα αξιολογηθέντα από τον INV αποτελέσματα της PFS υποστηρίχθηκαν από συνεπή αποτελέσματα της τυφλοποιημένης ανεξάρτητης κεντρικής αξιολόγησης (BICR).

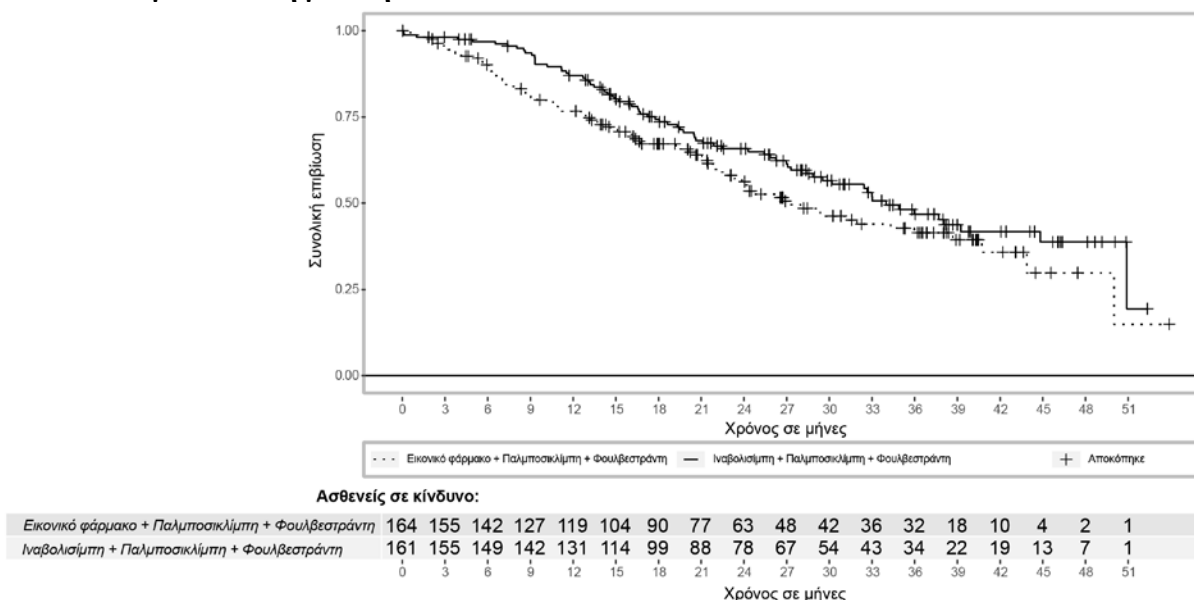
Πίνακας 7: Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού στη μελέτη INAVO120

Καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας	Itovebi + παλμποσικλίμπη + φουλβεστράντη N=161	Εικονικό φάρμακο + παλμποσικλίμπη + φουλβεστράντη N=164
Αξιολογηθείσα από INV επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου ^a		
Ασθενείς με συμβάν, n (%)	82 (50,9)	113 (68,9)
Διάμεση τιμή, μήνες (95% ΔΕ)	15 (11,3, 20,5)	7,3 (5,6, 9,3)
Αναλογία κινδύνου (95% ΔΕ)	0,43 (0,32, 0,59)	
Τιμή p	< 0,0001	
Συνολική επιβίωση ^{β,γ}		
Ασθενείς με συμβάν, n (%)	72 (44,7)	82 (50)
Διάμεση τιμή, μήνες (95% ΔΕ)	34 (28,4, 44,8)	27 (22,8, 38,7)
Αναλογία κινδύνου (95% ΔΕ)	0,67 (0,48, 0,94)	
Τιμή p	0,0190	
Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης ^{β,δ}		
Ασθενείς με CR ή PR, n (%)	101 (62,7)	46 (28)
95% ΔΕ	(54,8, 70,2)	(21,3, 35,6)
Τιμή p	<0,0001	
Διάρκεια ανταπόκρισης ^β		
Διάμεση DOR, μήνες (95% ΔΕ)	19,2 (14,7, 28,3)	11,1 (8,5, 20,2)
ΔΕ = διάστημα εμπιστοσύνης, CR = πλήρης ανταπόκριση, PR = μερική ανταπόκριση		
^a Βάσει κριτηρίων RECIST, έκδοση 1.1. Βάσει κύριας ανάλυσης (ημερομηνία κλινικής αποκοπής: 29 Σεπτεμβρίου 2023).		
^β Βάσει τελικής ανάλυσης συνολικής επιβίωσης. (ημερομηνία κλινικής αποκοπής: 15 Νοεμβρίου 2024).		
^γ Το προκαθορισμένο όριο για στατιστική σημαντικότητα ήταν p < 0,0469.		
^δ Βάσει κριτηρίων RECIST, έκδοση 1.1. Ως ORR ορίζεται το ποσοστό των ασθενών με CR ή PR σε δύο διαδογικές περιπτώσεις που απέχουν μεταξύ τους > 4 εβδομάδες, όπως καθορίζεται από τον ερευνητή.		

Εικόνα 1: Αξιολογηθείσα από τον INV επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού στη μελέτη INAVO120



Εικόνα 1 Συνολική επιβίωση σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού στη μελέτη INAVO120



Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Ιτονεβί σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στον καρκίνο του μαστού (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική της ιναβολισίμπης χαρακτηρίστηκε σε υγιή άτομα και σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένους ή μεταστατικούς συμπαγείς όγκους με μεταλλαγμένο *PIK3CA*, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του μαστού, στο πλαίσιο από στόματος δοσολογικού σχήματος που κυμαινόταν από 6 mg έως 12 mg ημερησίως και σε υγιή άτομα σε εφάπαξ δόση 9 mg.

Η φαρμακοκινητική της ιναβολισίμπης παρουσιάζεται ως γεωμετρικός μέσος (γεωμετρικός συντελεστής μεταβλητότητας [geo CV]\%) μετά από τη χορήγηση της εγκεκριμένης συνιστώμενης δόσης, εκτός αν ορίζεται διαφορετικά. Με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, η AUC της ιναβολισίμπης σε σταθερή κατάσταση ήταν $1019 \text{ h} \cdot \text{ng/ml}$ (29%) και η C_{max} ήταν 67 ng/ml (28%). Οι συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης προβλεπόταν να επιτευχθούν μέχρι την ημέρα 5.

Με δόση 9 mg μία φορά την ημέρα, ο γεωμετρικός μέσος λόγος συσσώρευσης ήταν περίπου διπλάσιος.

Απορρόφηση

Ο χρόνος επίτευξης της μέγιστης συγκέντρωσης στο πλάσμα (T_{max}) επιτεύχθηκε μετά από διάμεση τιμή 3 ωρών (εύρος: 0,5 έως 4 ώρες) σε σταθερή κατάσταση μετά από χορήγηση δόσης 9 mg ιναβολισίμπης ημερησίως, σε συνθήκες νηστείας.

Η απόλυτη από στόματος βιοδιαθεσιμότητα της ιναβολισίμπης ήταν 76%.

Επίδραση της τροφής

Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική επίδραση της τροφής στην έκθεση στην ιναβολισίμπη. Ο γεωμετρικός μέσος λόγος (GMR) (90% ΔΕ) για την AUC_{0-24} που συγκρίνει την κατάσταση μετά από σίτιση με την κατάσταση νηστείας ήταν 0,895 (0,737 – 1,09) μετά από εφάπαξ δόση και 0,876 (0,701 – 1,09) σε σταθερή κατάσταση. Ο GMR (90% CI) για την C_{max} που συγκρίνει την κατάσταση μετά από σίτιση με την κατάσταση νηστείας ήταν 0,925 (0,748 – 1,14) μετά από εφάπαξ δόση και 0,910 (0,712 – 1,16) σε σταθερή κατάσταση.

Κατανομή

Η δέσμευση της ιναβολισίμπης από τις πρωτεΐνες του πλάσματος στους ανθρώπους είναι 37% και δεν φαίνεται να εξαρτάται από τη συγκέντρωση σε σχέση με το εύρος των συγκεντρώσεων που ελέγχθηκαν (0,1 – 10 μM). Στους ανθρώπους, ο εκτιμώμενος όγκος κατανομής από του στόματος σε σταθερή κατάσταση είναι 155 l (26%), με βάση την ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού.

Βιομετασχηματισμός

Μετά την από στόματος χορήγηση μίας εφάπαξ ραδιοσημασμένης δόσης 9 mg της ιναβολισίμπης σε υγιή άτομα, το μητρικό φάρμακο ήταν η πλέον εμφανής ένωση στο πλάσμα και στα ούρα που σχετιζόταν με το φάρμακο. Η υδρόλυση ήταν η κύρια μεταβολική οδός. Δεν προσδιορίστηκαν ειδικά ένζυμα υδρόλυσης που να εμπλέκονται στον μεταβολισμό της ιναβολισίμπης.

Αποβολή

Μετά την από στόματος χορήγηση μίας εφάπαξ ραδιοσημασμένης δόσης 9 mg της ιναβολισίμπης σε υγιή άτομα, το 48,5% της χορηγηθείσας δόσης ανακτήθηκε στα ούρα (40,4% αμετάβλητη) και το 48% στα κόπρανα (10,8% αμετάβλητη).

Σε κλινικές μελέτες, βασισμένες στην ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού, ο γεωμετρικός μέσος όρος των εκτιμήσεων του μεμονωμένου χρόνου ημίσειας ζωής αποβολής της ιναβολισίμπης ήταν 15 ώρες (24%) μετά από μία εφάπαξ δόση 9 mg. Η εκτιμώμενη συνολική κάθαρση της ιναβολισίμπης είναι $8,8 \text{ l/hr}$ (29%).

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Περιορισμένα δεδομένα υποδηλώνουν αναλογικότητα της δόσης εντός του δοσολογικού εύρους που ελέγχθηκε (6 έως 12 mg) για την $C_{\max}$ και την AUC_{0-24} εφάπαξ δόσης και την AUC_{0-24} σε σταθερή κατάσταση. Ωστόσο, για τη $C_{\max}$ σε σταθερή κατάσταση, τα δεδομένα υποδηλώνουν μη αναλογικότητα.

Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

Τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών έδειξαν ότι οι κύριοι μεταβολίτες της ιναβολισίμης δεν επιτυγχάνονται με τη μεσολάβηση των ενζύμων του CYP, υποδηλώνοντας μία χαμηλή πιθανότητα κλινικά σημαντικών αλληλεπιδράσεων μεταξύ της ιναβολισίμης και των αναστολέων ή επαγωγέων του CYP. Επιπλέον, τα αποτελέσματα *in vitro* έδειξαν ότι η ιναβολισίμη δεν αναστέλλει τα ένζυμα CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ή CYP2D6.

In vitro μελέτες έχουν δείξει ότι η ιναβολισίμη δεν φαίνεται να έχει τη δυνατότητα αναστολής κανενός από τους σχετικούς μεταφορείς φαρμάκων που ελέγχθηκαν. Επιπλέον, η ιναβολισίμη αποτελεί υπόστρωμα της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) και της πρωτεΐνης αντίστασης στον καρκίνο του μαστού (BCRP) *in vitro*. Ωστόσο, με βάση τα συνολικά φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά της ιναβολισίμης, οι αναστολείς ή οι επαγωγείς του P-gp ή/και του BCRP δεν αναμένεται να προκαλέσουν κλινικά σχετική φαρμακευτική αλληλεπίδραση με την ιναβολισίμη.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική της ιναβολισίμης μεταξύ ασθενών ηλικίας 65 ετών και άνω και εκείνων ηλικίας κάτω των 65 ετών βάσει της φαρμακοκινητικής ανάλυσης του πληθυσμού. Από τους 162 ασθενείς που έλαβαν Itonexi στη μελέτη INAVO120, 24 ασθενείς ήταν ηλικίας ≥ 65 ετών.

Νεφρική δυσλειτουργία

Οι αναλύσεις φαρμακοκινητικής πληθυσμού έδειξαν ότι η ήπια νεφρική δυσλειτουργία δεν είναι μια κλινικά σημαντική συμμεταβλητή για την έκθεση στην ιναβολισίμη. Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ιναβολισίμης σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (eGFR 60 έως < 90 ml/min) ήταν παρόμοιες με εκείνες σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η AUC και η $C_{\max}$ της ιναβολισίμης ήταν 73% και 11% υψηλότερες σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (eGFR 30 έως < 60 ml/min), και 123% και 33% υψηλότερες σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR < 30 ml/min), σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (eGFR ≥ 90 ml/min), αντίστοιχα.

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Φαρμακοκινητικές αναλύσεις πληθυσμού έδειξαν ότι η ήπια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας δεν είναι μια κλινικά σημαντική συμμεταβλητή στην έκθεση στην ιναβολισίμη. Η φαρμακοκινητική της ιναβολισίμης σε ασθενείς με ήπια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (ολική χολερυθρίνη $> ULN$ έως $\leq 1,5 \times ULN$ ή AST $> ULN$ και ολική χολερυθρίνη $\leq ULN$) ήταν παρόμοια με εκείνη σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Η επίδραση της μέτριας έως σοβαρής έκπτωσης της ηπατικής λειτουργίας στη φαρμακοκινητική της ιναβολισίμης δεν έχει μελετηθεί.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Γονοτοξικότητα

Η ιναβολισίμη δεν ήταν μεταλλαξιογόνα στη δοκιμασία βακτηριακής μεταλλαξιογένεσης.

Η ιναβολισίμπη έδειξε κλαστογένεση *in vitro*. Ωστόσο, δεν υπήρξε καμία ένδειξη επαγόμενης από την ιναβολισίμπη γονοτοξικότητας *in vivo* (κλαστογένεση, ανευπλοειδογόνος δράση ή βλάβη του DNA) στη μελέτη μικροπυρήνων και κομητών σε επίμυες, σε δόσεις έως και τη μέγιστη ανεκτή δόση (MTD) 16 φορές πάνω από την έκθεση σε κλινική δόση 9 mg.

Καρκινογένεση

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες καρκινογένεσης με την ιναβολισίμπη.

Αναπτυξιακή τοξικότητα

Μια μελέτη εμβρυϊκής ανάπτυξης σε επίμυες Sprague-Dawley εντόπισε δοσοεξαρτώμενες επιδράσεις που σχετίζονται με την ιναβολισίμπη στην εμβρυϊκή ανάπτυξη, οι οποίες περιλάμβαναν μειώσεις του σωματικού βάρους του εμβρύου και του βάρους του πλακούντα, απώλεια μετά την εμφύτευση, χαμηλότερη εμβρυϊκή βιωσιμότητα και τερατογένεση (εξωτερικές, σπλαχνικές και σκελετικές δυσμορφίες του εμβρύου), με την έκθεση της μητέρας σε επίπεδο NOAEL να είναι 0,2 φορές μεγαλύτερη από την έκθεση στην κλινική δόση των 9 mg.

Γονιμότητα

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες γονιμότητας με την ιναβολισίμπη.

Σε αρσενικούς επίμυες παρατηρήθηκε δοσοεξαρτώμενη ατροφία του προστάτη και της σπερματοδόχου κύστης και μειωμένο βάρος οργάνων χωρίς μικροσκοπική συσχέτιση στην επιδιδυμίδα και στους όρχεις (σε επίπεδο NOAEL $\geq 0,4$ φορές την έκθεση στην κλινική δόση των 9 mg). Τα ευρήματα αυτά ήταν αναστρέψιμα. Σε αρσενικούς σκύλους, παρατηρήθηκε εστιακή πήξη του περιεχομένου των σπερματικών σωληναρίων και των πολυπύρηνων σπερματίδων στους όρχεις και επιθηλιακή εκφύλιση/νέκρωση του επιθηλίου στην επιδιδυμίδα μετά από χορήγηση 4 εβδομάδων (σε έκθεση ≥ 2 φορές την έκθεση στην κλινική δόση των 9 mg). Μετά από 3 μήνες χορήγησης σε δόση έως και 1,2 φορές μεγαλύτερη από την έκθεση στην κλινική δόση των 9 mg, παρατηρήθηκε αναστρέψιμη μείωση στον ολικό αριθμό σπερματοζωαρίων, με επίπεδο μη παρατηρούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών (NOAEL) 0,4 φορές μεγαλύτερο από την έκθεση στην κλινική δόση των 9 mg, αλλά δεν υπήρξαν μικροσκοπικά ευρήματα σχετικά με την ιναβολισίμπη στους όρχεις ή στις επιδιδυμίδες ούτε επιδράσεις στη συγκέντρωση, στην κινητικότητα ή στη μορφολογία του σπέρματος.

Σε θηλυκούς επίμυες παρατηρήθηκαν ελάχιστη έως ήπια ατροφία στη μήτρα και τον κόλπο, μειωμένα ωοθυλάκια και ευρήματα που υποδηλώνουν διακοπή/μεταβολή του οιστρικού κύκλου (σε έκθεση $\geq 1,2$ φορές την έκθεση σε κλινική δόση των 9 mg), με επίπεδο NOAEL 0,5 φορές μεγαλύτερο από την έκθεση στην κλινική δόση των 9 mg. Αυτά τα ευρήματα δεν παρατηρήθηκαν μετά την περίοδο ανάρρωσης στη μελέτη τοξικότητας διάρκειας 4 εβδομάδων. Η ανάρρωση δεν αξιολογήθηκε στη μελέτη των 3 μηνών σε επίμυες.

Άλλο

Στις ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες, αλλά παρατηρήθηκαν σε ζώα σε επίπεδα έκθεσης παρόμοια με τα κλινικά επίπεδα έκθεσης και με ενδεχόμενη σχέση με την κλινική χρήση, περιλαμβάνεται η φλεγμονή στους σκύλους και ο εκφυλισμός του οφθαλμικού φακού σε επίμυες. Η φλεγμονή είναι συμβατή με τις αναμενόμενες φαρμακολογικές επιδράσεις της αναστολής του PI3K, και ήταν γενικά δοσοεξαρτώμενη και αναστρέψιμη. Η ελάχιστη εκφύλιση των οπτικών ινών του φακού που παρατηρήθηκε σε ορισμένους επίμυες (σε έκθεση $\geq 3,6$ φορές την έκθεση σε κλινική δόση των 9 mg) θεωρήθηκε μη αναστρέψιμη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου του Itovebi 3 mg και 9 mg

Μονοϋδρική λακτόζη
Στεατικό μαγνήσιο (E 470b)
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E 460)
Νατρίουχο γλυκολικό άμυλο

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο του Itovebi 3 mg

Πολυβινυλική αλκοόλη, μερικώς υδρολυμένη
Διοξείδιο του τιτανίου (E 171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη
Τάλκης (E 553b)
Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E 172)

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο του Itovebi 9 mg

Πολυβινυλική αλκοόλη, μερικώς υδρολυμένη
Διοξείδιο του τιτανίου (E 171)
Πολυαιθυλενογλυκόλη
Τάλκης (E 553b)
Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E 172)
Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E 172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διάτρητες κυψέλες μοναδων δόσης Alu/Alu (αλουμινίου/αλουμινίου), σε κουτιά των 28 x 1 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 18 Ιουλίου 2025

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού ορόσημου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Itonebi 3 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ιναβολισίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 3 mg ιναβολισίμπης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης λακτόζη. Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

28 × 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/1942/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

itovebi 3 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Itovebi 3 mg δισκία
ιναβολισίμπη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Roche Registration GmbH

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Δευ. Τρ. Τετ. Πέμ. Παρ. Σάβ. Κυρ.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Itonebi 9 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ιναβολισίμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 9 mg ιναβολισίμπη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης λακτόζη. Ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

28 × 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/1942/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

itovebi 9 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Itovebi 9 mg δισκία
ιναβολισίμπη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Roche Registration GmbH

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Δευ. Τρ. Τετ. Πέμ. Παρ. Σάβ. Κυρ.

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Itovebi 3 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Itovebi 9 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ιναβολισίμπη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιέχει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Itovebi και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Itovebi
3. Πώς να πάρετε το Itovebi
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Itovebi
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Itovebi και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Itovebi

Το Itovebi περιέχει τη δραστική ουσία ιναβολισίμπη, η οποία ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς του PI3K.

Ποια είναι η χρήση του Itovebi

Το Itovebi χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων με έναν τύπο καρκίνου του μαστού που ονομάζεται:

- ER-θετικός (θετικός στους οιστρογονικούς υποδοχείς)
- HER2-αρνητικός (αρνητικός στον υποδοχέα 2 του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα)

Χορηγείται σε ασθενείς των οποίων ο καρκίνος έχει επιστρέψει ενώ λαμβάνουν ορμονική αντικαρκινική θεραπεία ή εντός 12 μηνών από την ολοκλήρωση της ορμονικής αντικαρκινικής θεραπείας. Το Itovebi χρησιμοποιείται όταν ο καρκίνος του ασθενούς:

- παρουσιάζει μεταβολή (μετάλλαξη) σε ένα γονίδιο που ονομάζεται «PIK3CA», και
- έχει εξαπλωθεί σε κοντινούς ιστούς ή λεμφαδένες ή σε άλλα μέρη του σώματος («μεταστατικός»).

Σε ασθενείς που έχουν λάβει προηγουμένως θεραπεία με φάρμακο «αναστολέα CDK 4/6», θα πρέπει να έχουν περάσει τουλάχιστον 12 μήνες μεταξύ της διακοπής της θεραπείας με το φάρμακο «αναστολέα CDK 4/6» και της υποτροπής του καρκίνου.

Πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με το Itovebi, ο γιατρός σας θα εξετάσει τον καρκίνο σας για μία μετάλλαξη του *PIK3CA*.

Πώς δρα το Itovebi

Το Itovebi δρα αναστέλλοντας τη δράση μιας πρωτεΐνης που ονομάζεται «p110 άλφα». Αυτή η πρωτεΐνη παράγεται από το γονίδιο *PIK3CA*. Μια μετάλλαξη σε αυτό το γονίδιο μπορεί να προκαλέσει ανάπτυξη και πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων με ταχύτερο ρυθμό. Αναστέλλοντας την πρωτεΐνη, το Itovebi μπορεί να μειώσει την ανάπτυξη και την εξάπλωση του καρκίνου και να βοηθήσει στην καταστροφή των καρκινικών κυττάρων.

Μαζί με ποια άλλα φάρμακα χορηγείται το Itovebi

Το Itovebi χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με «παλμωσική κίμνη» και «φουλβεστράντη», τα οποία είναι φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία του καρκίνου του μαστού.

Στις γυναίκες που δεν έχουν φθάσει στην εμμηνόπαυση και στους άνδρες, η θεραπεία με Itovebi θα συνδυαστεί επίσης με ένα φάρμακο που ονομάζεται αγωνιστής της LHRH (εκλυτική ορμόνη της ωχρινοποιητικής ορμόνης).

Παρακαλείστε να διαβάσετε το Φύλλο Οδηγιών Χρήσης αυτών των φαρμάκων για περισσότερες πληροφορίες.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Itovebi

Μην πάρετε το Itovebi

- σε περίπτωση αλλεργίας στην ιναβολισίμνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Itovebi αν είχατε ποτέ:

- υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας, διαβήτη ή σημεία υψηλών επιπέδων σακχάρου στο αίμα (υπεργλυκαιμία), όπως αίσθημα μεγάλης δίψας και ξηρό στόμα, ανάγκη για ούρηση συχνότερα από το συνηθισμένο, παραγωγή μεγαλύτερων ποσοτήτων ούρων από το συνηθισμένο, αίσθημα κόπωσης, αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία), αυξημένη όρεξη με απώλεια σωματικού βάρους, θάμβος οράσεως ή/και αίσθηση ζάλης
- νεφρικά προβλήματα

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας αν αναπτύξετε συμπτώματα οποιασδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη λήψη του Itovebi (για περισσότερες πληροφορίες, δείτε την παράγραφο «Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες» στην παράγραφο 4):

- Υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα (υπεργλυκαιμία) - ο γιατρός σας μπορεί να σας πει να πίνετε περισσότερο νερό κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Itovebi
- Φλεγμονή στο εσωτερικό του στόματος (στοματίτιδα)

Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να αντιμετωπίσει αυτά τα συμπτώματα, να διακόψει προσωρινά τη θεραπεία σας, να μειώσει τη δόση σας ή να διακόψει οριστικά τη θεραπεία σας με Itovebi.

Παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Itonexi

Ο γιατρός σας θα σας υποβάλλει σε εξετάσεις αίματος πριν από τη θεραπεία με Itonexi και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Itonexi. Αυτό γίνεται για να παρακολουθούνται τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας.

Ο γιατρός σας μπορεί επίσης να σας ζητήσει να παρακολουθείτε στο σπίτι το σάκχαρο στο αίμα σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Itonexi.

- Ο γιατρός σας θα σας πει πότε ακριβώς να μετράτε το σάκχαρο στο αίμα σας.
- Αυτή η μέτρηση θα χρειαστεί να γίνεται πιο συχνά κατά τις πρώτες 4 εβδομάδες της θεραπείας. Αν δεν είστε σίγουροι πώς να ελέγχετε το σάκχαρο στο αίμα σας, μιλήστε με κάποιο γιατρό, φαρμακοποιό ή νοσοκόμο.

Με βάση τα αποτελέσματα, ο γιατρός σας θα πάρει όλα τα απαραίτητα μέτρα - όπως συνταγογράφηση ενός φαρμάκου για τη μείωση των επιπέδων σακχάρου στο αίμα. Αν είναι απαραίτητο, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να διακόψει προσωρινά τη θεραπεία με Itonexi - ή να μειώσει τη δόση του Itonexi ώστε να μειωθούν τα επίπεδα του σακχάρου στο αίμα σας. Ο γιατρός σας μπορεί επίσης να αποφασίσει να διακόψει οριστικά τη θεραπεία με Itonexi.

Παιδιά και έφηβοι

Αυτό το φάρμακο δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι το Itonexi δεν έχει μελετηθεί σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Itonexi

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό συμβαίνει επειδή το Itonexi μπορεί να αυξήσει ή να μειώσει την αποτελεσματικότητα ορισμένων φαρμάκων. Σε αυτά περιλαμβάνονται και φάρμακα που λαμβάνονται χωρίς ιατρική συνταγή και φυτικά φάρμακα.

Συγκεκριμένα, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν λαμβάνετε:

- αλφεντανίλη (φάρμακο για την αντιμετώπιση του πόνου και για την αναισθησία)
- αστεμιζόλη (φάρμακο για την αντιμετώπιση των αλλεργιών)
- σισαπρίδη (φάρμακο για την αντιμετώπιση της καούρας και της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης)
- πακλιταξέλη (φάρμακο για την αντιμετώπιση διαφόρων μορφών καρκίνου)
- κινιδίνη (φάρμακο για την αντιμετώπιση ορισμένων τύπων ακανόνιστων καρδιακών παλμών)
- βαρφαρίνη (φάρμακο για την αντιμετώπιση ή την πρόληψη θρόμβων αίματος)
- φάρμακα για την πρόληψη επιληπτικών κρίσεων ή κρίσεων (όπως φαινυτοΐνη και S-μεφαινυτοΐνη)
- φάρμακα που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα (κυκλοσπορίνη, σιρόλιμους και τακρόλιμους)

Τα φάρμακα που αναφέρονται εδώ μπορεί να μην είναι τα μόνα που θα μπορούσαν να αλληλεπιδράσουν με το Itonexi. Ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν δεν είστε σίγουροι εάν το φάρμακό σας είναι ένα από τα φάρμακα που αναφέρονται παραπάνω.

Κύηση

- Δεν πρέπει να πάρετε το Itonexi αν είστε έγκυος. Αυτό συμβαίνει επειδή είναι πιθανό το Itonexi να βλάψει το αγέννητο μωρό σας.
- Εάν έχετε δυνατότητα να μείνετε έγκυος, ο γιατρός σας θα ελέγξει ότι δεν είστε ήδη έγκυος πριν αρχίσετε τη θεραπεία με Itonexi. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει ένα τεστ εγκυμοσύνης.
- Εάν μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε το φάρμακο, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

- Εάν εσείς ή ο/η σύντροφός σας σκοπεύετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Αντισύλληψη για άνδρες και γυναίκες

- Εάν είστε γυναίκα και έχετε δυνατότητα να μείνετε έγκυος, πρέπει να χρησιμοποιείτε μια μη ορμονική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 1 εβδομάδα μετά τη διακοπή χορήγησης του Itonexi. Ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας για τις κατάλληλες μεθόδους.
- Εάν είστε άνδρας και έχετε γυναίκα σύντροφο που είναι ή μπορεί να μείνει έγκυος, πρέπει να χρησιμοποιείτε προφυλακτικό κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 1 εβδομάδα μετά τη διακοπή χορήγησης του Itonexi.

Θηλασμός

- Δεν πρέπει να θηλάζετε ενώ παίρνετε το Itonexi, καθώς και για 1 εβδομάδα μετά τη διακοπή του Itonexi. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι δεν είναι γνωστό αν αυτό το φάρμακο μπορεί να περάσει στο μητρικό γάλα και να βλάψει το μωρό σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Itonexi μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε και να χειρίζεστε μηχανήματα. Αν αισθάνεστε κουρασμένοι ενώ παίρνετε το Itonexi, προσέξτε ιδιαίτερα όταν οδηγείτε ή χειρίζεστε εργαλεία ή μηχανήματα. Δεν πρέπει να οδηγείτε ή να χρησιμοποιείτε μηχανήματα μέχρι να βεβαιωθείτε ότι η ικανότητά σας να εκτελείτε τέτοιες δραστηριότητες δεν επηρεάζεται.

Το Itonexi περιέχει λακτόζη και νάτριο

Αν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Itonexi

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πόση ποσότητα Itonexi πρέπει να πάρετε

Η συνήθης δόση έναρξης του Itonexi είναι 9 mg λαμβανόμενο μία φορά την ημέρα.

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει ποια είναι η σωστή δόση για εσάς. Ωστόσο, μπορεί να σας συνταγογραφηθούν:

- 6 mg μία φορά την ημέρα ή
- 3 mg μία φορά την ημέρα

Ανάλογα με το πώς ανταποκρίνεστε στη θεραπεία με το Itonexi, ο γιατρός σας μπορεί να προσαρμόσει τη δόση του Itonexi που λαμβάνετε. Αν παρουσιάσετε συγκεκριμένες ανεπιθύμητες ενέργειες, ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να αλλάξετε τη δόση σε χαμηλότερη δόση, να διακόψετε προσωρινά τη θεραπεία για ένα χρονικό διάστημα ή να διακόψετε οριστικά τη θεραπεία.

Πώς να πάρετε το Itovebi

Να παίρνετε το Itovebi μία φορά την ημέρα με ή χωρίς τροφή. Η λήψη του Itovebi την ίδια ώρα κάθε ημέρα θα σας βοηθήσει να θυμάστε πότε να παίρνετε το φάρμακό σας.

Τα δισκία Itovebi πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα. Δεν πρέπει να μασώνται, να θρυμματίζονται ή να διαιρούνται πριν από την κατάποση. Δεν πρέπει να καταπίνετε δισκία που είναι σπασμένα, ραγισμένα ή που έχουν υποστεί άλλου είδους ζημιά γιατί μπορεί να μην πάρετε την πλήρη δόση.

Για πόσο διάστημα πρέπει να πάρετε το Itovebi

Συνεχίστε να παίρνετε το Itovebi κάθε ημέρα για όσο χρονικό διάστημα σας πει ο γιατρός σας.

Πρόκειται για μία μακροχρόνια θεραπεία που πιθανώς να διαρκέσει μήνες ή χρόνια. Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί τακτικά την κατάστασή σας για να ελέγχει ότι η θεραπεία έχει το επιθυμητό αποτέλεσμα.

Εάν έχετε απορίες σχετικά με το χρονικό διάστημα λήψης του Itovebi, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Itovebi από την κανονική

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Itovebi από την κανονική, μιλήστε με τον γιατρό σας ή πηγαίνετε αμέσως στο νοσοκομείο. Να έχετε μαζί σας τη συσκευασία του φαρμάκου και το φύλλο οδηγιών χρήσης.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Itovebi

Εάν παραλείψετε μια δόση του Itovebi, μπορείτε να την πάρετε μέχρι και 9 ώρες μετά από την ώρα που θα έπρεπε να την είχατε πάρει.

- Εάν έχουν περάσει περισσότερες από 9 ώρες από την ώρα που έπρεπε να το πάρετε, παραλείψτε τη δόση για εκείνη την ημέρα.
- Την επόμενη ημέρα, πάρτε τη δόση στη συνηθισμένη ώρα σας.

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν κάνετε εμετό αμέσως μετά τη λήψη μιας δόσης Itovebi

Εάν κάνετε εμετό αφού πάρετε μία δόση Itovebi, μην πάρετε διπλή δόση για εκείνη την ημέρα. Πάρτε την κανονική σας δόση Itovebi στη συνηθισμένη ώρα την επόμενη ημέρα.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Itovebi

Μη σταματήσετε να παίρνετε το Itovebi εκτός αν ο γιατρός σας σας πει να το σταματήσετε ή αν έχετε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (ανατρέξτε στην παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»). Αυτό συμβαίνει επειδή η διακοπή της θεραπείας μπορεί να επιδεινώσει την ασθένειά σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ενημερώστε τον γιατρό σας αν παρουσιάσετε τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Itonexi. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να σας παράσχει θεραπεία για αυτά τα συμπτώματα, να διακόψει προσωρινά τη θεραπεία σας, να μειώσει τη δόση σας ή να διακόψει οριστικά τη θεραπεία σας με Itonexi.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Εάν έχετε οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες, σταματήστε να παίρνετε αυτό το φάρμακο και ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας:

- Υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα (υπεργλυκαιμία) (πολύ συχνές: μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα), τα συμπτώματα περιλαμβάνουν:
 - δυσκολία στην αναπνοή
 - ναυτία και έμετο (που διαρκεί περισσότερο από 2 ώρες)
 - πόνο στο στομάχι, αίσθημα μεγάλης δίψας ή ξηρό στόμα
 - ανάγκη για ούρηση συχνότερα από το συνηθισμένο ή ούρηση με μεγαλύτερη ποσότητα ούρων από το συνηθισμένο
 - θάμβος οράσεως
 - ασυνήθιστα αυξημένη όρεξη
 - απώλεια σωματικού βάρους, αναπνοή με φρουτώδη οσμή
 - εξέρυθρο πρόσωπο και ξηρό δέρμα και ασυνήθιστη υπνηλία ή κόπωση
- Φλεγμονή του βλεννογόνου του στόματος (στοματίτιδα) (πολύ συχνές: μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα), τα συμπτώματα περιλαμβάνουν:
 - πόνο
 - ερυθρότητα
 - οίδημα
 - έλκη στο στόμα
- Μια σοβαρή επιπλοκή του υψηλού σακχάρου στο αίμα που περιλαμβάνει υψηλά επίπεδα κετονών στο αίμα που μπορούν να κάνουν το αίμα πιο όξινο (κετοξέωση) (όχι συχνή, μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 100 άτομα), τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν:
 - δυσκολία στην αναπνοή
 - πονοκέφαλο
 - ναυτία
 - έμετο

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας αν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες ή αν αυτές επιδεινωθούν:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- διάρροια
- χαμηλά επίπεδα αιμοπεταλίων (βοηθούν στην πήξη του αίματος), τα οποία μπορεί να προκαλέσουν ασυνήθιστο μωλωπισμό ή αιμορραγία (θρομβοπενία)
- εξάντληση
- χαμηλά επίπεδα ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία), τα οποία μπορεί να προκαλέσουν εξάντληση, αίσθημα αδιαθεσίας και χλωμό δέρμα
- αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία)
- εξάνθημα
- απώλεια όρεξης
- κεφαλαλγία
- απώλεια μαλλιών ή αραίωση τριχών (αλωπεκία)
- απώλεια σωματικού βάρους

- αυξημένα επίπεδα αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ένα είδος ηπατικού ενζύμου) που φαίνονται σε εξέταση αίματος
- χαμηλά επίπεδα καλίου που φαίνονται σε εξέταση αίματος
- κοιλιακό άλγος
- έμετος
- ξηρό δέρμα
- λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- χαμηλά επίπεδα ασβεστίου που φαίνονται σε εξέταση αίματος
- ξηρός οφθαλμός
- βαρυστομαχία (δυσπεψία)
- υψηλά επίπεδα ινσουλίνης (μια ορμόνη που βοηθά το σώμα να χρησιμοποιεί το σάκχαρο για ενέργεια) που φαίνονται σε εξέταση αίματος
- διαταραγμένη αίσθηση της γεύσης (δυσγευσία)
- φλεγμονή του δέρματος με εξάνθημα (δερματίτιδα)
- λοίμωξη ή φλεγμονή των τριχοθυλακίων (θυλακίτιδα)

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας αν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες ή αν αυτές επιδεινωθούν.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε τις ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς των ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Itovebi

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην κυψέλη μετά το EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο αν παρατηρήσετε οποιαδήποτε βλάβη στη συσκευασία ή αν υπάρχουν σημεία παραβίασης ή αν το δισκίο είναι σπασμένο, ραγισμένο ή εάν δεν είναι άθικτο κατά οποιονδήποτε τρόπο.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Itovebi

- Η δραστική ουσία είναι η ιναβολισίμη.
- Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 3 mg περιέχει 3 mg ιναβολισίμης.
- Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο των 9 mg περιέχει 9 mg ιναβολισίμης.

Τα άλλα συστατικά είναι:

- Πυρήνας δισκίου (επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 3 mg και 9 mg): μονοϋδρική λακτόζη, στεατικό μαγνήσιο (E 470b), μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E 460), νατριούχο γλυκολικό άμυλο (ανατρέξτε στην παράγραφο 2 «Το Itovebi περιέχει λακτόζη και νάτριο»).
- Επικάλυψη με λεπτό υμένιο (επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 3 mg): πολυβινυλική αλκοόλη, μερικώς υδρολυμένη, διοξείδιο του τιτανίου (E 171), πολυαιθυλενογλυκόλη, τάλκης (E 553b) και ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E 172).
- Επικάλυψη με λεπτό υμένιο (επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 9 mg): πολυβινυλική αλκοόλη, μερικώς υδρολυμένη, διοξείδιο του τιτανίου (E 171), πολυαιθυλενογλυκόλη, τάλκης (E 553b), ερυθρό οξείδιο σιδήρου (E 172) και κίτρινο οξείδιο σιδήρου (E 172)

Εμφάνιση του Itovebi και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Itovebi 3 mg (δισκία) είναι κόκκινα και στρογγυλά, αμφίκυρτα με χαραγμένη την ένδειξη «INA 3» στη μία πλευρά. Κατά προσέγγιση διάμετρος: 6 mm.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Itovebi 9 mg (δισκία) είναι ροζ και οβάλ με χαραγμένη την ένδειξη «INA 9» στη μία πλευρά. Κατά προσέγγιση μέγεθος: 13 mm (μήκος), 6 mm (πλάτος).

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Itovebi παρέχονται σε κουτιά που περιέχουν 28 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε διάτρητες κυψέλες μονάδων δόσης.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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

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

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

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

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

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

France
Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

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

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

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

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

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

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

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438000

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>