

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Itovebi 3 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Itovebi 9 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Itovebi 3 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 3 mg inavolisibi (*inavolisibum*).

Teedaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 22 mg laktoosi.

Itovebi 9 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 9 mg inavolisibi (*inavolisibum*).

Teedaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 66 mg laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Itovebi 3 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Punane ümmargune kumer õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrukis „INA 3“. Läbimõõt ligikaudu 6 mm.

Itovebi 9 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Roosa ovaalne õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrukis „INA 9“. Ligikaudne suurus: 13 mm (pikkus), 6 mm (laius).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Itovebi kombinatsioonis palbotsikliibi ja fulvestrandiga on näidustatud *PIK3CA*-mutatsiooniga östrogeenretseptor (ER)-positiivse HER2-negatiivse lokaalselt levinud või metastaatilise rinnavähi raviks täiskasvanud patsientidel, kelle haigus on retsidiveerunud adjuvantse endokriinravi ajal või 12 kuu jooksul pärast selle ravi lõppu (vt lõik 5.1).

Patsientidel, keda on varem (neo)adjuvantravi raames ravitud CDK 4/6 inhibiitoriga, peab CDK 4/6 inhibiitoriga ravi lõpetamise ja haiguse retsidiivi tuvastamise vahele olema jäänud vähemalt 12-kuuline intervall.

Meestel ja pre/perimenopausis naistel tuleb endokriinravi kombineerida luteiniseeriva hormooni vabastajahormooni (*luteinising hormone-releasing hormone*, LHRH) agonistiga.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Itovebiga peab alustama vähiravi kogemusega arst.

Ravi Itovebiga sobib patsientidele, kellel on ER-positiivne HER2-negatiivne lokaalselt levinud või metastaatiline rinnavähk, mida kinnitab ühe või mitme *PIK3CA*-mutatsiooni olemasolu kasvaja- või plasmaproovis, kasutades vastava kasutusotstarbega CE-märgisega *in vitro* diagnostika (IVD) meditsiiniseadet (vt lõik 5.1). Kui CE-märgisega IVD ei ole saadaval, tuleb kasutada muud valideeritud testi. Kui üht liiki proovis mutatsiooni ei tuvastata, võib see siiski olla määratav teist liiki proovis, juhul kui see on olemas.

Annustamine

Itovebi soovitatav annus on 9 mg üks kord ööpäevas suukaudselt koos toiduga või ilma.

Itovebit tuleb manustada kombinatsioonis palbotsikliibi ja fulvestrandiga. Palbotsikliibi soovitatav annus on 125 mg, mis võetakse suu kaudu üks kord ööpäevas 21 järjestikusel päeval, millele järgneb 7-päevane ravivaba periood, mis kokku moodustavad 28-päevase tsükli. Fulvestrandi soovitatav annus on 500 mg, manustatuna intramuskulaarselt 1., 15. ja 29. päeval ning seejärel üks kord kuus. Lisateavet leiate palbotsikliibi ja fulvestrandi ravimi omaduste kokkuvõtetest.

Meeste ja pre/perimenopausis naiste ravi Itovebiga peab sisaldama ka LHRH agonisti kooskõlas kohaliku kliinilise praktikaga.

Ravi kestus

Patsiente on soovitatav ravida Itovebiga kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni.

Hilinenud või vahelejäänud annused

Patsientidele tuleb öelda, et nad võtaksid oma annuse iga päev ligikaudu samal kellaaajal. Kui Itovebi annus jääb vahele, võib selle võtta 9 tunni jooksul pärast tavalist manustamisaega. Kui möödunud on rohkem kui 9 tundi, tuleb selle päeva annus vahele jätta. Järgmisel päeval tuleb Itovebit võtta tavalisel ajal. Kui patsient pärast Itovebi annuse manustamist oksendab, ei tohi ta sel päeval lisaannust võtta ning peab jätkama ettenähtud raviskeemiga järgmisel päeval tavalisel ajal.

Annuse kohandamine

Kõrvaltoimete raviks võib olla vajalik ravi Itovebiga ajutiselt katkestada, vähendada annust või lõpetada ravi. Soovitatavad juhised annuse vähendamiseks kõrvaltoimete esinemisel on toodud tabelis 1.

Tabel 1. Juhised annuse vähendamiseks kõrvaltoimete esinemisel

Annuse tase	Annus ja skeem
Algannus	9 mg ööpäevas
Esimene annuse vähendamine	6 mg ööpäevas
Teine annuse vähendamine	3 mg ööpäevas ^a

^a Kui patsient ei talu annust 3 mg ööpäevas, tuleb ravi Itovebiga jäädavalt lõpetada.

Raviarst võib Itovebi annust uuesti suurendada maksimaalse ööpäevase annuseni 9 mg, lähtudes kliinilisest hinnangust patsiendi seisundile. Juhised annuse kohandamiseks kindlate kõrvaltoimete korral on toodud tabelites 2...4.

Hüperglükeemia

Tabel 2. Annuse muutmine ja ravi hüperglükeemia korral

Paastuglükoos^a	Soovitus
> ULN...160 mg/dl (> ULN...8,9 mmol/l)	• Itovebi annust ei ole vaja kohandada. • Kaaluda toitumise muutmist (nt vähese süsivesikutesisaldusega dieet) ja tagada piisav hüdratsioon. • Kaaluda suukaudse hüperglükeemiavastase ravi^b alustamist või intensiivistamist patsientidel, kellel esinevad hüperglükeemia riskitegurid^c.
> 160...250 mg/dl (> 8,9...13,9 mmol/l)	• Katkestada Itovebi manustamine, kuni paastuglükoos väheneb tasemeni ≤ 160 mg/dl ($\leq 8,9$ mmol/l). • Alustada või intensiivistada hüperglükeemiavastast ravi^b. • Jätkata Itovebi manustamist samas annuses. • Kui paastuglükoos püsib sobivast hüperglükeemiavastasest ravist hoolimata 7 päeva jooksul > 200...250 mg/dl (> 11,1...13,9 mmol/l), on soovitatav konsulteerida hüperglükeemia ravis kogenud arstiga.
> 250...500 mg/dl (> 13,9...27,8 mmol/l)	• Katkestada Itovebi manustamine. • Alustada või intensiivistada hüperglükeemiavastast ravi^b. • Vajadusel manustada sobivat vedelikku. • Kui paastuglükoos väheneb tasemeni ≤ 160 mg/dl ($\leq 8,9$ mmol/l) 7 päeva jooksul, jätkata Itovebi manustamist samas annuses. • Kui paastuglükoos väheneb tasemeni ≤ 160 mg/dl ($\leq 8,9$ mmol/l) ≥ 8 päeva jooksul, jätkata Itovebi manustamist ühe astme võrra väiksemas annuses (vt tabel 1). • Kui paastuglükoos > 250...500 mg/dl (> 13,9...27,8 mmol/l) ilmneb 30 päeva jooksul uuesti, katkestada Itovebi manustamine, kuni paastuglükoos väheneb tasemeni ≤ 160 mg/dl ($\leq 8,9$ mmol/l). Jätkata Itovebi manustamist ühe astme võrra väiksemas annuses (vt tabel 1).
> 500 mg/dl (> 27,8 mmol/l)	• Katkestada Itovebi manustamine. • Alustada või intensiivistada hüperglükeemiavastast ravi^b. • Hinnata patsienti hüpovoleemia ja ketoosi suhtes ning manustada sobivat vedelikku. • Kui paastuglükoos väheneb tasemeni ≤ 160 mg/dl ($\leq 8,9$ mmol/l), jätkata Itovebi manustamist ühe astme võrra väiksemas annuses (vt tabel 1). • Kui paastuglükoos > 500 mg/dl (> 27,8 mmol/l) ilmneb 30 päeva jooksul uuesti, lõpetada Itovebi manustamine jäädavalt.

Paastuglukoos ^a	Soovitus
ULN = normi ülempiir (<i>upper limit of normal</i>)	
^a Enne ravi alustamist tuleb kontrollida paastuglukoosi (paastuglukoos plasmas [<i>fasting plasma glucose</i> , FPG] või paastuglukoos veres [<i>fasting blood glucose</i> , FBG]). Selles tabelis toodud paastuglukoosi sisaldused vastavad hüperglükeemia raskusastmetele kõrvaltoimete terminoloogia ühtsete kriteeriumide (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> , CTCAE) versiooni 4.03 kohaselt.	
^b Alustada ravi sobivate hüperglükeemiavastaste ravimitega, nagu metformiin, naatriumi-glükoosi kotransporter-2 (SGLT2) inhibiitorid, insuliinitundlikkuse suurendajad (nagu tiasolidiindioonid), dipeptidüülpeptidaas-4 (DPP-4) inhibiitorid või insuliin, ning vaadata läbi vastavad annustamisjuhised ja annuse tiitrimise soovitus, sh kohalikud hüperglükeemia ravijuhendid. Uuringus INAVO120 soovitati esimese rea eelisravimina kasutada metformiini. Vt lõigud 4.4 ja 4.8.	
^c Hüperglükeemia riskitegurite kohta vt lõik 4.4.	

Stomatiit

Tabel 3. Annuse muutmine ja ravi stomatiidi korral

Raskusaste ^a	Soovitus
1. raskusaste	• Itovebi annust ei ole vaja muuta. • Kliinilise näidustuse korral alustada või intensiivistada sobivat farmakoloogilist ravi (nt kortikosteroide sisaldav suuvesi).
2. raskusaste	• Katkestada Itovebi manustamine kuni kõrvaltoime taandumiseni $\leq$ 1. raskusastmeni. • Alustada või intensiivistada sobivat farmakoloogilist ravi. Jätkata Itovebi manustamist samas annuses. • Korduva 2. raskusastme stomatiidi korral katkestada Itovebi manustamine kuni kõrvaltoime taandumiseni $\leq$ 1. raskusastmeni, seejärel jätkata Itovebi manustamist ühe astme võrra väiksemas annuses (vt tabel 1).
3. raskusaste	• Katkestada Itovebi manustamine kuni kõrvaltoime taandumiseni $\leq$ 1. raskusastmeni. • Alustada või intensiivistada sobivat farmakoloogilist ravi. Jätkata Itovebi manustamist ühe astme võrra väiksemas annuses (vt tabel 1).
4. raskusaste	• Lõpetada Itovebi kasutamine jäädavalt.
^a Põhineb CTCAE versioonil 5.0.	

Tabel 4. Annuse muutmine ja ravi teiste kõrvaltoimete korral

Raskusaste ^a	Soovitus
Kõigi raskusastmete korral: alustada toetavat ravi ja jälgida patsienti vastavalt kliinilisele näidustusele.	
1. raskusaste	• Itovebi annust ei ole vaja muuta.
2. raskusaste	• Kaaluda Itovebi manustamise katkestamist, kui see on kliiniliselt näidustatud, kuni kõrvaltoime taandumiseni $\leq$ 1. raskusastmeni. • Jätkata Itovebi manustamist samas annuses.
3. raskusaste, esimene juht	• Katkestada Itovebi manustamine kuni kõrvaltoime taandumiseni $\leq$ 1. raskusastmeni. • Jätkata Itovebi kasutamist lähtuvalt kliinilisest hindamisest kas samas annuses või ühe astme võrra väiksemas annuses (vt tabel 1).
3. raskusaste, korduv VÕI 4. raskusaste, mitte-eluohtlik	• Katkestada Itovebi manustamine kuni kõrvaltoime taandumiseni $\leq$ 1. raskusastmeni. • Jätkata Itovebi manustamist ühe astme võrra väiksemas annuses (vt tabel 1).
4. raskusaste, eluohtlik	• Lõpetada Itovebi kasutamine jäädavalt.
^a Põhineb CTCAE versioonil 5.0.	

Patsientide erirühmad

Lapsed

Itovebi ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses 0...17 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Eakad

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi alusel ei ole ≥ 65 -aastastel patsientidel vaja Itovebi annust muuta. ≥ 65 -aastaste patsientide kohta on olemas piiratud andmed (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Itovebi soovitatav algannus mõõduka neerukahjustusega patsientidele (eGFR $30... < 60$ ml/min, mis põhineb CKD-EPI-l) on 6 mg suukaudselt üks kord ööpäevas. Kerge neerukahjustusega patsientidel (eGFR $60... < 90$ ml/min) ei ole vaja annust kohandada. Raske neerukahjustusega patsientidel ei ole Itovebi ohutus ja efektiivsus tõestatud (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega patsientidel (üldbilirubiin $> \text{ULN}... \leq 1,5 \times \text{ULN}$ või ASAT $> \text{ULN}$ ja üldbilirubiin $\leq \text{ULN}$) ei ole vaja annust kohandada. Mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidel ei ole Itovebi ohutus ja efektiivsus tõestatud (vt lõik 5.2).

Manustamisviis

Itovebi on suukaudseks manustamiseks. Tablette võib võtta koos toiduga või ilma. Tabletid tuleb alla neelata tervelt; neid ei tohi närida, purustada, lahustada ega poolitada.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hüperglükeemia

Itovebi ohutust ja efektiivsust 1. või 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel, kes vajavad pidevat hüperglükeemiavastast ravi, ei ole uuritud, sest need patsiendid jäeti uuringust INAVO120 välja. Uuringu INAVO120 Itovebi harus osales ainult üks 2. tüüpi suhkurtõvega patsient. Sellega tuleb arvestada, kui Itovebit määratakse suhkurtõvega patsientidele. Patsiendid, kellel on anamneesis suhkurtõbi, võivad ravi ajal Itovebiga vajada tugevdatud hüperglükeemiavastast ravi ja sagedamat paastuglukoosi määramist. Ravi Itovebiga ei tohi alustada enne, kui paastuglukoosi tase on optimeeritud. Enne ravi alustamist Itovebiga tuleb kaaluda konsulteerimist hüperglükeemia ravis kogenud arstiga.

Itovebiga ravitud patsientidel on tihti teatatud hüperglükeemiast. Esinenud on raske hüperglükeemia juhtusid, sealhulgas ketoatsidoos koos letaalsete tüsistustega.

Uuringus INAVO120 raviti hüperglükeemiat hüperglükeemiavastaste ravimite ja Itovebi annuse kohandamisega vastavalt kliinilisele näidustusele (vt lõik 4.8). Hüperglükeemia päästeravina võib kasutada lühitoimelist insuliini. Kogemused Itovebiga ravi ajal insuliini saavate patsientidega on piiratud. Kui hüperglükeemiavastaseid ravimeid (nt insuliin, sulfonüüluuread) kasutatakse hüperglükeemia raviks enne Itovebi kasutamise katkestamist või lõpetamist, tuleb arvestada hüperglükeemia tekke võimalusega.

Enne Itovebiga ravi alustamist tuleb patsientidele selgitada hüperglükeemia nähtusid ja sümptomeid (nt ülemäärane janu, sagedam urineerimine, ähmane nägemine, segasusseisund, hingamisraskus või suurenenud söögiisu koos kehakaalu vähenemisega) ning soovitada nende sümptomite ilmnemisel kohe arsti poole pöörduda. Enne ravi ja ravi ajal tuleb tagada optimaalne hüdratsioon.

Enne Itovebiga ravi alustamist ja regulaarsete ajavahemike järel ravi ajal tuleb kontrollida patsientide paastuglukoosi (FPG või FBG) ja HbA_{1C} sisaldust (vt tabel 5). Patsientide puhul, kellel on hüperglükeemia riskitegurid või hüperglükeemia, tuleb kaaluda koduse paastuglukoosi jälgimise alustamist. Hüperglükeemia riskiteguritega patsientide puhul võib kaaluda premedikatsiooni metformiiniga. Kõikidele patsientidele tuleb soovitada elustiili muutusi (nt toitumise muutmine, kehaline aktiivsus).

Tabel 5. Paastuglühkoosi ja HbA_{1C} sisalduse jälgimise ajakava

	Soovitav ajakava paastuglühkoosi ja HbA_{1C} sisalduse jälgimiseks kõigil Itovebiga ravi saavatel patsientidel
Sõeluuringu ajal enne ravi alustamist Itovebiga	Määrata paastuglühkoosi (FPG või FBG) ja HbA _{1C} sisaldus ning optimeerida patsiendi vere glükoosisisaldus (vt tabel 2).
Pärast ravi alustamist Itovebiga	Jälgida / lasta patsiendil jälgida paastuglühkoosi üks kord iga 3 päeva järel esimesel nädalal (1. kuni 7. päev), seejärel üks kord nädalas järgmise 3 nädala jooksul (8. kuni 28. päev), seejärel iga 2 nädala järel järgmise 8 nädala jooksul ning seejärel iga 4 nädala järel ja vastavalt kliinilisele näidustusele*. Kliinilise näidustuse korral* (st patsientidel, kellel esinevad hüperglükeemia riskitegurid, sh (pre)diabeet, HbA_{1C} ≥ 5,7%, KMI ≥ 30 kg/m², ≥ 45-aastane, anamneesis rasedusdiabeet ja perekonna anamneesis diabeet) kaaluda paastuglühkoosi sisalduse sagedamat jälgimist / iseseisvat jälgimist patsiendi poolt. Patsientidel, kes kasutavad samaaegselt glükokortikosteroide või kellel on kaasuvaid infektsioone või muid seisundeid, mis võivad vajada glükeemilise kontrolli tugevdamist, et vältida glükoosi ainevahetuse häire süvenemist ja potentsiaalseid tüsistusi (sh diabeetiline ketoatsidoos), on vajalik määrata paastuglühkoosi sisaldust sagedamini. Neil patsientidel on soovitatav jälgida lisaks paastuglühkoosile ka HbA_{1C} ja ketoonide sisaldust (eelistatult veres). Vajadusel alustada või kohandada hüperglükeemiavastast ravi (vt lõik 4.2). HbA_{1C}-d tuleb jälgida iga 3 kuu järel.
Kui pärast Itovebiga ravi alustamist tekib hüperglükeemia	Jälgida paastuglühkoosi sisaldust sagedamini vastavalt kliinilisele näidustusele*. Hüperglükeemia raskusastmest lähtuvalt võib katkestada Itovebi manustamise, vähendada annust või lõpetada ravi, nagu on kirjeldatud tabelis 2 (vt lõik 4.2). Hüperglükeemiavastase ravi ajal tuleb jätkata paastuglühkoosi jälgimist vähemalt üks kord nädalas 8 nädala jooksul, seejärel üks kord iga 2 nädala järel ning vastavalt kliinilisele näidustusele*.
* Glükoosisisalduse jälgimine peab alati toimuma arsti otsuse kohaselt vastavalt kliinilisele näidustusele.	

Stomatiit

Itovebiga ravitud patsientidel on teatatud stomatiidist (vt lõik 4.8). Stomatiidi raskusest lähtuvalt võib katkestada Itovebi manustamise, vähendada annust või ravi jäädavalt lõpetada (vt tabel 3).

Uuringus INAVO120 soovitati stomatiidi profülaktikaks kasutada kortikosteroide sisaldavat suuvett. Itovebit kombinatsioonis palbotsikliibi ja fulvestrandiga saanud patsientidest manustati deksametasooni või triamtsinooloni sisaldavat profülaktikat vastavalt 19,1%-le ja 1,2%-le.

Patsientidele tuleb selgitada, et stomatiidi esimeste nähtude ilmnemisel tuleb alustada alkoholivaba kortikosteroide sisaldava suuvee kasutamist ning vältida alkoholi või peroksiidi sisaldava suuvee kasutamist, kuna need võivad seisundit raskendada (vt lõik 4.8). Kaaluda tuleb muudatusi toitumises (nt vürtsikate toitude vältimine).

Kasutamine patsientidel, kes on varem saanud CDK4/6 inhibiitorit

Teavet Itovebi, palbotsikliibi ja fulvestrandi kombinatsiooni efektiivsuse kohta varem CDK4/6 inhibiitorit neoadjuvant- või adjuvantravi raames saanud patsientidel on väga piiratud hulgal. Neil patsientidel võib efektiivsus olla väiksem.

Laktoos

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi õhukese polümeerikattega tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

CYP inhibiitorid ja indutseerijad

Kliiniliste uuringute tulemused näitasid, et CYP ensüümid ei vahenda inavolisiibi peamisi metaboliite ning et põhiline metaboolne rada on hüdroolüüs. See viitab sellele, et tõenäosus kliiniliselt oluliste koostojete tekkeks inavolisiibi ja CYP inhibiitorite või indutseerijate vahel on väike.

CYP substraadid

Inavolisiib indutseerib CYP3A-d ning on CYP3A ajast sõltuv inhibiitor *in vitro*. Seetõttu tuleb inavolisiibi kombinatsioonis tundlike, kitsa terapeutilise vahemikuga CYP3A4 substraatidega (nt alfentaniil, astemisool, tsisapriid, tsüklosporiin, kinidiin, siroliimus, takroliimus) kasutada ettevaatusega, kuna inavolisiib võib suurendada või vähendada nende substraatide süsteemset ekspositsiooni.

Lisaks indutseerib inavolisiib *in vitro* ensüüme CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ja CYP2C19. Seetõttu tuleb inavolisiibi kombinatsioonis nende ensüümide tundlike, kitsa terapeutilise vahemikuga substraatidega (nt paklitakseel, varfariin, fenütoiin, S-mefenütoiin) kasutada ettevaatusega, kuna inavolisiib võib vähendada nende süsteemset ekspositsiooni ning seeläbi vähendada nende efektiivsust.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / Rasestumisvastased vahendid meestel ja naistel

Naised

Patsientidele tuleb öelda, et nad kasutaksid ravi ajal Itovebiga ja 1 nädala jooksul pärast Itovebi viimase annuse manustamist tõhusat mittehormonaalset rasestumisvastast vahendit.

Mehed

Ei ole teada, kas inavolisiib eritub seemnevedelikku. Loote võimaliku raseduseaegse kokkupuute vältimiseks peavad meessoost patsiendid, kellel on rasestumisvõimeline või rase naissoost partner, kasutama kondoomi nii ravi ajal Itovebiga kui 1 nädala jooksul pärast Itovebi viimase annuse manustamist.

Rasedus

Rasestumisvõimeliste naiste puhul tuleb enne Itovebiga ravi alustamist välistada rasedus. Rasedatele naistele tuleb arusaadavalt selgitada võimalikke riske lootele.

Inavolisiibi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Itovebit ei tohi kasutada raseduse ajal ja rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Ei ole teada, kas inavolisiib/metaboliidid erituvad rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Rinnaga toitmine tuleb katkestada Itovebiga ravi ajaks ja 1 nädalaks pärast Itovebi viimase annuse manustamist.

Fertiilsus

Puuduvad andmed inavolisiibi toime kohta inimese fertiilsusele. Loomkatsete põhjal võib inavolisiib mõjutada reproduktiivses eas naiste ja meeste fertiilsust (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Itovebi mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet, kuna ravi ajal Itovebiga on teatatud väsimusest.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamad kõrvaltoimed Itovebit saanud patsientidel olid hüperglükeemia (59,9%), stomatiit (51,2%), kõhulahtisus (48,1%), trombotsütopeenia (48,1%), väsimus (37,7%), aneemia (37%), iiveldus (27,8%), vähenenud söögiisu (23,5%), lööve (22,8%), peavalu (21%), kehakaalu vähenemine (17,3%), oksendamine (14,8%) ja kuseteede infektsioon (13%).

Kõige sagedamad tõsised kõrvaltoimed, millest teatati Itovebit saanud patsientidel, olid aneemia (1,9%), kõhulahtisus (1,2%) ja kuseteede infektsioon (1,2%).

Kõrvaltoime tõttu lõpetati Itovebi kasutamine jäädavalt 3,1%-l patsientidest. Itovebiga ravi jäädava lõpetamiseni viinud kõrvaltoimed olid hüperglükeemia (1,2%), stomatiit (0,6%),alaniini transaminaasi (ALAT) aktiivsuse suurenemine (0,6%) ja kehakaalu vähenemine (0,6%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 6 on MedDRA organsüsteemi klasside kaupa loetletud kõrvaltoimed, mis põhinevad andmetel, mis on saadud 162 lokaalselt levinud või metastaatilise rinnavähiga patsiendilt, kes said Itovebit kombinatsioonis palbotsikliibi ja fulvestrandiga III faasi randomiseeritud uuringus INAVO120, ja turuletulekujärgse järelevalve käigus. Itovebi ravi kestuse mediaan analüüsi ajal oli 9,2 kuud (vahemik: 0...38,8 kuud).

Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed reastatud esinemissageduse järgi, kõige sagedamad kõrvaltoimed esimesena. Kõik kõrvaltoimete esinemissagedused põhinevad järgneval kokkuleppelisel jaotusel: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 6. Ravimi kõrvaltoimed, mida täheldati patsientidel, keda raviti Itovebiga

Organsüsteemi klass Kõrvaltoime	Itovebi + palbotsikliib + fulvestrant N = 162				
	Esinemis-sageduse kategooria (kõik raskusastmed)	Kõik raskusastmed (%)	3. kuni 4. raskusaste (%)		
Infektsioonid ja infestatsioonid					
Kuseteede infektsioon	Väga sage	13	1,2*		
Vere ja lümfisüsteemi häired					
Trombotsütopeenia	Väga sage	48,1	14,2		
Aneemia	Väga sage	37	6,2*		
Ainevahetus- ja toitumishäired					
Hüperglükeemia ^a	Väga sage	59,9	5,6*		
Vähenenud söögiisu	Väga sage	23,5	0		
Hüpokaleemia	Väga sage	16	2,5		
Hüpokaltseemia	Sage	8,6	1,2*		
Ketoatsidoos	Aeg-ajalt ^b	–	–		
Närvisüsteemi häired					
Peavalu	Väga sage	21	0		
Silma kahjustused					
Kuivsilmsus	Sage	8,6	0		
Seedetrakti häired					
Stomatiit ^c	Väga sage	51,2	5,6*		
Kõhulahtisus	Väga sage	48,1	3,7*		
Iiveldus	Väga sage	27,8	0,6*		
Kõhuvalu	Väga sage	15,4	0,6*		
Oksendamine	Väga sage	14,8	0,6*		
Düsgeusia	Sage	8,6	0		
Düspepsia	Sage	8	0		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused					
Lööve ^d	Väga sage	22,8	0		
Alopeetsia	Väga sage	18,5	0		
Naha kuivus ^e	Väga sage	13	0		
Dermatiit ^f	Sage	2,5	0		
Follikuliit	Sage	1,2	0		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid					
Väsimus	Väga sage	37,7	1,9*		
Uuringud					
Alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	Väga sage	17,3	3,7*		
Kehakaalu vähenemine	Väga sage	17,3	3,7*		

Organsüsteemi klass Kõrvaltoime	Itovebi + palbotsikliib + fulvestrant N = 162				
	Esinemissageduse kategooria (kõik raskusastmed)	Kõik raskusastmed (%)	3. kuni 4. raskusaste (%)		
Vere insuliinisalduse suurenemine	Sage	6,2	0		

Raskusaste CTCAE versiooni 5.0 järgi.
 * 4. raskusastme kõrvaltoimeid ei täheldatud.
^a Hõlmab hüperglükeemiat, vere glükoosisalduse suurenemist, hüperglükeemilist kriisi, glükeeritud valgu sisalduse suurenemist seerumis, glükoositaluvuse häiret, suhkurtõbe, 2. tüüpi suhkurtõbe ja glükohemoglobiini sisalduse suurenemist.
^b Turuletulekujärgse kogemuse kestel teatatud kõrvaltoime. Esinemissageduse kategooria vastas hinnanguliselt 95% usaldusintervalli ülempiirile, mis arvutati kõigi kliinilistes uuringutes Itovebiga kokku puutunud patsientide koguarvu põhjal.
^c Hõlmab aftooset haavandit, glossiiti, glossodüüniat, huulehaavandeid, suuhaavandeid, limaskesta põletikku ja stomatiiti.
^d Hõlmab löövet, erütematooset löövet, makulopapulooset löövet, papulooset löövet, sügelevat löövet ja pustulooset löövet.
^e Hõlmab kuiva nahka, nahalõhesid, kseroosi ja kserodermiat.
^f Hõlmab dermatiiti, aknesarnast dermatiiti ja bullooset dermatiiti.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Hüperglükeemia

Uuringus INAVO120 teatati mis tahes raskusastmega hüperglükeemiast 59,9%-l patsientidest, keda raviti Itovebiga kombinatsioonis palbotsikliibi ja fulvestrandiga; 2. ja 3. raskusastme juhtudest teatati vastavalt 38,3%-l ja 5,6%-l patsientidest (CTCAE versiooni 5.0 põhjal). Hüperglükeemiaga patsientide hulgas oli uute hüperglükeemia juhtude esinemissagedus suurim ravi esimese kahe kuu jooksul; aja mediaan esmase avaldumiseni oli 7 päeva (vahemik: 2...955 päeva).

97 patsiendist, kes said Itovebit kombinatsioonis palbotsikliibi ja fulvestrandiga ning kellel tekkis hüperglükeemia, said 74,2% (72/97) hüperglükeemia profülaktikaks või raviks hüperglükeemiavastaseid ravimeid, sh SGLT2 inhibiitoreid, tiasolidiindioone ja DPP-4 inhibiitoreid; Kõik hüperglükeemiavastaseid ravimeid saanud patsiendid said metformiini kas monoterapiana või kombinatsioonis teiste hüperglükeemiavastaste ravimitega (st insuliin, DPP-4 inhibiitorid ja sulfonüüluuread) ja 11,3% (11/97) said insuliini (vt lõik 4.4).

Patsientidel, kelle paastuglükoos oli > 160 mg/dl (> 8,9 mmol/l) ja kellel see paranes vähemalt ühe taseme võrra (vt tabel 2) (n = 52), oli paranemiseni kulunud aja mediaan 8 päeva (vahemik: 2...43 päeva).

Hüperglükeemia tõttu katkestati Itovebi manustamine 27,8%-l, Itovebi annust vähendati 2,5%-l ja Itovebi manustamine lõpetati 1,2%-l patsientidest.

Stomatiit

Stomatiidist teatati 51,2%-l patsientidest, kes said Itovebit kombinatsioonis palbotsikliibi ja fulvestrandiga; 1. raskusastme juhtudest teatati 32,1%-l patsientidest, 2. raskusastme juhtudest 13,6%-l patsientidest ja 3. raskusastme juhtudest 5,6%-l patsientidest. Stomatiidiga patsientide seas oli aja mediaan esmase avaldumiseni 13 päeva (vahemik: 1...610 päeva).

Stomatiidi tõttu katkestati Itovebi manustamine 9,9%-l, Itovebi annust vähendati 3,7%-l ja Itovebi manustamine lõpetati 0,6%-l patsientidest.

Patsientidest, kes said Itovebit kombinatsioonis palbotsikliibi ja fulvestrandiga, kasutas stomatiidi raviks deksametasooni sisaldavat suuvett 24,1% (vt lõik 4.4).

Kõhulahtisus

Kõhulahtisusest teatati 48,1%-l patsientidest, keda raviti Itovebiga kombinatsioonis palbotsikliibi ja fulvestrandiga; 1. raskusastme juhtudest teatati 27,8%-l patsientidest, 2. raskusastme juhtudest 16,7%-l patsientidest ja 3. raskusastme juhtudest 3,7%-l patsientidest. Kõhulahtisusega patsientidel oli aja mediaan kõhulahtisuse esmase avaldumiseni 15 päeva (vahemik: 2...602 päeva).

Kõhulahtisuse tõttu katkestati Itovebi manustamine 6,8%-l ja vähendati Itovebi annust 1,2%-l ning mitte ühelgi patsiendil ei lõpetatud selle tõttu Itovebi manustamist.

Kõhulahtisusevastaseid ravimeid (nt loperamiid) kasutati sümptomite leevendamiseks 28,4%-l Itovebit kombinatsioonis palbotsikliibi ja fulvestrandiga saanud patsientidest.

Eakad

Itovebi ohutuse analüüs, milles ≥ 65 -aastaseid patsiente (14,8%) võrreldi nooremate patsientidega (85,2%), viitab suuremale Itovebi annuse muutmise / annustamise katkestamise sagedusele eakate seas (79,2% versus 68,1%).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Suurim uuringus INAVO120 manustatud Itovebi annus oli 18 mg, mida sai üks patsient. See juhusliku üleannustamise juhtum lahenes ühe päevaga ning ei vajanud ravi ega põhjustanud ühegi uuringuravimi annuse muutmist.

Üleannustamise korral tuleb patsienti hoolikalt jälgida ja alustada toetavat ravi. Itovebil puudub teadaolev antidoot.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, PI3K inhibiitorid, ATC-kood: **ei ole veel omistatud**

Toimemehhanism

Inavolisiib on fosfatidüülinositol-4,5-bisfosfaat-3-kinaasi (PI3K) alfa-isovormi katalüütilise valgulise alaühiku (p110 α , mida kodeerib *PIK3CA* geen) inhibiitor. Lisaks soodustab inavolisiib muteerunud p110 α lagunemist (mutandi lagundaja). HR-positiivse rinnavähi korral on PI3K signaaliraja regulatsioon tavaliselt häirunud, tihti *PIK3CA*-mutatsioonide aktiveerumise tõttu. Kahekordse toimemehhanismiga inhibeerib inavolisiib allavoolu PI3K ülekanderaja sihtmärkide, sh AKT aktiivsust, mille tulemuseks on rakkude proliferatsiooni vähenemine ja apoptoosi indutseerimine *PIK3CA*-mutatsiooniga rinnavähi rakuliinides.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Lokaalselt levinud või metastaatiline rinnavähk

Uuringu INAVO120 andmete põhjal on selle rühma patsiendid määratletud endokriinresistentsete patsientidena (haiguse retsidiiv adjuvantse endokriinravi ajal või 12 kuu jooksul pärast selle lõppu), kes ei ole varem saanud lokaalselt levinud või metastaatilise haiguse ravi.

INAVO120

Itovebi efektiivsust kombinatsioonis palbotsikliibi ja fulvestrandiga hinnati III faasi randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus täiskasvanud patsientidel, kellel oli *PIK3CA*-mutatsiooniga HR-positiivne HER2-negatiivne lokaalselt levinud või metastaatiline rinnavähk, kelle haigus oli progresseerunud adjuvantse endokriinravi ajal või 12 kuu jooksul pärast selle ravi lõppu (endokriinresistentne) ja kes ei olnud eelnevalt saanud süsteemset ravi lokaalselt levinud või metastaatilise haiguse vastu. Uuringusse kaasati patsiendid, kes olid eelnevalt saanud (neo)adjuvantset endokriinravi, sh CDK4/6 inhibiitorit, kui progresseerumine oli aset leidnud > 12 kuud pärast (neo)adjuvantravi CDK4/6 inhibiitoriga osa läbimist, ning kellel oli HbA_{1c} < 6% ja paastuglükoos < 126 mg/dl. Uuringust jäeti välja 1. või 2. tüüpi suhkurtõvega patsiendid, kes vajasisid uuringuravi alguses pidevat hüperglükeemiavastast ravi, eelnevalt fulvestrandiga ravi saanud patsiendid (välja arvatud osana neoadjuvantravist, mille kestus oli ≤ 6 kuud) ning patsiendid, kellel esinesid teadaolevad ravimata või aktiivsed kesknärvisüsteemi metastaasid (mis olid progresseeruvad või vajasisid sümptomite kontrolliks antikonvulsante või kortikosteroide).

PIK3CA-mutatsiooni staatus määrati prospektiivselt kesklaboris plasmast saadud tsirkuleeriva kasvaja DNA (*circulating tumour DNA*, ctDNA) analüüsiga, kasutades järgmise põlvkonna sekveneerimist (*next-generation sequencing*, NGS) (analüüs FoundationOne® Liquid CDx või PredicineCARE™), mis viidi läbi tsentraalses laboris (87,4%) või kohalikes laborites (12,6%), analüüsides kasvajakoe või plasmaproove erinevate valideeritud polümeraasi ahelreaktsiooni (*polymerase chain reaction*, PCR) või NGS-analüüsides. Uuringusse kaasamiseks sobisid järgmised *PIK3CA* mutatsioonid näidatud aminohapete asukohtades: 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 ja M1043I/T/V. Igas kaasatud patsiendilt võetud proovis tuvastati vähemalt üks sobiv *PIK3CA* mutatsioon vähemalt ühes neist aminohappe asukohtadest.

Tsentraalse uuringu FoundationOne® Liquid CDx tulemuste alusel olid kõige sagedamateks *PIK3CA* alteratsioonideks lühikesed variandid aminohapetes H1047 (n = 115; 42,6%), E545 (n = 58; 21,5%) ja E542 (n = 39; 14,4%). 25 patsiendi proovides esines enam kui üks *PIK3CA* alteratsioon (st mitu *PIK3CA* mutatsiooni) ning 33 patsiendi proovides esinesid vähem levinud *PIK3CA* alteratsioonid.

Kokku 325 patsienti randomiseeriti suhtega 1 : 1 saama suukaudselt kas Itovebit annuses 9 mg (n = 161) või platseebot (n = 164) üks kord ööpäevas kombinatsioonis palbotsikliibi ja fulvestrandiga kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni. Lisaks said mehed ja pre/perimenopausis naised kogu ravi vältel LHRH agonisti. Randomiseerimine stratifitseeriti siseelundite haiguse esinemise (jah või ei), endokriinravi suhtes esineva resistentsuse (primaarne või sekundaarne) ja geograafilise piirkonna (Põhja-Ameerika / Lääne-Euroopa, Aasia, muu) järgi.

Ravieelsed demograafilised andmed ja haiguse näitajad olid järgmised: vanuse mediaan 54 aastat (vahemik: 27...79 aastat, 18,2% olid ≥ 65-aastased); 98,2% olid naised; 38,2%-l oli pre/perimenopaus; 58,8% olid europiidsest rassist, 38,2% asiaadid, 2,5% teadmata päritolu, 0,6% mustanahalised või afroameeriklased; 6,2% hispaania või ladinaameerika päritolu ning Ida onkoloogiaalase koostöörühma (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) sooritusvõime skoor oli 0 (63,4%) või 1 (36,3%). Tamoksifeen (56,9%) ja aromataasi inhibiitorid (50,2%) olid kõige sagedamini kasutatavad adjuvantsed endokriinravimid. Kolm patsienti (0,9%) olid eelnevalt saanud ravi CDK4/6 inhibiitoriga. Demograafilised andmed ja haiguse ravieelsed näitajad olid uuringurühmades tasakaalustatud ja võrreldavad.

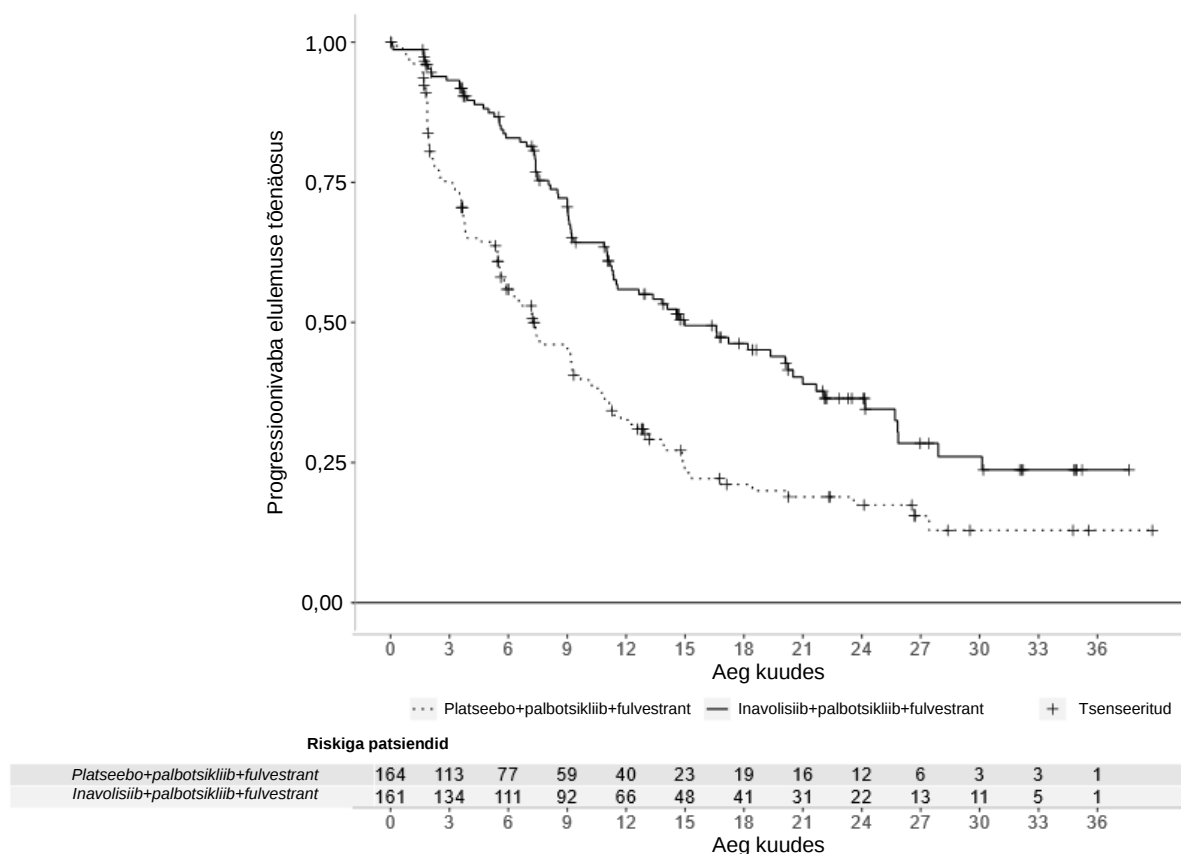
Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli uuringuarsti hinnatud progressioonivaba elulemus (*progression-free survival*, PFS) soliidtuumorite ravivastuse hindamiskriteeriumide (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST) versiooni 1.1 järgi. Teiseste efektiivsuse tulemusnäitajate hulka kuulusid üldine elulemus (*overall survival*, OS), objektiivne ravivastuse määr (*objective response rate*, ORR), parim üldine ravivastus (*best overall response*, BOR), kliinilise kasu määr (*clinical benefit rate*, CBR), ravivastuse kestus (*duration of response*, DOR) ja aeg kinnitatud halvenemiseni (*time to confirmed deterioration*, TTCD) valu, füüsilise funktsiooni, rollifunktsiooni ja üldise tervises seisundi / tervisega seotud elukvaliteedi (*health-related quality of life*, HRQoL) osas.

Efektiivsuse tulemused on kokkuvõtlikult esitatud tabelis 7 ning joonistel 1 ja 2. Uuringuarsti hinnatud progressioonivaba elulemuse tulemusi toetasid kokkusobivad tulemused sõltumatust kesksest pimehindamisest (*blinded independent central review*, BICR).

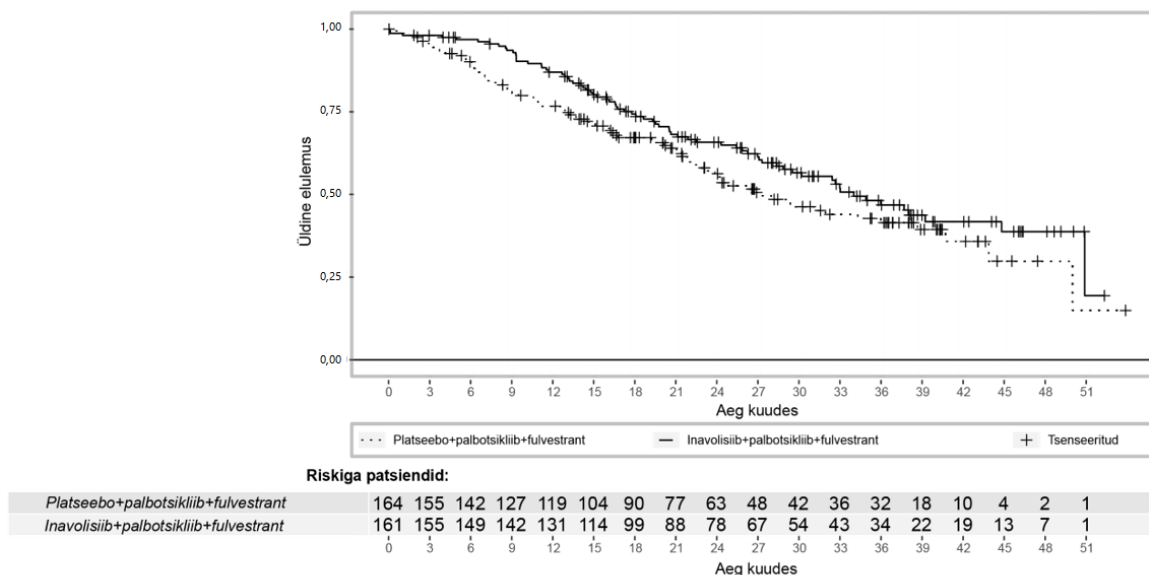
Tabel 7. Efektiivsuse tulemused lokaalselt levinud või metastaatilise rinnavähiga patsientidel uuringus INAVO120

Efektiivsuse tulemus- näitaja	Itovebi + palbotsikliib + fulvestrant N = 161	Platseebo + palbotsikliib + fulvestrant N = 164
Uuringuarsti hinnatud progressioonivaba elulemus ^a		
Juhuga patsiendid, n (%)	82 (50,9)	113 (68,9)
Mediaan, kuud (95% CI)	15 (11,3; 20,5)	7,3 (5,6; 9,3)
Riski- tiheduste suhe (95% CI)	0,43 (0,32; 0,59)	
p-väärtus	< 0,0001	
Üldine elulemus ^{b,c}		
Juhuga patsiendid, n (%)	72 (44,7)	82 (50)
Mediaan, kuud (95% CI)	34 (28,4; 44,8)	27 (22,8; 38,7)
Riski- tiheduste suhe (95% CI)	0,67 (0,48; 0,94)	
p-väärtus	0,0190	
Objektiivse ravivastuse määr ^{b,d}		
CR-i või PR-iga patsiendid, n (%)	101 (62,7)	46 (28)
(95% CI)	(54,8; 70,2)	(21,3; 35,6)
p-väärtus	< 0,0001	
Ravivastuse kestus ^b		
DOR-i mediaan, kuud (95% CI)	19,2 (14,7; 28,3)	11,1 (8,5; 20,2)
CI = (confidence interval) usaldusvahemik; CR = (complete response) täielik ravivastus; PR = (partial response) osaline ravivastus		
^a RECIST versiooni 1.1 järgi. Esialgse analüüsi põhjal (kliiniliste andmete lõppkuupäev: 29. september 2023).		
^b Lõpliku üldise elulemuse analüüsi põhjal (kliiniliste andmete lõppkuupäev: 15. november 2024).		
^c Uuringuplaanis määratletud statistilise olulisuse piir oli p < 0,0469.		
^d RECIST versiooni 1.1 järgi. ORR on defineeritud kui patsientide osakaal, kellel oli uuringuarsti hinnangul CR või PR kahel järjestikusel korral > 4-nädalase vahega.		

Joonis 1. Uuringuarsti hinnatud progressioonivaba elulemus lokaalselt levinud või metastaatilise rinnavähiga patsientidel uuringus INAVO120



Joonis 1. Üldine elulemus lokaalselt levinud või metastaatilise rinnavähiga patsientidel uuringus INAVO120



Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Itovebiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta rinnavähi korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Inavolisiibi farmakokineetikat on kirjeldatud tervetel isikutel ja *PIK3CA*-mutatsiooniga lokaalselt levinud või metastaatiliste soliidtuumoritega patsientidel (sh rinnavähk) suukaudse annustamise puhul annuses 6...12 mg ööpäevas ja tervetel isikutel ühekordse annusega 9 mg.

Inavolisiibi farmakokineetika on esitatud geomeetrilise keskmisena (geomeetriline variatsioonikordaja [geo CV]%) pärast heakskiidetud soovitatava annuse manustamist, kui ei ole märgitud teisiti. Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal oli inavolisiibi tasakaalukontsentratsiooni AUC 1019 h*ng/ml (29%) ja C_{max} 67 ng/ml (28%). Tasakaalukontsentratsiooni saavutamist prognoositi 5. päevaks.

Annustamisega 9 mg üks kord ööpäevas oli geomeetriline keskmine kumulatsioonimäär ligikaudu 2-kordne.

Imendumine

Pärast 9 mg inavolisiibi manustamist üks kord ööpäevas tühja kõhuga oli tasakaalukontsentratsiooni korral maksimaalse plasmakontsentratsiooni saabumiseni kulunud aja (T_{max}) mediaan 3 tundi (vahemik: 0,5...4 tundi).

Inavolisiibi absoluutne suukaudne biosaadavus oli 76%.

Toidu mõju

Toidul ei täheldatud kliiniliselt olulist mõju inavolisiibi ekspositsioonile. Võrreldes täis kõhuga manustamist tühja kõhuga manustamisega, oli AUC_{0...24} geomeetriliste keskmiste suhe (*geometric mean ratio*, GMR) (90% CI) pärast ühekordse annuse manustamist 0,895 (0,737...1,09) ja tasakaalukontsentratsiooni korral 0,876 (0,701...1,09). Võrreldes täis kõhuga manustamist tühja kõhuga manustamisega, oli C_{max} -i GMR (90% CI) pärast ühekordse annuse manustamist 0,925 (0,748...1,14) ja tasakaalukontsentratsiooni korral 0,910 (0,712...1,16).

Jaotumine

Inavolisiib seondub 37% ulatuses inimese plasmavalkudega ning uuritud kontsentratsioonivahemikus (0,1...10 µM) ei näinud see olevat kontsentratsioonist sõltuv. Populatsiooni farmakokineetika analüüsi alusel on suukaudselt manustatud ravimi hinnanguline jaotusruumala inimesel tasakaalukontsentratsiooni korral 155 l (26%).

Biotransformatsioon

Pärast radioaktiivselt märgistatud ühekordse 9 mg inavolisiibi annuse suukaudset manustamist tervetele isikutele oli lähteravim kõige olulisem ravimiga seotud ühend plasmas ja uriinis. Põhiline metaboolne rada oli hüdroolüüs. Inavolisiibi metabolismis osalevaid spetsiifilisi hüdroolüüsi ensüüme ei ole kindlaks tehtud.

Eritumine

Pärast radioaktiivselt märgistatud ühekordse 9 mg inavolisiibi annuse suukaudset manustamist tervetele isikutele avastati 48,5% manustatud annusest uriinis (40,4% muutumatul kujul) ja 48% roojas (10,8% muutumatul kujul).

Kliinilistes uuringutes leiti populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal, et pärast ühekordset 9 mg annust oli inavolisiibi individuaalse eritumise poolväärtusaja hinnanguline geomeetriline keskmine 15 tundi (24%). Inavolisiibi hinnanguline kogukliirens on 8,8 l/h (29%).

Lineaarsus/mittelineaarsus

Piiratud andmed näitavad uuritud annusevahemikus (6...12 mg) ühekordse annuse $C_{\max}$ -i ja $AUC_{0...24}$ ning tasakaalukontsentratsiooni $AUC_{0...24}$ puhul proportsionaalset sõltuvust annusest, kuid tasakaalukontsentratsiooni $C_{\max}$ -i puhul viitavad andmed proportsionaalsuse puudumisele.

Koostoimed teiste ravimitega

Kliiniliste uuringute tulemused näitasid, et CYP ensüümid ei vahenda inavolisiibi peamisi metaboliite. See viitab sellele, et tõenäosus kliiniliselt oluliste koostoimete tekkeks inavolisiibi ja CYP inhibiitorite või indutseerijate vahel on väike. Lisaks näitasid *in vitro* tulemused, et inavolisiib ei inhibeeri ensüüme CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ega CYP2D6.

In vitro uuringud on näidanud, et inavolisiibil ei näi olevat potentsiaali inhibeerida ühtki vastavatest uuritud transporteritest. Lisaks on inavolisiib P-glükoproteiini (P-gp) ja rinnavähi resistentsusvalgu (BCRP) substraat *in vitro*. Arvestades inavolisiibi üldisi farmakokineetilisi omadusi, võib siiski eeldada, et P-gp ja/või BCRP inhibiitorid ega indutseerijad ei põhjusta inavolisiibiga kliiniliselt olulisi koostoimeid.

Patsientide erirühmad

Eakad

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal ei täheldatud inavolisiibi farmakokineetikas kliiniliselt olulisi erinevusi 65-aastaste ja vanemate ning alla 65-aastaste patsientide vahel. Uuringus INAVO120 Itovebit saanud 162 patsiendist 24 olid ≥ 65 -aastased.

Neerukahjustus

Populatsiooni farmakokineetika analüüs näitasid, et kerge neerukahjustus ei ole inavolisiibi ekspositsiooni jaoks kliiniliselt oluline kaasmuutuja. Kerge neerukahjustusega (eGFR 60 kuni < 90 ml/min) patsientidel oli inavolisiibi farmakokineetika sarnane normaalse neerufunktsiooniga patsientidega. Mõõduka neerukahjustusega patsientidel oli inavolisiibi AUC 73% ja $C_{\max}$ 11% suurem võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega (eGFR ≥ 90 ml/min). Raske neerukahjustuse mõju inavolisiibi farmakokineetikale ei ole kindlaks tehtud.

Maksakahjustus

Populatsiooni farmakokineetika analüüs näitasid, et kerge maksakahjustus ei ole inavolisiibi ekspositsiooni jaoks kliiniliselt oluline kaasmuutuja. Kerge maksakahjustusega patsientidel (üldbilirubiin $> ULN... \leq 1,5 \times ULN$ või ASAT $> ULN$ ja üldbilirubiin $\leq ULN$) oli inavolisiibi farmakokineetika sarnane normaalse maksafunktsiooniga patsientidega. Mõõduka ja raske maksakahjustuse mõju inavolisiibi farmakokineetikale ei ole uuritud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Genotoksilisus

Inavolisiib ei olnud bakteriaalse mutageensuse analüüsis mutageenne.

In vitro oli inavolisiib klastogeenne, kuid *in vivo* ei leitud mikrotuumade katses ega üksikrakkude geelelektroforeesil rottidel annuste korral, mis ulatusid maksimaalse talutava annuseni (*maximum tolerated dose*, MTD), mille puhul ekspositsioon ületas 16-kordselt kliinilise annuse 9 mg kasutamisel saadavat ekspositsiooni, inavolisiibi põhjustatud genotoksilisust (klastogeenus, aneugeensus või DNA kahjustus).

Kartsinogeensus

Inavolisiibiga ei ole kartsinogeensusu uuringuid läbi viidud.

Arengutoksilisus

Sprague-Dawley rottidega läbi viidud embrüo-loote arengu uuringus leiti inavolisiibiga seotud annusest sõltuvaid toimeid embrüo ja loote arengule, sh loote kehakaalu ja platsenta kaalu vähenemine, implantatsioonijärgne tiinuse katkemine, loote elujõulisuse vähenemine ja teratogeensus (loote välised, siseelundite ja skeleti väärendid), kusjuures emasloomale täheldatavat kahjulikku toimet mitteavaldav (*no-observed-adverse-effect level*, NOAEL) ekspositsioon on 0,2 korda suurem kui 9 mg kliinilise annuse puhul.

Fertiilsus

Inavolisiibiga ei ole spetsiaalseid fertiilsuse uuringuid läbi viidud.

Isastel rottidel täheldati annusest ($\geq$ NOAEL, mis oli 0,4-kordne kliinilise annuse 9 mg manustamisel saavutatav ekspositsioon) sõltuvat eesnäärme ja seemnepõiekestes atroofiat ning munandimanuste ja munandite kaalu vähenemist ilma mikroskoopilise leiu korrelatsioonita neis organites. Need leiud olid pöörduvad. Isastel koertel täheldati pärast 4-nädalast manustamist ($\geq$ 2-kordne kliinilise annuse 9 mg manustamisel saavutatav ekspositsioon) munandites seemnetorukete sisu koldelist viskoossemaks muutumist ja mitmetuumalisi spermatiide ning munandimanustes epiteeli degeneratsiooni/nekroosi. Pärast 3-kuulist manustamist, kui ravimit manustati kliinilisest annusest 9 mg kuni 1,2 korda suurema ekspositsiooni saavutamiseni, täheldati pöörduvat spermatooside koguarvu vähenemist, kusjuures täheldatavat kahjulikku toimet mitteavaldav tase (NOAEL) oli 0,4-kordne kliinilise annuse 9 mg manustamisel saavutatav ekspositsioon, kuid inavolisiibiga seotud mikroskoopilisi leide munandites või munandimanustes ega toimet spermatooside kontsentratsioonile, liikuvusele või morfoloogiale ei leitud.

Emastel rottidel täheldati minimaalset kuni kerget emaka ja tupe atroofiat, munasarja folliikulite vähenemist ning innatsükli katkemisele/muutumisele viitavaid leide ($\geq$ 1,2-kordse kliinilise annuse 9 mg manustamisel saavutatava ekspositsiooni korral), kusjuures NOAEL oli 0,5-kordne kliinilise annuse 9 mg manustamisel saavutatav ekspositsioon. 4-nädalases toksilisuse uuringus ei täheldatud neid leide pärast taastumisperioodi. Rottide 3-kuulises uuringus taastumist ei hinnatud.

Muu

Kõrvaltoimed, mida ei täheldatud kliinilistes uuringutes, kuid mida loomkatsetes leiti loomadel raviannustega saavutatud kontsentratsioonidega sarnaste kontsentratsioonide juures ning mis võivad olla kliinilisel kasutamisel olulised, olid põletik koertel ja silmaläätse degeneratsioon rottidel. Põletik on kooskõlas PI3K inhibeerimise eeldatava farmakoloogilise toimega, see oli üldiselt annusest sõltuv ja pöörduv. Mõnedel rottidel täheldatud minimaalset läätsekiu degeneratsiooni ($\geq$ 3,6-kordse kliinilise annuse 9 mg manustamisel saavutatava ekspositsiooni korral) peeti pöördumatuks.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Itovebi 3 mg ja 9 mg tableti tuum

Laktoosmonohüdraat
Magneesiumstearaat (E470b)
Mikrokristalliline tselluloos (E460)
Naatriumtärklisglükolaat

Itovebi 3 mg tableti kate

Polüvinüülalkohol, osaliselt hüdrolüüsitud
Titaandioksiid (E171)
Makrogool
Talk (E553b)
Punane raudoksiid (E172)

Itovebi 9 mg tableti kate

Polüvinüülalkohol, osaliselt hüdrolüüsitud
Titaandioksiid (E171)
Makrogool
Talk (E553b)
Punane raudoksiid (E172)
Kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Al/Al (alumiinium/alumiinium) perforatsioonilised üksikannuselised blistrid karpides, milles on 28 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Itovebi 3 mg õhukese polümeerikattega tabletid
inavolisibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 3 mg inavolisiibi.

3. ABIAINED

Sisaldab ka laktoosi. Lisateabe saamiseks vt infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

28 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1942/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

itovebi 3 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Itovebi 3 mg tabletid
inavolisibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Roche Registration GmbH

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

E T K N R L P

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Itovebi 9 mg õhukese polümeerikattega tabletid
inavolisibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 9 mg inavolisiibi.

3. ABIAINED

Sisaldab ka laktoosi. Lisateabe saamiseks vt infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

28 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1942/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

itovebi 9 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Itovebi 9 mg tabletid
inavolisibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Roche Registration GmbH

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

E T K N R L P

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Itovebi 3 mg õhukese polümeerikattega tabletid **Itovebi 9 mg õhukese polümeerikattega tabletid** inavolisiib (*inavolisibum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Itovebi ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Itovebi võtmist
3. Kuidas Itovebit võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Itovebit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Itovebi ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Itovebi

Itovebi sisaldab toimeainet inavolisiibi, mis kuulub PI3K inhibiitoriteks nimetatavate ravimite rühma.

Milleks Itovebit kasutatakse

Itovebit kasutatakse täiskasvanud patsientide raviks, kui nende rinnavähi tüüp on

- ER-positiivne (östrogeenretseptori suhtes positiivne);
- HER2-negatiivne (inimese epidermaalse kasvufaktori 2. tüüpi retseptori suhtes negatiivne).

Seda kasutatakse patsientidel, kelle vähk on taas tekkinud vähivastase hormoonravi ajal või 12 kuu jooksul pärast vähivastase hormoonravi lõppu. Itovebit kasutatakse patsientidel, kelle

- vähi geenis nimega *PIK3CA* esineb muutus (mutatsioon) ja
- vähk on levinud lähedalasuvatesse kudedesse või lümfisõlmedesse või muudesse kehaosadesse (metastaatiline).

Patsientidel, kes said eelnevalt ravi CDK 4/6 inhibiitoriga, peab rinnavähi tagasituleku ajaks olema möödunud vähemalt 12 kuud CDK 4/6 inhibiitoriga ravi lõpetamisest.

Enne Itovebiga ravi alustamist kontrollib arst teie vähki *PIK3CA*-mutatsiooni olemasolu suhtes.

Kuidas Itovebi toimib

Itovebi toime seisneb valgu p110 alfa toime blokeerimises. Seda valku toodab *PIK3CA* geen. Selle geeni mutatsioon võib põhjustada vähirakkude kiiremat kasvu ja paljunemist. Seda valku blokeerides võib Itovebi vähendada vähi kasvu ja levikut ning aidata hävitada vähirakke.

Milliste teiste ravimitega koos Itovebit kasutatakse

Itovebit kasutatakse koos palbotsikliibi ja fulvestrandiga, ravimitega, mida kasutatakse rinnavähi raviks.

Naistel, kellel ei ole veel alanud menopaus, ja meestel kasutatakse Itovebit lisaks kombinatsioonis ravimiga, mida nimetatakse luteiniseeriva hormooni vabastajahormooni (*luteinising hormone-releasing hormone*, LHRH) agonistiks.

Lisateabe saamiseks lugege nende ravimite pakendite infolehti.

2. Mida on vaja teada enne Itovebi võtmist

Itovebit ei tohi võtta

- kui olete inavolisiibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Itovebi võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui teil on kunagi olnud:

- kõrge veresuhkru tase, suhkurtõbi või nähud, mis viitavad kõrgele veresuhkru tasemele (hüperglükeemia), nt tugev janu ja suukuivus, vajadus tavalisest sagedamini urineerida, tavalisest suurem uriinieritus, väsimus, iiveldus, suurenenud söögiisu koos kehakaalu vähenemisega, ähmane nägemine ja/või pearinglus;
- neeruprobleemid.

Teatage oma arstile kohe, kui teil tekib Itovebi võtmise ajal mõni järgmiste kõrvaltoimete sümptomitest (vt lisateavet lõik 4 „Tõsised kõrvaltoimed“):

- kõrge veresuhkru tase (hüperglükeemia) – arst võib teil paluda juua ravi ajal Itovebiga rohkem vett;
- suu limaskesta põletik (stomatiit).

Teie arst võib pidada vajalikuks neid sümptomeid ravida, teie ravi peatada, annust vähendada või ravi Itovebiga jäädavalt lõpetada.

Jälgimine ravi ajal Itovebiga

Arst teeb teile vereanalüüse nii enne ravi alustamist Itovebiga kui ka regulaarselt ravi ajal. See on vajalik teie vere suhkrusisalduse jälgimiseks.

Samuti võib arst paluda, et te jälgiksite ravi ajal Itovebiga kodus oma vere suhkrusisaldust.

- Arst ütleb teile, millal täpselt vere suhkrusisaldust kontrollida.
- Esimese 4 ravinädala jooksul tuleb seda teha sagedamini. Kui te ei ole kindel, kuidas oma vere suhkrusisaldust kontrollida, pidage nõu arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Saadud tulemuste põhjal võtab teie arst kasutusele vajalikud meetmed, nt määrab teile vere suhkrusisaldust vähendava ravimi. Kui vajalik, võib arst otsustada katkestada ravi Itovebiga või vähendada Itovebi annust, et vähendada teie vere suhkrusisaldust. Arst võib ka otsustada, et lõpetab teie ravi Itovebiga jäädavalt.

Lapsed ja noorukid

Seda ravimit ei tohi anda lastele ega alla 18-aastastele noorukitele, kuna Itovebi kasutamist selles vanuserühmas ei ole uuritud.

Muud ravimid ja Itovebi

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, sest Itovebi võib tugevdada või nõrgendada mõnede ravimite toimet. See kehtib ka ilma retseptita ostetud ravimite ja taimsete ravimite kohta.

Eeskätt rääkige oma arstile või apteekrile, kui te võtate järgmisi ravimeid:

- alfentaniil (valuvaigisti ja anesteetikum)
- astemisool (allergiavastane ravim)
- tsisapriid (kõrvetiste ja maohappe tagasivoolu (refluks) ravim)
- paklitakseel (erinevate vähitüüpide ravim)
- kinidiin (teatud tüüpi südame rütmihäirete ravim)
- varfariin (verehüüvete ennetamiseks või raviks)
- krambihoogusid või tõmbusi ennetavad ravimid (nt fenütoiin ja S-mefenütoiin)
- immuunsüsteemi mõjutavad ravimid (tsüklosporiin, siroliimus ja takroliimus)

Siin loetletud ravimid ei pruugi olla ainsad, millel võib olla koostoimeid Itovebiga. Küsige oma arstilt või apteekrilt, kui te ei ole kindel, kas teie ravim kuulub eespool loetletud ravimite hulka.

Rasedus

- Itovebit ei tohi raseduse ajal kasutada, sest Itovebi võib kahjustada teie sündimata last.
- Kui te olete rasestumisvõimeline, kontrollib arst juba enne Itovebiga ravi alustamist, et te ei ole rase. See võib hõlmata rasedustesti tegemist.
- Kui te rasestute ravimi võtmise ajal, teatage sellest kohe oma arstile.
- Kui te kavatsete või teie partner kavatseb rasestuda, pidage enne ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Rasestumisvastased vahendid meestele ja naistele

- Kui te olete rasestumisvõimeline naine, peate te ravi ajal Itovebiga ja 1 nädala jooksul pärast ravi lõpetamist kasutama mittehormonaalset rasestumisvastast meetodit. Sobivate meetodite kohta küsige nõu oma arstilt või apteekrilt.
- Kui te olete meessoost ja teil on naissoost partner, kes on rase või võib rasestuda, peate te ravi ajal Itovebiga ja 1 nädala jooksul pärast ravi lõpetamist kasutama kondoomi.

Imetamine

- Itovebi võtmise ajal ja 1 nädala jooksul pärast Itovebi võtmise lõpetamist ei tohi te last rinnaga toita, sest ei ole teada, kas see ravim võib erituda rinnapiima ja kahjustada teie last.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Itovebi võib mõjutada teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Kui te tunnete Itovebi võtmise ajal väsimust, olge autojuhtimisel ning masinate või mehhanismide kasutamisel eriti ettevaatlik. Ärge juhtige autot ega töötage masinatega enne, kui olete kindel, et teie võimekus selliste tegevuste sooritamiseks ei ole häiritud.

Itovebi sisaldab laktoosi ja naatriumi

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne selle ravimi võtmist konsulteerima arstiga.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi õhukese polümeerikattega tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Itovebit võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju Itovebit võtta

Itovebi tavaline algannus on 9 mg, mis võetakse üks kord ööpäevas.

Teie arst otsustab, milline on teile sobiv annus. Siiski võidakse teile määrata annus:

- 6 mg üks kord ööpäevas või
- 3 mg üks kord ööpäevas.

Sõltuvalt sellest, kuidas te ravile Itovebiga reageerite, võib arst teie Itovebi annust kohandada. Kui teil tekivad teatud kõrvaltoimed, võib arst teil paluda ravimi annust vähendada, ravi mõneks ajaks katkestada või ravi lõpetada.

Kuidas Itovebit võtta

Võtke Itovebit üks kord ööpäevas koos toiduga või ilma. Itovebi võtmine iga päev samal ajal aitab teil meeles pidada, millal ravimit võtta.

Itovebi tabletid tuleb alla neelata tervelt; neid ei tohi enne neelamist närida, purustada ega poolitada. Te ei tohi sisse võtta purunenud, pragunenud või muul viisil katkiseid tablette, sest te ei pruugi saada kogu annust.

Kui kaua Itovebit võtta

Jätkake Itovebi võtmist iga päev, nii kaua kui arst on määranud.

Tegemist on pikaajalise raviga, mis võib kesta kuid või aastaid. Arst jälgib regulaarselt teie seisundit, et kontrollida, kas ravi avaldab soovitud toimet.

Kui teil on küsimusi selle kohta, kui kaua Itovebit võtta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui te võtate Itovebit rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate Itovebit rohkem, kui ette nähtud, pidage nõu oma arstiga või minge kohe haiglasse. Võtke ravimi pakend ja pakendi infoleht endaga kaasa.

Kui te unustate Itovebit võtta

Kui Itovebi annus jääb vahele, võite selle siiski võtta kuni 9 tunni jooksul pärast ettenähtud aega.

- Kui ajast, mil te pidite ravimit võtma, on möödunud rohkem kui 9 tundi, jätke annus sel päeval vahele.
- Järgmisel päeval võtke annus tavalisel ajal.

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te oksendate kohe pärast Itovebi annuse võtmist

Kui te oksendate pärast Itovebi annuse võtmist, ärge võtke sel päeval lisaannust. Võtke tavaline Itovebi annus järgmisel päeval tavalisel ajal.

Kui te lõpetate Itovebi võtmise

Ärge lõpetage Itovebi võtmist enne, kui arst seda teile ütleb või kui teil tekivad tõsised kõrvaltoimed (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“), kuna ravi lõpetamisel võib teie haigus süveneda.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Pidage nõu oma arstiga, kui teil tekivad ravi ajal Itovebiga järgmised kõrvaltoimed. Teie arst võib pidada vajalikuks neid sümptomeid ravida, teie ravi ajutiselt peatada, annust vähendada või ravi Itovebiga jäädavalt lõpetada.

Tõsised kõrvaltoimed

Kui teil esineb mõni neist kõrvaltoimetest, lõpetage ravimi võtmine ja teatage sellest kohe oma arstile:

- kõrge veresuhkur (hüperglükeemia) (väga sage; võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st), mille sümptomid on järgmised:
 - hingamisraskus,
 - iiveldus ja oksendamine (kestusega üle 2 tunni),
 - kõhuvalu, väga suur janu või suukuivus,
 - tavalisest sagedam urineerimine või tavalisest suurem uriinieritus,
 - ähmane nägemine,
 - ebatavaliselt suur söögiisu,
 - kehakaalu vähenemine, puuviljalõhnaga hingeõhk,
 - näo õhetus ja kuiv nahk ning ebatavaline unisus või väsimus;
- suu limaskesta põletik (stomatiit) (väga sage; võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st), mille sümptomid on järgmised:
 - valu,
 - punetus,
 - turse,
 - haavandid suus;
- kõrge veresuhkru tõsine tüsistus, mille korral vere ketoonidesisaldus on suurenenud ning veri on happelisem (ketoatsidoos) (aeg-ajalt; võib esineda kuni 1 inimesel 100-st); sümptomid võivad olla järgmised:
 - hingamisraskus,
 - peavalu,
 - iiveldus,
 - oksendamine.

Muud kõrvaltoimed

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te märkate mõnda järgmistest kõrvaltoimetest või kui need süvenevad.

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- kõhulahtisus;
- vereliistakute (aitavad verel hüübida) väike arv, mis võib põhjustada ebatavalisi verevalumeid või veritsust (trombotsütopeenia);
- väsimus;
- vere punaliblede väike arv (aneemia), mis võib põhjustada väsimust, halba enesetunnet ja naha kahvatust;

- iiveldus;
- lööve;
- söögiisu vähenemine;
- peavalu;
- juuste väljalangemine või juuste hõrenemine (alopeesia);
- kehakaalu vähenemine;
- alaniini aminotransferaasi (maksaensüümi liik) aktiivsuse suurenemine, mida näitab vereanalüüs;
- väike kaaliumisisaldus, mida näitab vereanalüüs;
- kõhuvalu;
- oksendamine;
- kuiv nahk;
- kuseteede infektsioon.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- väike kaltsiumisisaldus, mida näitab vereanalüüs;
- kuivsilmsus;
- seedehäired (düspepsia);
- suur insuliinisisaldus (insuliin on hormoon, mida organism vajab, et kasutada energia saamiseks suhkrut), mida näitab vereanalüüs;
- maitsetundlikkuse häired (düsgeusia);
- nahapõletik koos lööbega (dermatiit);
- karvanääpsude infektsioon või põletik (follikuliit).

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te märkate mõnda neist kõrvaltoimetest või kui need süvenevad.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Itovebit säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage seda ravimit, kui märkate, et pakend on rikutud või pakendil on avamise tunnuseid või kui tablett on purunenud, pragunenud või muul viisil katki.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Itovebi sisaldab

- Toimeaine on inavolisiib.
- Üks 3 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 3 mg inavolisiibi.

- Üks 9 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 9 mg inavolisiibi.

Teised koostisosad on:

- Tableti tuum (3 mg ja 9 mg õhukese polümeerikattega tabletid): laktoosmonohüdraat, magneesiumstearaat (E470b), mikrokristalliline tselluloos (E460), naatriumtärklisglükolaat (vt lõik 2 „Itovebi sisaldab laktoosi ja naatriumi“).
- Tableti kate (3 mg õhukese polümeerikattega tabletid): osaliselt hüdrolüüsitud polüvinüülalkohol; titaandioksiid (E171); makrogool; talk (E553b); punane raudoksiid (E172).
- Tableti kate (9 mg õhukese polümeerikattega tabletid): osaliselt hüdrolüüsitud polüvinüülalkohol; titaandioksiid (E171); makrogool; talk (E553b); punane raudoksiid (E172); kollane raudoksiid (E172).

Kuidas Itovebi välja näeb ja pakendi sisu

Itovebi 3 mg on punased ümmargused kumera kujuga õhukese polümeerikattega tabletid (tabletid), mille ühel küljel on pimetrukis „INA 3“. Lähimõõt ligikaudu 6 mm.

Itovebi 9 mg on roosad ovaalse kujuga õhukese polümeerikattega tabletid (tabletid), mille ühel küljel on pimetrukis „INA 9“. Ligikaudne suurus: 13 mm (pikkus), 6 mm (laius).

Itovebi õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval karpides, mis sisaldavad 28 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti perforreeritud üksikannuselistes blistrites.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

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

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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

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

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

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

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: +372 - 6 177 380

Ελλάδα, Κύπρος

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland, Malta

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

Ísland

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

Italia

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

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