

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Itovebi 3 mg filmom obložene tablete

Itovebi 9 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Itovebi 3 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 3 mg inavolisiba.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 22 mg laktoze.

Itovebi 9 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 9 mg inavolisiba.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 66 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Itovebi 3 mg filmom obložene tablete

Crvena, okrugla, konveksna filmom obložena tableta s utisnutom oznakom „INA 3” na jednoj strani. Približan promjer: 6 mm.

Itovebi 9 mg filmom obložene tablete

Ružičasta, ovalna filmom obložena tableta s utisnutom oznakom „INA 9” na jednoj strani. Približna veličina: 13 mm (duljina), 6 mm (širina).

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Itovebi je u kombinaciji s palbociklibom i fulvestrantom indiciran za liječenje odraslih bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim rakom dojke s mutacijom *PIK3CA*, pozitivnim na estrogenski receptor (ER) i negativnim na receptor humanog epidermalnog faktora rasta 2 (HER2), nakon recidiva bolesti tijekom adjuvantnog endokrinog liječenja ili unutar 12 mjeseci po njegovom završetku (vidjeti dio 5.1).

Bolesnici prethodno liječeni CDK 4/6 inhibitorom u sklopu (neo)adjuvantne terapije trebaju imati interval od najmanje 12 mjeseci između prekida liječenja CDK 4/6 inhibitorom i opaženog povratka bolesti.

U žena u predmenopauzi/perimenopauzi te u muškaraca, endokrinu terapiju potrebno je kombinirati s agonistom hormona koji oslobađa luteinizirajući hormon (engl. *luteinising hormone-releasing hormone*, LHRH).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Itovebi mora započeti liječnik s iskustvom u primjeni lijekova protiv raka.

Bolesnike s ER-pozitivnim, HER2-negativnim, lokalno uznapredovalim ili metastatskim rakom dojke treba odabrati za liječenje lijekom Itovebi na temelju prisutnosti jedne ili više *PIK3CA* mutacija u uzorku tumora ili plazme, koristeći pri tom *in vitro* dijagnostički medicinski proizvod (engl. *in vitro diagnostics*, IVD) s oznakom CE, koji je odgovarajući za tu namjenu (vidjeti dio 5.1). Ako IVD s oznakom CE nije dostupan, potrebno je upotrijebiti zamjenski validirani test. Ako se mutacija ne otkrije kod jedne vrste uzorka, može se otkriti mutacija kod druge vrste uzorka, ako je dostupna.

Doziranje

Preporučena doza lijeka Itovebi iznosi 9 mg peroralno jedanput na dan, s hranom ili bez nje.

Itovebi treba primjenjivati u kombinaciji s palbociklibom i fulvestrantom. Preporučena doza palbocikliba iznosi 125 mg peroralno jedanput na dan tijekom 21 uzastopnog dana nakon čega slijedi 7 dana bez terapije kako bi se dovršio potpuni ciklus od 28 dana. Preporučena doza fulvestranta iznosi 500 mg primijenjenih intramuskularno 1., 15. i 29. dana, a zatim jedanput mjesečno. Za više informacija pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za palbociklib i fulvestrant.

Liječenje lijekom Itovebi u žena u predmenopauzi/perimenopauzi te muškaraca treba uključivati i agonist LHRH-a u skladu s lokalnom kliničkom praksom.

Trajanje liječenja

Bolesnike se preporučuje liječiti lijekom Itovebi do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

Odgođene ili propuštene doze

Bolesnike treba potaknuti da uzimaju svoju dozu u približno isto vrijeme svaki dan. Ako se doza lijeka Itovebi propusti, može se uzeti unutar 9 sati od uobičajenog vremena uzimanja. Ako je prošlo više od 9 sati, dozu za taj dan treba preskočiti. Sljedećeg dana Itovebi treba uzeti u uobičajeno vrijeme. Ako bolesnik povrati nakon primjene lijeka Itovebi, ne smije uzeti dodatnu dozu toga dana, nego treba nastaviti prema uobičajenom rasporedu doziranja sljedeći dan u uobičajeno vrijeme.

Prilagodbe doze

Liječenje nuspojava može zahtijevati privremeni prekid, smanjenje doze ili trajni prestanak liječenja lijekom Itovebi. Smjernice za preporučeno smanjenje doze u slučaju nuspojava navedene su u tablici 1.

Tablica 1: Smjernice za smanjenje doze kod nuspojava

Razina doze	Doza i raspored primjene
Početna doza	9 mg dnevno
Prvo smanjenje doze	6 mg dnevno
Drugo smanjenje doze	3 mg dnevno ^a
^a Liječenje lijekom Itovebi treba trajno prekinuti ako bolesnici ne mogu podnijeti dozu od 3 mg dnevno.	

Na temelju kliničke procjene bolesnika od strane nadležnog liječnika, doza lijeka Itovebi može se ponovno povećati na maksimalnu dnevnu dozu od 9 mg. Smjernice za prilagodbu doze u slučaju specifičnih nuspojava prikazane su u tablicama 2 – 4.

Hiperglikemija

Tablica 2: Prilagodba doze i liječenje hiperglikemije

Razine glukoze natašte ^a	Preporuka
> GGN do 160 mg/dl (> GGN do 8,9 mmol/l)	- Nije potrebno prilagođavati dozu lijeka Itovebi. - Razmotriti izmjene u prehrani (npr. prehrana s niskim udjelom ugljikohidrata) i osigurati odgovarajuću hidraciju. - Razmotriti uvođenje ili intenziviranje liječenja oralnim antihiperglikemicima^b za bolesnike s čimbenicima rizika za hiperglikemiju^c.
> 160 do 250 mg/dl (> 8,9 – 13,9 mmol/l)	- Privremeno prekinuti liječenje lijekom Itovebi sve dok se razina glukoze natašte ne smanji na ≤ 160 mg/dl ($\leq 8,9$ mmol/l). - Uvesti ili pojačati liječenje antihiperglikemicima^b. - Nastaviti liječenje lijekom Itovebi u istoj dozi. - Ako razina glukoze natašte ostaje > 200 – 250 mg/dl (> 11,1 – 13,9 mmol/l) tijekom 7 dana uz odgovarajuće antihiperglikemijsko liječenje, preporučuje se savjetovanje sa zdravstvenim radnikom koji ima iskustva u liječenju hiperglikemije.
> 250 do 500 mg/dl (> 13,9 – 27,8 mmol/l)	- Privremeno prekinuti liječenje lijekom Itovebi. - Uvesti ili pojačati liječenje antihiperglikemicima^b. - Po potrebi primijeniti odgovarajuću hidraciju. - Ako se razina glukoze natašte smanji na ≤ 160 mg/dl ($\leq 8,9$ mmol/l) unutar 7 dana, liječenje lijekom Itovebi treba nastaviti istom dozom. - Ako se razina glukoze natašte smanji na ≤ 160 mg/dl ($\leq 8,9$ mmol/l) unutar ≥ 8 dana, liječenje lijekom Itovebi treba nastaviti dozom nižom za jednu razinu (vidjeti tablicu 1). - Ako se razina glukoze natašte vrati na > 250 do 500 mg/dl (> 13,9 – 27,8 mmol/l) u roku od 30 dana, primjenu lijeka Itovebi treba prekinuti dok razina glukoze natašte ne padne na ≤ 160 mg/dl ($\leq 8,9$ mmol/l). Liječenje lijekom Itovebi treba nastaviti dozom nižom za jednu razinu (vidjeti tablicu 1).

Razine glukoze natašte ^a	Preporuka
> 500 mg/dl (> 27,8 mmol/l)	- Privremeno prekinuti liječenje lijekom Itovebi. - Uvesti ili pojačati liječenje antihiperglikemicima^b. - Procijeniti depleciju volumena i ketozu te primijeniti odgovarajuću hidraciju. - Ako se razina glukoze natašte smanji na ≤ 160 mg/dl ($\leq 8,9$ mmol/l), liječenje lijekom Itovebi treba nastaviti dozom nižom za jednu razinu (vidjeti tablicu 1). - Ako se razina glukoze natašte ponovno vrati na > 500 mg/dl (> 27,8 mmol/l) u roku od 30 dana, liječenje lijekom Itovebi treba trajno prekinuti.
GGN = gornja granica normale ^a Razine glukoze natašte (glukozu u plazmi natašte [engl. <i>fasting plasma</i> glucose, FPG] ili glukozu u krvi natašte [engl. <i>fasting blood glucose</i>, FBG]) treba provjeriti prije uvođenja liječenja. Razine glukoze natašte navedene u ovoj tablici odražavaju stupnjeve hiperglikemije prema Zajedničkim terminološkim kriterijima za štetne događaje (CTCAE), verzija 4.03. ^b Uvesti odgovarajuće antihiperglikemike kao što su metformin, inhibitori suprijenosnika natrija i glukoze 2 (SGLT2), senzibilizatori na inzulin (kao što su tiazolidindioni), inhibitori dipeptidil peptidaze 4 (DPP-4) ili inzulin te pregledati odgovarajuće informacije o lijeku za preporuke o doziranju i titraciji doze, uključujući lokalne smjernice za liječenje hiperglikemije. Metformin je bio preporučen u ispitivanju INAVO120 kao početni lijek izbora. Vidjeti dijelove 4.4 i 4.8. ^c Vidjeti dio 4.4 za čimbenike rizika za hiperglikemiju.	

Stomatitis

Tablica 3: Prilagodba doze i liječenje stomatitisa

Stupanj ^a	Preporuka
1. stupanj	- Nije potrebna prilagodba doze lijeka Itovebi. - Uvesti ili intenzivirati odgovarajuću medikamentoznu terapiju (npr. otopinu za ispiranje usta koja sadrži kortikosteroide) prema kliničkim indikacijama.
2. stupanj	- Odgoditi primjenu lijeka Itovebi dok se nuspojava ne ublaži do ≤ 1. stupnja. - Uvesti ili intenzivirati odgovarajuću medikamentoznu terapiju. Nastaviti liječenje lijekom Itovebi istom dozom. - U slučaju rekurentnog stomatitisa 2. stupnja, potrebno je odgoditi primjenu lijeka Itovebi dok se nuspojava ne ublaži do ≤ 1. stupnja, a zatim nastaviti liječenje lijekom Itovebi dozom nižom za jednu razinu (vidjeti tablicu 1).
3. stupanj	- Odgoditi primjenu lijeka Itovebi dok se nuspojava ne ublaži do ≤ 1. stupnja. - Uvesti ili intenzivirati odgovarajuću medikamentoznu terapiju. Nastaviti liječenje lijekom Itovebi dozom nižom za jednu razinu (vidjeti tablicu 1).
4. stupanj	Trajno prekinuti liječenje lijekom Itovebi.
^a Na temelju CTCAE verzije 5.0.	

Ostale nuspojave

Tablica 4: Prilagodba doze i liječenje drugih nuspojava

Stupanj ^a	Preporuka
Za sve stupnjeve: započeti potpurnu terapiju i pratiti prema kliničkoj indikaciji.	
1. stupanj	Nije potrebna prilagodba doze lijeka Itovebi.
2. stupanj	- Ako je klinički indicirano, razmotriti privremeni prekid liječenja lijekom Itovebi dok se nuspojava ne ublaži do ≤ 1. stupnja. - Nastaviti liječenje lijekom Itovebi istom dozom.
3. stupanj, prvi događaj	- Privremeno prekinuti liječenje lijekom Itovebi dok se nuspojava ne ublaži do ≤ 1. stupnja. - Nastaviti liječenje lijekom Itovebi u istoj dozi ili dozom nižom za jednu razinu na temelju kliničke procjene (vidjeti tablicu 1).
3. stupanj, rekurentno ILI	Privremeno prekinuti primjenu lijeka Itovebi dok se nuspojava ne ublaži do ≤ 1. stupnja.
4. stupanj, neopasno za život	Nastaviti liječenje lijekom Itovebi dozom nižom za jednu razinu (vidjeti tablicu 1).
4. stupanj, opasno za život	Trajno prekinuti liječenje lijekom Itovebi.
^a Na temelju CTCAE verzije 5.0.	

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Itovebi u djece i adolescenata u dobi od 0 do 17 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze lijeka Itovebi u bolesnika u dobi ≥ 65 godina na temelju populacijske farmakokinetičke analize. Postoje ograničeni podaci za bolesnike u dobi ≥ 65 godina (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje bubrežne funkcije

Preporučena početna doza lijeka Itovebi za bolesnike s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (procijenjena brzina glomerularne filtracije [engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR] od 30 do < 60 ml/min na temelju CKD-EPI-ja [engl. *Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration*]) iznosi 6 mg peroralno jedanput na dan, a za bolesnike s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (eGFR < 30 ml/min na temelju CKD-EPI-ja) iznosi 3 mg peroralno jedanput na dan. Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem bubrežne funkcije (eGFR od 60 do < 90 ml/min).

Oštećenje jetrene funkcije

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije (ukupni bilirubin > GGN do ≤ 1,5 × GGN ili AST > GGN i ukupni bilirubin ≤ GGN). Sigurnost i djelotvornost lijeka Itovebi nisu ustanovljene u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 5.2).

Način primjene

Itovebi se primjenjuje peroralno. Tablete se mogu uzimati s hranom ili bez nje. Tablete se moraju progutati cijele i ne smiju se žvakati, drobiti, otapati niti lomiti.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Hiperglikemija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Itovebi u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 ili šećernom bolešću tipa 2 kojima je potrebna antihiperglikemijska terapija nisu ispitane jer ti bolesnici nisu bili uključeni u ispitivanje INAVO120. Samo je 1 bolesnik s dijabetesom tipa 2 bio uključen u skupinu koja je primala Itovebi u ispitivanju INAVO120, što treba uzeti u obzir kad se Itovebi propisuje bolesnicima s dijabetesom melitusom. Tijekom liječenja lijekom Itovebi, bolesnicima sa šećernom bolešću u anamnezi može biti potrebna pojačano liječenje antihiperglikemicima i češće testiranje glukoze natašte. Liječenje lijekom Itovebi se ne smije uvesti sve dok se ne uspostave optimalne razine glukoze natašte. Prije početka liječenja lijekom Itovebi treba razmotriti savjetovanje sa zdravstvenim radnikom koji ima iskustva u liječenju hiperglikemije.

Hiperglikemija je često prijavljena u bolesnika liječenih lijekom Itovebi. Zabilježeni su teški slučajevi hiperglikemije, uključujući ketoacidozu sa smrtnim ishodom.

U ispitivanju INAVO120 hiperglikemija je korigirana antihiperglikemijskom terapijom i prilagodbom liječenja lijekom Itovebi kako je klinički indicirano (vidjeti dio 4.8). Kao dodatna terapija (engl. *rescue treatment*) za hiperglikemiju može se primijeniti kratkotrajno inzulin. Iskustvo u bolesnika koji primaju inzulin tijekom liječenja lijekom Itovebi je ograničeno. Kad se antihiperglikemijski lijekovi (npr. inzulin, sulfonilureje) primjenjuju za liječenje hiperglikemije prije privremenog prekida ili trajne obustave lijeka Itovebi, potrebno je uzeti u obzir moguću pojavu hipoglikemije

Prije početka liječenja lijekom Itovebi, bolesnike je potrebno upozoriti na znakove i simptome hiperglikemije (npr. pretjerana žeđ, učestalije mokrenje, zamagljen vid, mentalna smetenost, otežano disanje ili povećani apetit uz gubitak težine) te da se odmah obrate zdravstvenom radniku ako se pojave ti simptomi. Prije i tijekom liječenja potrebno je održavati optimalnu hidraciju.

Prije liječenja lijekom Itovebi i u redovitim intervalima tijekom liječenja, bolesnike treba testirati na razine glukoze natašte (FPG ili FBG) i HbA_{1c} (vidjeti tablicu 5). U bolesnika s čimbenicima rizika za hiperglikemiju ili u kojih se pojavi hiperglikemija, potrebno je razmotriti uvođenje kućnog praćenja glukoze natašte. Premedikacija metforminom može se razmotriti u bolesnika s čimbenicima rizika za hiperglikemiju. Sve bolesnike treba upoznati s potrebnim promjenama načina života (npr. promjene u prehrani, tjelesna aktivnost).

Tablica 5: Raspored praćenja glukoze natašte i HbA_{1C}

	Preporučeni raspored praćenja glukoze natašte i razina HbA_{1C} u svih bolesnika liječenih lijekom Itovebi
Na probiru, prije početka liječenja lijekom Itovebi	Odrediti razine glukoze natašte (FPG ili FBG) i HbA _{1C} i optimizirati razinu glukoze u krvi bolesnika (vidjeti tablicu 2).
Nakon početka liječenja lijekom Itovebi	Pratiti/samostalno pratiti glukozu natašte jednom svaka 3 dana tijekom prvog tjedna (od 1. do 7. dana), zatim jednom tjedno tijekom sljedeća 3 tjedna (od 8. do 28. dana), zatim jednom svaka 2 tjedna tijekom sljedećih 8 tjedana, a nakon toga jednom svaka 4 tjedna te prema kliničkoj indikaciji*. Potrebno je razmotriti češće praćenje/samopraćenje razina glukoze natašte kako je klinički indicirano* u bolesnika s čimbenicima rizika za hiperglikemiju, uključujući između ostalog (pred)dijabetes, HbA_{1C} $\geq 5,7\%$, ITM $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, dob ≥ 45 godina, gestacijski dijabetes u anamnezi i šećernu bolest u obiteljskoj anamnezi. Češće testiranje glukoze natašte potrebno je u bolesnika s istodobnom primjenom kortikosteroida, istodobnim infekcijama ili drugim stanjima koja mogu zahtijevati pojačano zbrinjavanje glikemije kako bi se spriječilo pogoršanje narušenog metabolizma glukoze i potencijalne komplikacije, uključujući dijabetičku ketoacidozu. U tih se bolesnika, uz glukozu natašte, preporučuje praćenje vrijednosti HbA_{1C} i ketona (po mogućnosti u krvi). Prema potrebi započeti ili prilagoditi antihiperglikemijsko liječenje (vidjeti dio 4.2). Svaka 3 mjeseca potrebno je pratiti HbA_{1C}.
Ako se nakon početka liječenja lijekom Itovebi razvije hiperglikemija	Pratiti glukozu natašte pažljivije, prema kliničkim indikacijama*. Ovisno o težini hiperglikemije, doziranje lijeka Itovebi može se privremeno prekinuti, smanjiti ili trajno prekinuti kako je opisano u tablici 2 (vidjeti dio 4.2). Tijekom antihiperglikemijskog liječenja potrebno je nastaviti pratiti razine glukoze natašte najmanje jedanput tjedno tijekom 8 tjedana, zatim jedanput svaka 2 tjedna te prema kliničkoj indikaciji*.
* Sva praćenja glukoze treba provoditi u skladu s preporukom liječnika, kako je klinički indicirano. ITM = indeks tjelesne mase	

Stomatitis

U bolesnika liječenih lijekom Itovebi prijavljen je stomatitis (vidjeti dio 4.8). Ovisno o težini stomatitisa, doziranje lijeka Itovebi može se privremeno prekinuti, smanjiti ili trajno prekinuti (vidjeti tablicu 3).

Za profilaksu stomatitisa u ispitivanju INAVO120 preporučena je primjena kortikosteroidne otopine za ispiranje usta. Među bolesnicima koji su primali Itovebi u kombinaciji s palbociklibom i fulvestrantom, profilaksa koja je sadržavala deksametazon ili triamcinolon primijenjena je u 19,1 % odnosno 1,2 % bolesnika.

Bolesnicima treba savjetovati da na prvi znak stomatitisa započnu ispiranje usta bezalkoholnim kortikosteroidima te da izbjegavaju tekućine za ispiranje usta koje sadrže alkohol ili peroksid jer one

mogu pogoršati stanje (vidjeti dio 4.8). Treba razmotriti i modifikacije prehrane (npr. izbjegavanje začinjene hrane).

Primjena u bolesnika prethodno liječenih CDK4/6 inhibitorom

Podaci o djelotvornosti kombinacije lijekova Itovebi, palbociklib i fulvestrant vrlo su ograničeni u bolesnika koji su prethodno primali CDK4/6 inhibitor u sklopu neoadjuvantnog ili adjuvantnog liječenja. Kod takvih bolesnika djelotvornost može biti smanjena.

Laktoza

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Inhibitori i induktori enzima CYP

Rezultati kliničkih ispitivanja ukazuju na to da predominantni metaboliti inavolisiba nisu posredovani CYP enzimima te da je hidroliza glavni metabolički put. To upućuje na malu vjerojatnost klinički značajnih interakcija inavolisiba i CYP inhibitora ili induktora.

Supstrati enzima CYP

Inavolisib inducira CYP3A te je *in vitro* inhibitor CYP3A ovisan o vremenu. Stoga inavolisib treba primjenjivati s oprezom u kombinaciji s osjetljivim supstratima CYP3A4 uskog terapijskog indeksa (npr. alfentanilom, astemizolom, cisapridom, ciklosporinom, kinidinom, sirolimusom, takrolimusom), jer inavolisib može povećati ili smanjiti sistemsku izloženost tim supstratima.

Osim toga, inavolisib inducira CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19 *in vitro*. Stoga inavolisib treba primjenjivati s oprezom u kombinaciji s osjetljivim supstratima tih enzima uskog terapijskog indeksa (npr. paklitakselom, varfarinom, fenitoinom, S-mefenitoinom), jer inavolisib može smanjiti sistemsku izloženost tim lijekovima i posljedično dovesti do smanjene djelotvornosti.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / Kontracepcija u muškaraca i žena

Žene

Bolesnicama treba savjetovati da koriste učinkovitu nehormonsku kontracepciju tijekom liječenja lijekom Itovebi i još 1 tjedan nakon zadnje doze lijeka Itovebi.

Muškarci

Nije poznato je li inavolisib prisutan u spermi. Da bi se izbjegla moguća izloženost ploda lijeku za vrijeme trudnoće, muški bolesnici čije su partnerice reproduktivne dobi ili trudne, moraju koristiti kondom tijekom liječenja lijekom Itovebi i još 1 tjedan nakon zadnje doze lijeka Itovebi.

Trudnoća

Prije početka terapije lijekom Itovebi mora se provjeriti status trudnoće u žena reproduktivne dobi. Trudnice treba jasno upozoriti na mogući rizik za plod.

Nema podataka ili su podaci o primjeni inavolisiba u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Itovebi se ne preporučuje za primjenu u trudnoći niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se inavolisib/metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja lijekom Itovebi i još 1 tjedan nakon zadnje doze lijeka Itovebi.

Plodnost

Nema podataka o učinku inavolisiba na plodnost u ljudi. Na temelju ispitivanja na životinjama, inavolisib može utjecati na plodnost u žena i muškaraca reproduktivne dobi (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Itovebi malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima jer je tijekom liječenja lijekom Itovebi zabilježen umor.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave u bolesnika koji su primali Itovebi bile su hiperglikemija (59,9 %), stomatitis (51,2 %), proljev (48,1 %), trombocitopenija (48,1 %), umor (37,7 %), anemija (37 %), mučnina (27,8 %), smanjen apetit (23,5 %), osip (22,8 %), glavobolja (21 %), smanjena tjelesna težina (17,3 %), povraćanje (14,8 %) i infekcija mokraćnog sustava (13 %).

Najčešće ozbiljne nuspojave prijavljene u bolesnika koji su primali Itovebi bile su anemija (1,9 %), proljev (1,2 %) i infekcija mokraćnog sustava (1,2 %).

Liječenje lijekom Itovebi trajno je prekinuto zbog nuspojave u 3,1 % bolesnika. Nuspojave koje su dovele do trajnog prekida liječenja lijekom Itovebi bile su hiperglikemija (1,2 %), stomatitis (0,6 %), povišena alanin transaminaza (ALT) (0,6 %) i smanjena tjelesna težina (0,6 %).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave na temelju podataka prikupljenih u 162 bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim rakom dojke koji su primali Itovebi u kombinaciji s palbociklibom i fulvestrantom u ispitivanju INAVO120, randomiziranom ispitivanju faze 3, te također iz praćenja nakon stavljanja lijeka u promet, navedene su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava u tablici 6. Medijan trajanja liječenja lijekom Itovebi u vrijeme analize iznosio je 9,2 mjeseca (raspon: od 0 do 38,8 mjeseci).

Unutar svakog organskog sustava nuspojave su poredane po učestalosti, počevši od najučestalijih. Pripadajuće kategorije učestalosti za svaku nuspojavu temelje se na sljedećim kategorijama: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake kategorije učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 6: Nuspojave zabilježene u bolesnika liječenih lijekom Itovebi

Klasifikacija organskih sustava Nuspojava	Itovebi + palbociklib + fulvestrant N = 162		
	Kategorija učestalosti (svi stupnjevi)	Svi stupnjevi (%)	3. – 4. stupanj (%)
Infekcije i infestacije			
infekcija mokraćnih putova	vrlo često	13	1,2*
Poremećaji krvi i limfnog sustava			
trombocitopenija	vrlo često	48,1	14,2
anemija	vrlo često	37	6,2*
Poremećaji metabolizma i prehrane			
hiperglikemija ^a	vrlo često	59,9	5,6*
smanjeni apetit	vrlo često	23,5	0
hipokalijemija	vrlo često	16	2,5
hipokalcijemija	često	8,6	1,2*
ketoacidoza	manje često ^b	–	–
Poremećaji živčanog sustava			
glavobolja	vrlo često	21	0
Poremećaji oka			
suhoća oka	često	8,6	0
Poremećaji probavnog sustava			
stomatitis ^c	vrlo često	51,2	5,6*
proljev	vrlo često	48,1	3,7*
mučnina	vrlo često	27,8	0,6*
bol u abdomenu	vrlo često	15,4	0,6*
povraćanje	vrlo često	14,8	0,6*
disgeuzija	često	8,6	0
dispepsija	često	8	0
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			
osip ^d	vrlo često	22,8	0
alopecija	vrlo često	18,5	0
suha koža ^e	vrlo često	13	0
dermatitis ^f	često	2,5	0
folikulitis	često	1,2	0
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			
umor	vrlo često	37,7	1,9*

Klasifikacija organskih sustava Nuspojava	Itovebi + palbociklib + fulvestrant N = 162		
	Kategorija učestalosti (svi stupnjevi)	Svi stupnjevi (%)	3. – 4. stupanj (%)
Pretrage			
povišene vrijednosti alanin aminotransferaze	vrlo često	17,3	3,7*
smanjenje tjelesne težine	vrlo često	17,3	3,7*
povišene vrijednosti inzulina u krvi	često	6,2	0
Stupnjevanje prema CTCAE verziji 5.0. * Nisu opaženi događaji 4. stupnja. ^a Uključuje hiperglikemiju, povišenu razinu glukoze u krvi, hiperglikemijsku krizu, povišenu razinu glikiranih proteina u serumu, poremećaj tolerancije glukoze, šećernu bolest, šećernu bolest tipa 2 i povišene razine glikiranog hemoglobina. ^b Nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet. Kategorija učestalosti procijenjena je kao gornja granica intervala pouzdanosti od 95 % izračunata na temelju ukupnog broja bolesnika izloženih lijeku Itovebi u kliničkim ispitivanjima. ^c Uključuje aftozni ulkus, glositis, glosodiniju, ulceracije usana, ulceracije u ustima, upalu sluznica i stomatitis. ^d Uključuje osip, eritemski osip, makulopapularni osip, papularni osip, pruritički osip i pustularni osip. ^e Uključuje suhu kožu, kožne fisure, kserozu i kserodermiju. ^f Uključuje dermatitis, akneiformni dermatitis i bulozni dermatitis.			

Opis odabranih nuspojava

Hiperglikemija

U ispitivanju INAVO120, hiperglikemija bilo kojeg stupnja prijavljena je u 59,9 % bolesnika liječenih lijekom Itovebi u kombinaciji s palbociklibom i fulvestrantom; događaji 2. i 3. stupnja prijavljeni su u 38,3 % odnosno 5,6 % bolesnika (na temelju CTCAE verzije 5.0). Među bolesnicima u kojih se pojavila hiperglikemija, stopa novonastale hiperglikemije bila je najveća tijekom prva dva mjeseca liječenja, uz medijan vremena do prve pojave od 7 dana (raspon: od 2 do 955 dana).

U 97 bolesnika koji su primali Itovebi u kombinaciji s palbociklibom i fulvestrantom i imali hiperglikemiju, 74,2 % (72/97) primalo je antihiperglikemijske lijekove, uključujući inhibitore SGLT2, tiazolidindione, i inhibitore DPP-4 za profilaksu ili liječenje hiperglikemije. Svi bolesnici koji su primali antihiperglikemijske lijekove 74,2 % (72/97) primali su metformin kao monoterapiju ili u kombinaciji s drugim antihiperglikemijskim lijekovima (poput inzulina, inhibitora DPP-4 i sulfonilureje), a 11,3 % (11/97) primalo je inzulin (vidjeti dio 4.4).

U bolesnika s razinama glukoze natašte > 160 mg/dl (> 8,9 mmol/l) i poboljšanjem razina glukoze u krvi natašte (n = 52) od najmanje jedne razine (vidjeti tablicu 2), medijan vremena do poboljšanja bio je 8 dana (raspon: od 2 do 43 dana).

Hiperglikemija je dovela do privremenog prekida liječenja lijekom Itovebi u 27,8 %, do smanjenja doze lijeka Itovebi u 2,5 %, a do trajnog prekida liječenja lijekom Itovebi u 1,2 % bolesnika.

Stomatitis

Stomatitis je prijavljen u 51,2 % bolesnika liječenih lijekom Itovebi u kombinaciji s palbociklibom i fulvestrantom; događaji 1. stupnja prijavljeni su u 32,1 % bolesnika, događaji 2. stupnja u 13,6 %

bolesnika te događaji 3. stupnja u 5,6 % bolesnika. Među bolesnicima u kojih se razvio stomatitis, medijan vremena do prvog nastupa iznosio je 13 dana (raspon: od 1 do 610 dana).

Stomatitis je doveo do privremenog prekida liječenja lijekom Itovebi u 9,9 % bolesnika, do smanjenja doze lijeka Itovebi u 3,7 %, a do trajnog prekida liječenja lijekom Itovebi u 0,6 % bolesnika.

U bolesnika koji su primali Itovebi u kombinaciji s palbociklibom i fulvestrantom, 24,1 % primjenjivalo je za liječenje stomatitisa otopinu za usta koja sadrži deksametazon (vidjeti dio 4.4).

Proljev

Proljev je prijavljen u 48,1 % bolesnika liječenih lijekom Itovebi u kombinaciji s palbociklibom i fulvestrantom; događaji 1. stupnja prijavljeni su u 27,8 % bolesnika, događaji 2. stupnja u 16,7 % bolesnika te događaji 3. stupnja u 3,7 % bolesnika. Među bolesnicima koji su imali proljev medijan vremena do prvog nastupa iznosio je 15 dana (raspon: od 2 do 602 dana).

Proljev je doveo do privremenog prekida liječenja lijekom Itovebi u 6,8 % bolesnika, do smanjenja doze lijeka Itovebi u 1,2 %, a nije doveo do trajnog prekida liječenja lijekom Itovebi ni u jednog bolesnika.

Lijekovi protiv proljeva (npr. loperamid) primjenjivani su u 28,4 % bolesnika koji su primali Itovebi u kombinaciji s palbociklibom i fulvestrantom za liječenje simptoma.

Starije osobe

Analiza sigurnosti primjene lijeka Itovebi usporedbom bolesnika u dobi od ≥ 65 godina (14,8 %) i mlađih bolesnika (85,2 %) upućuje na veću incidenciju prilagodbe doze / prekida primjene lijeka Itovebi u starijih bolesnika (79,2 % naspram 68,1 %).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Najviša doza lijeka Itovebi primijenjena u ispitivanju INAVO120 bila je 18 mg u jednog bolesnika. Taj događaj slučajnog predoziranja riješen je u jednom danu i nije zahtijevao liječenje niti je doveo do prilagodbe doze bilo kojeg ispitivanog lijeka.

U slučaju predoziranja bolesnike treba pažljivo nadzirati i uvesti potpuno liječenje. Nema poznatog antidota za Itovebi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, inhibitori PI3K, ATK oznaka: L01EM06

Mehanizam djelovanja

Inavolisib je inhibitor katalitičke podjedinice alfa izoforme proteina fosfatidilinozitol-4,5-bisfosfat 3-kinaze (PI3K) (p110 α ; kojega kodira gen *PIK3CA*). Osim toga, inavolisib pospješuje razgradnju mutiranog p110 α (razgradni agens za mutirani oblik). Signalni put PI3K obično je disreguliran u HR-

pozitivnom raku dojke, često zbog aktivirajućih mutacija u genu *PIK3CA*. Svojim dvostrukim mehanizmom djelovanja, inavolisib inhibira aktivnost nizvodnih ciljnih mjesta PI3K puta, uključujući AKT, što rezultira smanjenom staničnom proliferacijom i indukcijom apoptoze u staničnim linijama raka dojke s mutacijom *PIK3CA*.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Lokalno uznapredovali ili metastatski rak dojke

Na temelju podataka iz ispitivanja INAVO120, bolesnici u ovom ispitivanju definirani su kao bolesnici rezistentni na endokrinu terapiju (recidiv bolesti tijekom adjuvantnog endokrinog liječenja ili unutar 12 mjeseci od završetka liječenja), koji prethodno nisu primali terapiju za svoju lokalno uznapredovalu ili metastatsku bolest.

INAVO120

Djelotvornost lijeka Itovebi u kombinaciji s palbociklibom i fulvestrantom procijenjena je u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju faze 3 u odraslih bolesnika s *PIK3CA*-mutiranim, HR-pozitivnim, HER2-negativnim, lokalno uznapredovalim ili metastatskim rakom dojke čija je bolest progredirala tijekom ili unutar 12 mjeseci od završetka adjuvantne endokrine terapije (rezistentna na endokrinu terapiju), a koji prethodno nisu primali sistemsku terapiju za lokalno uznapredovalu ili metastatsku bolest. Ispitivanje je uključivalo bolesnike koji su prethodno primali (neo)adjuvantnu endokrinu terapiju, uključujući inhibitor CDK4/6 ako je događaj progresije bio > 12 mjeseci od završetka dijela (neo)adjuvantne terapije koji uključuje inhibitor CDK4/6 i u kojih je vrijednost HbA_{1C} iznosila < 6 %, a glukoza u krvi natašte < 126 mg/dl. Iz ispitivanja su bili isključeni bolesnici sa šećernom bolešću tipa 1 ili šećernom bolešću tipa 2 kojima je na početku ispitivanja bila potrebna antihiperglikemijska terapija, bolesnici koji su prethodno liječeni fulvestrantom (osim u sklopu neoadjuvantne terapije tijekom ≤ 6 mjeseci) i bolesnici s poznatim i neliječenim ili aktivnim metastazama u središnjem živčanom sustavu (kojima je bolest progredirala ili su bili potrebni antikonvulzivi ili kortikosteroidi za kontrolu simptoma).

Status mutacije PIK3CA prospektivno se određivao testiranjem cirkulirajuće tumorske DNA (ctDNA) dobivene iz plazme primjenom sekvenciranja nove generacije (NGS) (test FoundationOne® Liquid CDx ili PredicineCARE™) provedenom u središnjem laboratoriju (87,4 %) ili u lokalnim laboratorijima (12,6 %) primjenom različitih validiranih testova lančane reakcije polimerazom (engl. *polymerase chain reaction*, PCR) ili NGS na tumorskom tkivu ili plazmi. Za uključivanje su bile prihvatljive sljedeće *PIK3CA* mutacije na navedenim položajima aminokiselina: 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 i M1043I/T/V. U svim uzorcima uključenih bolesnika utvrđena je najmanje jedna prikladna mutacija *PIK3CA* na najmanje jednom od ovih položaja aminokiselina. Prema rezultatima centralnog testa FoundationOne® Liquid CDx, najčešće *PIK3CA* promjene bile su kratke varijante na aminokiselinama H1047 (n = 115; 42,6%), E545 (n = 58; 21,5%) i E542 (n = 39; 14,4%). U 25 bolesnika uzorci su imali više od jedne *PIK3CA* promjene (tj. više mutacija *PIK3CA*), a u 33 bolesnika manje česte promjene *PIK3CA*.

Ukupno je 325 bolesnica bilo randomizirano u omjeru 1:1 kako bi primale Itovebi 9 mg (n = 161) ili placebo (n = 164) peroralno jedanput na dan, u kombinaciji s palbociklibom i fulvestrantom, do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti. Osim toga, žene u predmenopauzi/perimenopauzi i muškarci primali su agonist LHRH-a tijekom cijelog trajanja terapije. Randomizacija je bila stratificirana prema prisutnosti visceralne bolesti (da ili ne), rezistenciji na endokrinu terapiju (primarna ili sekundarna) i geografskoj regiji (Sjeverna Amerika/zapadna Europa, Azija, drugo).

Početne demografske značajke i značajke bolesti bile su sljedeće: medijan dobi 54 godine (raspon: od 27 do 79 godina, 18,2 % bilo je u dobi ≥ 65 godina); 98,2 % bile su žene; 38,2 % pre/perimenopauzalne; 58,8 % bijelci, 38,2 % Azijati, 2,5 % nepoznato, 0,6 % crnci ili Afroamerikanci; 6,2 % Hispanoamerikanci ili Latinoamerikanci; te funkcionalni status prema Istočnoj

kooperativnoj onkološkoj skupini (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) 0 (63,4 %) ili 1 (36,3 %). Najčešće adjuvantne endokrine terapije bile su tamoksifen (56,9 %) i inhibitori aromataze (50,2 %). Tri (0,9 %) bolesnika prethodno su primala terapiju inhibitorom CDK4/6. Demografske i početne karakteristike bolesti bile su uravnotežene i usporedive između ispitivanih skupina.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bilo je preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) prema ocjeni ispitivača na temelju Kriterija za ocjenu odgovora kod solidnih tumora (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST), verzija 1.1. Sekundarne mjere ishoda za djelotvornost uključivale su ukupno preživljenje, stopu objektivnog odgovora, najbolji ukupni odgovor, stopu kliničke koristi, trajanje odgovora i vrijeme do potvrđenog pogoršanja boli, fizičke funkcije, društvene funkcije i općeg zdravstvenog statusa/kvalitete života vezane uz zdravlje.

Rezultati za djelotvornost sažeto su prikazani u tablici 7, na slici 1 i slici 2. Rezultati za PFS prema ocjeni ispitivača poduprti su dosljednim rezultatima prema ocjeni zaslijepljenog neovisnog središnjeg povjerenstva (engl. *blinded independent central review*, BICR).

Tablica 7: Rezultati za djelotvornost u bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim rakom dojke u ispitivanju INAVO120

Mjera ishoda za djelotvornost	Itovebi + palbociklib + fulvestrant N = 161	Placebo + palbociklib + fulvestrant N = 164
Preživljenje bez progresije bolesti prema ocjeni ispitivača ^a		
Bolesnici s događajem, n (%)	82 (50,9)	113 (68,9)
Medijan, mjeseci (95 % CI)	15 (11,3; 20,5)	7,3 (5,6; 9,3)
Omjer hazarda (95 % CI)	0,43 (0,32; 0,59)	
p-vrijednost	< 0,0001	
Ukupno preživljenje ^{b,c}		
Bolesnici s događajem, n (%)	72 (44,7)	82 (50)
Medijan, mjeseci (95 % CI)	34 (28,4; 44,8)	27 (22,8; 38,7)
Omjer hazarda (95 % CI)	0,67 (0,48; 0,94)	
p-vrijednost	0,0190	
Stopa objektivnog odgovora ^{b,d}		
Bolesnici s potpunim ili djelomičnim odgovorom, n (%)	101 (62,7)	46 (28)
95 % CI	(54,8; 70,2)	(21,3; 35,6)
p-vrijednost	< 0,0001	
Trajanje odgovora ^b		
Medijan DoR-a, u mjesecima (95 % CI)	19,2 (14,7; 28,3)	11,1 (8,5; 20,2)

CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti;

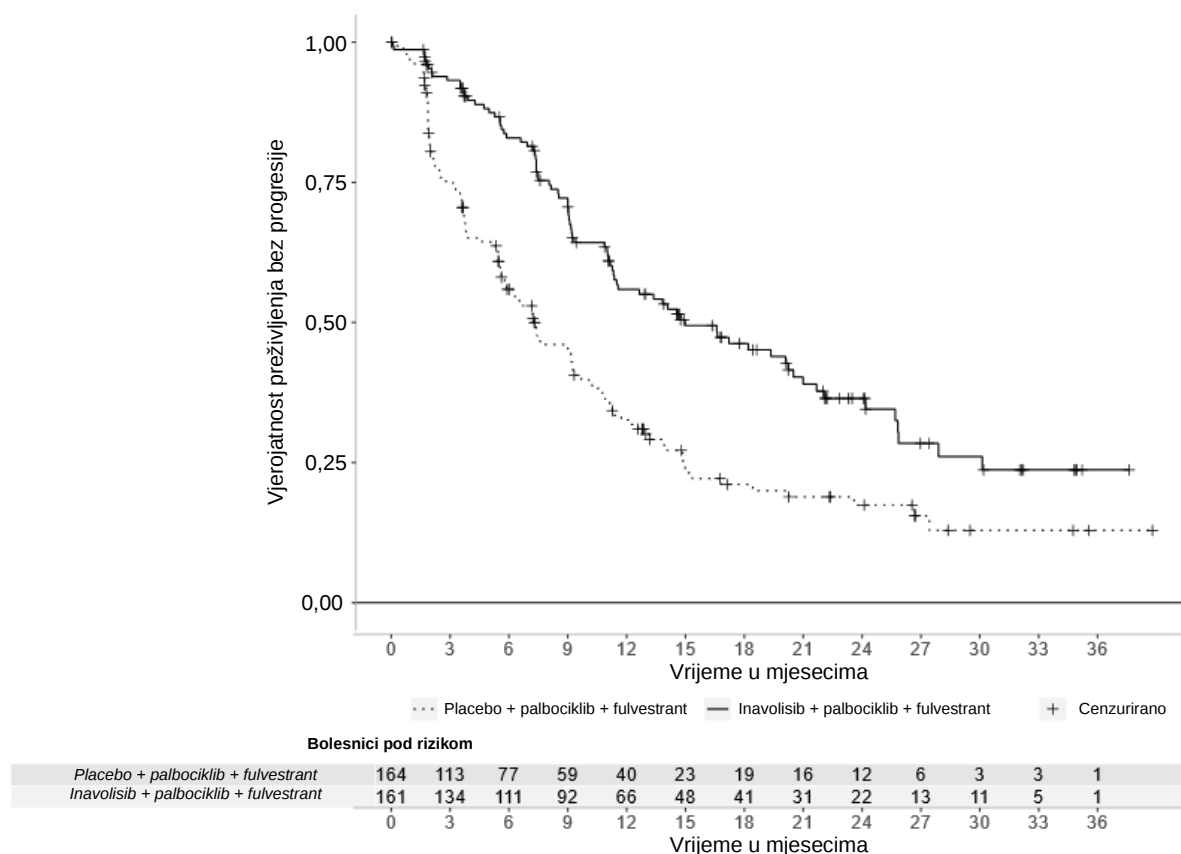
^a Prema RECIST kriterijima, verzija 1.1. Na temelju primarne analize (datum prestanka prikupljanja kliničkih podataka: 29. rujna 2023.

^b Na temelju završne analize ukupnog preživljenja (datum prestanka prikupljanja kliničkih podataka: 15. studenog 2024).

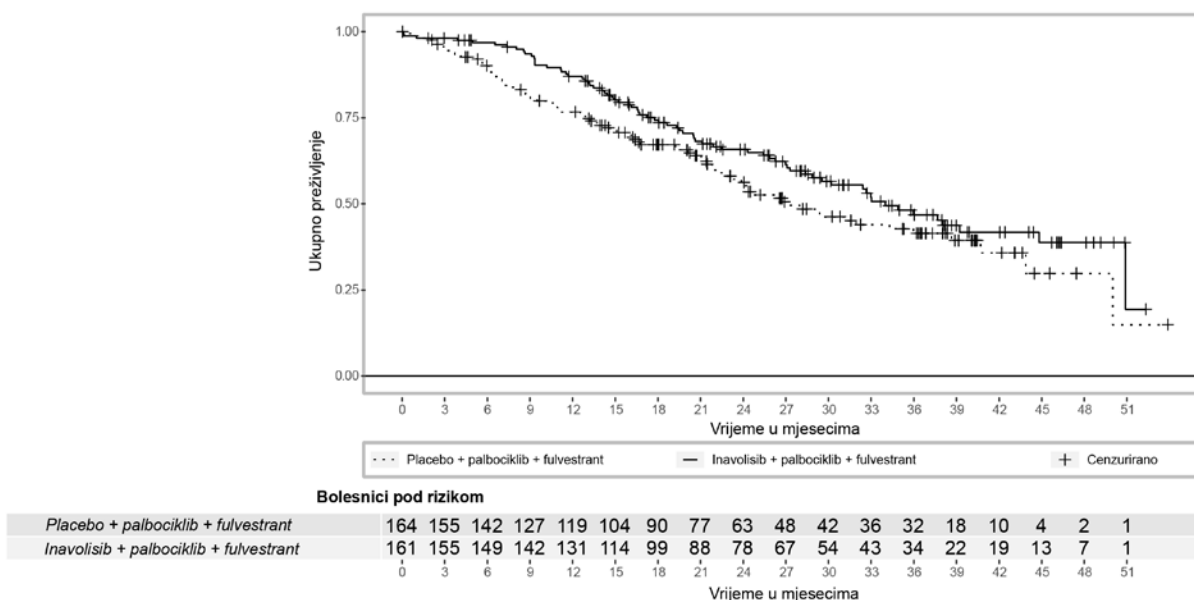
^c Unaprijed definirana granica statističke značajnosti bila je $p < 0,0469$.

^d Prema RECIST kriterijima, verzija 1.1. Objektivna stopa odgovora definirana je kao udio bolesnika s potpunim ili djelomičnim odgovorom u dva uzastopna navrata u razmaku od ≥ 4 tjedna, prema ocjeni ispitivača.

Slika 1: Preživljenje bez progresije bolesti prema ocjeni ispitivača u bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim rakom dojke u ispitivanju INAVO120



Slika 1: Ukupno preživljenje u bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim rakom dojke u ispitivanju INAVO120



Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Itovebi u svim podskupinama pedijatrijske populacije za rak dojke (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika inavolisiba okarakterizirana je u zdravih ispitanika i bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim solidnim tumorima s mutacijom *PIK3CA*, uključujući rak dojke, uz peroralni režim doziranja u rasponu od 6 mg do 12 mg dnevno te u zdravih ispitanika pri jednokratnoj dozi od 9 mg.

Farmakokinetika inavolisiba prikazana je kao geometrijska srednja vrijednost (geometrijski koeficijent varijacije [engl. *geometric coefficient of variation*, geo CV] %) nakon primjene odobrene preporučene doze, osim ako nije drugačije navedeno. Na temelju analize populacijske farmakokinetike, AUC inavolisiba u stanju dinamičke ravnoteže bio je 1019 h*ng/ml (29 %), a C_{max} je bio 67 ng/ml (28 %). Bilo je predviđeno da će se koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže postići do 5. dana.

Kod primjene doze od 9 mg jedanput na dan, geometrijska srednja vrijednost omjera akumulacije bila je veća oko 2 puta.

Apsorpcija

Vrijeme do maksimalne koncentracije u plazmi (T_{max}) dosegnuto je nakon medijana od 3 sata (raspon: od 0,5 do 4 sata) u stanju dinamičke ravnoteže, nakon doziranja inavolisiba od 9 mg dnevno natašte.

Apsolutna oralna bioraspoloživost inavolisiba bila je 76 %.

Učinak hrane

Nije opažen klinički značajan učinak hrane na izloženost inavolisibu. Omjer geometrijskih srednjih vrijednosti (90 % CI) za AUC_{0-24} kojim se uspoređuje stanje sitosti sa stanjem natašte iznosio je 0,895 (0,737 – 1,09) nakon jednokratne doze i 0,876 (0,701 – 1,09) u stanju dinamičke ravnoteže. Omjer geometrijskih sredina (90 % CI) za C_{max} kojim se uspoređuje stanje sitosti sa stanjem natašte, iznosio je 0,925 (0,748 – 1,14) nakon jednokratne doze i 0,910 (0,712 – 1,16) u stanju dinamičke ravnoteže.

Distribucija

Vezanje inavolisiba za proteine plazme u ljudi iznosi 37 % i čini se da nije ovisno o koncentraciji u ispitivanom rasponu koncentracija (0,1 – 10 μ M). Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, procijenjeni peroralni volumen distribucije u ljudi, u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 155 l (26 %).

Biotransformacija

Nakon peroralne primjene jedne radioaktivno označene doze inavolisiba od 9 mg u zdravih ispitanika ishodišni spoj bio je najzastupljeniji spoj povezan s lijekom prisutan u plazmi i urinu. Glavni metabolički put bila je hidroliza. Nisu utvrđeni specifični enzimi hidrolize uključeni u metabolizam inavolisiba.

Eliminacija

Nakon peroralne primjene jednokratne radioaktivno označene doze inavolisiba od 9 mg u zdravih ispitanika, 48,5 % primijenjene doze pronađeno je u urinu (40,4 % u neizmijenjenom obliku), a 48 % u fecesu (10,8 % u neizmijenjenom obliku).

U kliničkim ispitivanjima, na temelju populacijske farmakokinetičke analize, nakon jednokratne doze od 9 mg geometrijska sredina individualnih procijenjenih vrijednosti poluvijeka eliminacije inavolisiba iznosila je 15 sati (24 %). Procijenjeni ukupni klirens inavolisiba iznosi 8,8 l/h (29 %).

Linearnost/nelinearnost

Ograničeni podaci o primjeni ukazuju na proporcionalnost dozi unutar ispitivanog raspona doza (od 6 do 12 mg) za $C_{\max}$ i AUC_{0-24} nakon primjene jednokratne doze te AUC_{0-24} u stanju dinamičke ravnoteže; međutim, podaci ukazuju na neproporcionalnost za $C_{\max}$ u stanju dinamičke ravnoteže.

Interakcije između lijekova

Rezultati kliničkih ispitivanja ukazuju na to da predominantni metaboliti inavolisiba nisu posredovani CYP enzimima, što upućuje na malu vjerojatnost klinički značajnih interakcija inavolisiba i CYP inhibitora ili induktora. Štoviše, rezultati dobiveni *in vitro* pokazali su da inavolisib ne inhibira enzime CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ili CYP2D6.

In vitro ispitivanja pokazala su da izgleda da inavolisib nema potencijal za inhibiciju ikojeg testiranog relevantnog prijenosnika lijeka. Nadalje, inavolisib je *in vitro* supstrat P-glikoproteina (P-gp) i proteina rezistencije raka dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP). Međutim, na temelju farmakokinetičkog profila inavolisiba, ne očekuje se da će inhibitori ili induktori P-gp-a i/ili BCRP-a uzrokovati klinički značajnu interakciju s inavolisibom.

Posebne populacije

Starije osobe

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, nisu primijećene klinički značajne razlike u farmakokinetici inavolisiba između bolesnika u dobi od 65 i više godina te onih mlađih od 65 godina. Od 162 bolesnika koja su primala Itovebi u ispitivanju INAVO120, njih 24 je bilo u dobi od ≥ 65 godina.

Oštećenje bubrežne funkcije

Analize populacijske farmakokinetike pokazale su da blago oštećenje bubrežne funkcije nije klinički značajna kovarijata za izloženost inavolisibu. Farmakokinetika inavolisiba u bolesnika s blagim oštećenjem bubrežne funkcije (eGFR od 60 do < 90 ml/min) bila je slična onoj u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom. AUC i $C_{\max}$ inavolisiba bili su 73 % odnosno 11 % viši u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (eGFR od 30 do < 60 ml/min) te 123 % odnosno 33 % viši u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (eGFR < 30 ml/min) u usporedbi s bolesnicima s normalnom bubrežnom funkcijom (eGFR ≥ 90 ml/min).

Oštećenje jetrene funkcije

Analize populacijske farmakokinetike pokazale su da blago oštećenje jetrene funkcije nije klinički značajna kovarijata za izloženost inavolisibu. Farmakokinetika inavolisiba u bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije (ukupni bilirubin $> GGN$ do $\leq 1,5 \times GGN$ ili AST $> GGN$ i ukupni bilirubin $\leq GGN$) bila je slična onoj u bolesnika s normalnom jetrenom funkcijom. Učinak umjerenog do teškog oštećenja jetrene funkcije na farmakokinetiku inavolisiba nije ispitan.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Genotoksičnost

Inavolisib nije bio mutagen u testu mutagenosti na bakterijama.

Inavolisib je pokazao klastogenost *in vitro*, međutim, nije bilo dokaza genotoksičnosti uzrokovane inavolisibom *in vivo* (klastogenost, aneugenost ili oštećenje DNA) u mikronukleusnom i kometnom ispitivanju na štakorima pri dozama do maksimalne podnošljive doze (engl. *maximum tolerated dose*, MTD) s izloženošću 16 puta većom od one pri kliničkoj dozi od 9 mg.

Kancerogenost

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti s inavolisibom.

Razvojna toksičnost

Ispitivanje embriofetalnog razvoja u Sprague-Dawley štakora pokazalo je da su učinci na embriofetalni razvoj povezani s inavolisibom ovisni o dozi, a uključivali su smanjenja fetalne tjelesne težine i težine posteljice, postimplantacijske gubitke, nižu vijabilnost fetusa i teratogenost (vanjske, visceralne i skeletne malformacije fetusa), s izloženosti majke pri NOAEL-u (engl. *no observed adverse effect level*) koja iznosi 0,2 puta izloženosti pri kliničkoj dozi od 9 mg.

Plodnost

Nisu provedena ciljana ispitivanja utjecaja inavolisiba na plodnost.

U mužjaka štakora bila je opažena o dozi ovisna atrofija prostate i sjemenih mjehurića te smanjena težina organa bez mikroskopskog korelata u epididimisu i testisu (pri vrijednosti $\geq$ NOAEL-u koji iznosi 0,4 puta izloženosti pri kliničkoj dozi od 9 mg). Ti su nalazi bili reverzibilni. U mužjaka pasa nakon 4 tjedna doziranja opažena su žarišna zgušnjavanja sadržaja sjemenih kanalića i multinuklearne spermatide u testisima te epitelna degeneracija/nekroza u epididimisu (pri izloženosti $\geq$ 2 puta većoj od one pri kliničkoj dozi od 9 mg). Nakon 3 mjeseca primjene uz izloženost do 1,2 puta veću od izloženosti pri kliničkoj dozi od 9 mg, zabilježeno je reverzibilno smanjenje ukupnog broja spermija, uz NOAEL koji iznosi 0,4 puta izloženosti pri kliničkoj dozi od 9 mg, ali nije bilo mikroskopskih nalaza povezanih s inavolisibom u testisima ili epididimisima ili učinaka na koncentraciju, motilitet ili morfologiju spermija.

U ženki štakora primijećena je minimalna do blaga atrofija maternice i rodnice, smanjen broj folikula u jajnicima i nalazi koji upućuju na prekid/promjenu estrusnog ciklusa (pri izloženosti $\geq$ 1,2 puta većoj od one pri kliničkoj dozi od 9 mg), uz NOAEL od 0,5 puta vrijednosti izloženosti pri kliničkoj dozi od 9 mg. Ti nalazi nisu opaženi nakon razdoblja oporavka u 4-tjednom ispitivanju toksičnosti. Oporavak nije procijenjen u 3-mjesečnom ispitivanju na štakorima.

Ostalo

Nuspojave koje nisu zabilježene u kliničkim ispitivanjima, ali su zapažene u životinja pri razinama izloženosti sličnima razinama izloženosti u ljudi i s mogućom važnošću za kliničku primjenu, bile su sljedeće: upala u pasa i degeneracija očne leće u štakora. Upala je u skladu s očekivanim farmakološkim učincima inhibicije PI3K, a obično je bila ovisna o dozi i reverzibilna. Minimalna degeneracija vlakana leće opažena u nekih štakora (pri izloženosti $\geq$ 3,6 puta većoj od izloženosti pri kliničkoj dozi od 9 mg) smatrala se ireverzibilnom.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Itovebi 3 mg i 9 mg jezgra tablete

laktoza hidrat
magnezijev stearat (E 470b)
celuloza, mikrokristalična (E 460)
natrijev škroboglikolat

Itovebi 3 mg film-ovojnica tablete

poli(vinilni alkohol), djelomično hidroliziran
titanijev dioksid (E 171)
makrogol
talk (E 553b)
željezov oksid, crveni (E 172)

Itovebi 9 mg film-ovojnica tablete

poli(vinilni alkohol), djelomično hidroliziran
titanijev dioksid (E 171)
makrogol
talk (E 553b)
željezov oksid, crveni (E 172)
željezov oksid, žuti (E 172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Al/Al (aluminij/aluminij) perforirani blisteri s jediničnim dozama u kutijama od 28 x 1 filmom obloženom tabletom.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 18. srpnja 2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Itovebi 3 mg filmom obložene tablete
inavolisib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 3 mg inavolisiba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži također laktozu. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

28 x 1 filmom obložena tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1942/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

itovebi 3 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Itovebi 3 mg tablete
inavolisib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Roche Registration GmbH

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Pon. Uto. Sri. Čet. Pet. Sub. Ned.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Itovebi 9 mg filmom obložene tablete
inavolisib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 9 mg inavolisiba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži također laktozu. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

28 x 1 filmom obložena tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1942/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

itovebi 9 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Itovebi 9 mg tablete
inavolisib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Roche Registration GmbH

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Pon. Uto. Sri. Čet. Pet. Sub. Ned.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Itovebi 3 mg filmom obložene tablete

Itovebi 9 mg filmom obložene tablete
inavolisib

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Itovebi i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Itovebi
3. Kako uzimati Itovebi
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Itovebi
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Itovebi i za što se koristi

Što je Itovebi

Itovebi sadrži djelatnu tvar inavolisib koji pripada skupini lijekova pod nazivom PI3K inhibitori.

Za što se Itovebi koristi

Itovebi se koristi za liječenje odraslih osoba s vrstom raka dojke koji se naziva:

- ER-pozitivan (pozitivan na estrogenske receptore)
- HER2-negativan (negativan na receptor humanog epidermalnog faktora rasta 2).

Koristi se u bolesnika u kojih se rak vratio tijekom primjene hormonske terapije za liječenje raka ili unutar 12 mjeseci nakon završetka hormonske terapije za liječenje raka. Itovebi se koristi kada rak u bolesnika:

- ima promjenu (mutaciju) u genu koji se zove „*PIK3CA*” te
- se proširio na okolno tkivo ili limfne čvorove ili na druge dijelove tijela („metastatski”).

U bolesnika koji su se prethodno liječili „CDK 4/6 inhibitorom” treba proći najmanje 12 mjeseci između prekida liječenja „CDK 4/6 inhibitorom” i ponovne pojave raka dojke.

Prije početka liječenja lijekom Itovebi liječnik će napraviti pretrage kako bi utvrdio ima li rak *PIK3CA* mutaciju.

Kako Itovebi djeluje

Itovebi djeluje tako da blokira učinke proteina koji se naziva „p110 alfa”. Za proizvodnju tog proteina odgovoran je gen *PIK3CA*. Mutacija ovoga gena može uzrokovati brži rast i umnožavanje stanica raka. Blokiranjem proteina Itovebi može usporiti rast i širenje raka te pomoći uništiti stanice raka.

S kojim se drugim lijekovima Itovebi daje

Itovebi se primjenjuje u kombinaciji s „palbociklibom” i „fulvestrantom”, lijekovima koji se koriste za liječenje raka dojke.

U žena koje još nisu ušle u menopauzu te muškaraca liječenje lijekom Itovebi kombinirat će se i s lijekom koji se naziva agonist hormona otpuštanja luteinizirajućeg hormona (LHRH).

Za više informacija pročitajte uputu o lijeku za te lijekove.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Itovebi

Nemojte uzimati Itovebi

- ako ste alergični na inavolisib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Itovebi ako ste ikada imali:

- visoke razine šećera u krvi, šećernu bolest ili znakove visokih razina šećera u krvi (hiperglikemija), kao što su osjećaj jake žeđi i suhoće usta, potrebu za učestalijim mokrenjem u odnosu na inače, stvaranje većih količina mokraće nego inače, osjećaj umora, mučninu, pojačani apetit uz gubitak težine, zamagljen vid i/ili ošamućenost
- tegobe s bubrezima

Odmah obavijestite svog liječnika ako razvijete simptome bilo koje od sljedećih nuspojava dok uzimate Itovebi (za više informacija pogledajte dio 4. „Ozbiljne nuspojave”):

- visoku razinu šećera u krvi (hiperglikemija) – liječnik će Vam možda reći da pijete više vode tijekom liječenja lijekom Itovebi
- upalu sluznice usne šupljine (stomatitis)

Liječnik će možda morati liječiti te simptome, privremeno prekinuti liječenje, smanjiti dozu ili trajno prekinuti liječenje lijekom Itovebi.

Praćenje tijekom liječenja lijekom Itovebi

Liječnik će Vam provoditi krvne pretrage prije i redovito tijekom liječenja lijekom Itovebi. Tako će pratiti razine šećera u Vašoj krvi.

Također, liječnik može zatražiti da pratite razinu šećera u krvi kod kuće tijekom liječenja lijekom Itovebi.

- Liječnik će Vam točno reći kada trebate napraviti pretrage šećera u krvi.
- To će biti potrebno češće u prva 4 tjedna liječenja. Ako niste sigurni kako provjeriti razinu šećera u krvi, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Na temelju nalaza, liječnik će poduzeti sve potrebne mjere – poput propisivanja lijeka za snižavanje razina šećera u krvi. Ako bude potrebno, liječnik može odlučiti privremeno prekinuti liječenje lijekom Itovebi ili smanjiti dozu lijeka Itovebi kako bi se snizila razina šećera u krvi. Također, liječnik može odlučiti trajno prekinuti liječenje lijekom Itovebi.

Djeca i adolescenti

Ovaj se lijek ne smije davati djeci ni adolescentima mlađima od 18 godina. Naime, Itovebi nije ispitivan u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Itovebi

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To je zato što Itovebi može povećati ili smanjiti učinkovitost nekih lijekova. To uključuje lijekove koje ste nabavili bez recepta i biljne lijekove.

Osobito je važno da obavijestite liječnika ili ljekarnika ako uzimate:

- alfentanil (lijek za liječenje boli i za anesteziju)
- astemizol (lijek za liječenje alergija)
- cisaprid (lijek za liječenje žgaravice i vraćanja kiselog sadržaja iz želuca)
- paklitaksel (lijek za liječenje različitih vrsta raka)
- kinidin (lijek za liječenje određenih vrsta nepravilnih otkucaja srca)
- varfarin (lijek za liječenje ili sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka)
- lijekove za sprječavanje napadaja (kao što su fenitoin i S-mefenitoin)
- lijekove koji utječu na imunosni sustav (ciklosporin, sirolimus i takrolimus)

Ovdje navedeni lijekovi možda nisu jedini koji mogu uzajamno djelovati s lijekom Itovebi. Ako niste sigurni je li Vaš lijek jedan od gore navedenih lijekova, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Trudnoća

- Ne smijete uzimati Itovebi ako ste trudni. To je zato što postoji mogućnost da Itovebi naštetiti Vašem nerođenom djetetu.
- Ako možete zatrudnjeti, liječnik će provjeriti jeste li već trudni prije nego što započnete liječenje lijekom Itovebi. To može uključivati obavljanje testa na trudnoću.
- Ako zatrudnite dok uzimate ovaj lijek, odmah se obratite svom liječniku.
- Ako Vi ili Vaš partner planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Kontracepcija za muškarce i žene

- Ako ste žena koja može zatrudnjeti, morate primjenjivati nehormonsku metodu kontrole začeća tijekom liječenja i još 1 tjedan nakon prestanka uzimanja lijeka Itovebi. Upitajte svog liječnika ili ljekarnika koje su prikladne metode.
- Ako ste muškarac i imate partnericu koja je trudna ili može zatrudnjeti, morate koristiti kondom tijekom liječenja i još 1 tjedan nakon prestanka uzimanja lijeka Itovebi.

Dojenje

- Ne smijete dojiti za vrijeme uzimanja lijeka Itovebi i još 1 tjedan nakon prestanka uzimanja lijeka Itovebi. To je zato što nije poznato može li ovaj lijek prijeći u majčino mlijeko i naškoditi Vašem djetetu.

Upravljanje vozilima i strojevima

Itovebi može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja strojevima. Ako osjećate umor dok uzimate lijek Itovebi, budite posebno oprezni kada upravljate vozilom ili rukujete alatima ili strojevima. Ne smijete voziti ili upravljati strojevima dok niste sigurni da Vaša sposobnost za takve aktivnosti nije narušena.

Itovebi sadrži laktozu i natrij

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovoga lijeka.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po filmom obloženoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Itovebi

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko lijeka Itovebi uzeti

Uobičajena početna doza lijeka Itovebi iznosi 9 mg jedanput na dan.

Liječnik će odrediti koja je doza odgovarajuća za Vas. Međutim, može Vam se propisati:

- 6 mg jedanput na dan, ili
- 3 mg jedanput na dan.

Ovisno o tome kako reagirate na liječenje lijekom Itovebi, liječnik Vam može prilagoditi dozu lijeka Itovebi. Ako imate određene nuspojave, liječnik Vam može reći da uzimate nižu dozu, da pauzirate liječenje na neko vrijeme ili da prekinete liječenje.

Kako uzimati Itovebi

Uzimajte Itovebi jedanput na dan s hranom ili bez nje. Uzimanje lijeka Itovebi u isto vrijeme svakoga dana pomoći će Vam da zapamtite kada morate uzeti lijek.

Itovebi tablete treba progutati cijele; ne smije ih se žvakati, drobiti ili lomiti prije gutanja. Tablete koje su razlomljene, napuknute ili na neki drugi način oštećene ne smiju se uzimati jer tada možda nećete uzeti cijelu dozu.

Koliko dugo uzimati Itovebi

Itovebi nastavite uzimati svaki dan onoliko dugo koliko Vam je rekao liječnik.

Ovo je dugotrajno liječenje koje bi moglo trajati mjesecima ili godinama. Liječnik će redovito pratiti Vaše stanje da bi provjerio ima li liječenje željeni učinak.

Ako imate pitanja o tome koliko dugo uzimati Itovebi, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Ako uzmete više lijeka Itovebi nego što ste trebali

Ako uzmete više lijeka Itovebi nego što ste trebali, odmah se obratite svom liječniku ili odite u bolnicu. Ponesite sa sobom pakiranje lijeka i uputu o lijeku.

Ako ste zaboravili uzeti Itovebi

Ako propustite dozu lijeka Itovebi, svejedno je možete uzeti i do 9 sati nakon vremena kada ste je trebali uzeti.

- Ako je od propuštene doze prošlo više od 9 sati, preskočite dozu za taj dan.
- Idući dan uzmite dozu u uobičajeno vrijeme.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako povratite odmah nakon uzimanja doze lijeka Itovebi

Ako povratite nakon što ste uzeli dozu lijeka Itovebi, nemojte uzeti dodatnu dozu taj dan. Svoju redovitu dozu lijeka Itovebi uzmite sutradan u uobičajeno vrijeme.

Ako prestanete uzimati Itovebi

Nemojte prestati uzimati Itovebi ako Vam liječnik ne kaže da prestanete ili ako imate ozbiljne nuspojave (pogledajte dio 4. „Moguće nuspojave”). Naime, prekid liječenja mogao bi dovesti do pogoršanja bolesti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Obratite se svom liječniku ako tijekom liječenja lijekom Itovebi primijetite sljedeće nuspojave. Liječnik će možda morati liječiti te simptome, privremeno prekinuti liječenje, smanjiti dozu ili trajno prekinuti liječenje lijekom Itovebi.

Ozbiljne nuspojave

Ako imate bilo koju od ovih nuspojava, prestanite uzimati ovaj lijek i odmah obavijestite svog liječnika:

- visoku razinu šećera u krvi (hiperglikemija) (vrlo često; može se javiti u više od 1 na 10 osoba), simptomi uključuju:
 - otežano disanje
 - mučninu i povraćanje (koje traje dulje od 2 sata)
 - bol u trbuhu, jaka žeđ ili suha usta
 - učestalije mokrenje od uobičajenog ili veće količine mokraće nego inače
 - zamagljen vid
 - neuobičajeno pojačan apetit
 - gubitak tjelesne težine, noćni zadih
 - navale crvenila u licu i suhu kožu te neuobičajenu pospanost ili umor
- upalu sluznice usta (stomatitis) (vrlo često; može se javiti u više od 1 na 10 osoba), simptomi uključuju:
 - bol
 - crvenilo
 - oticanje
 - ranice u ustima
- ozbiljnu komplikaciju visoke razine šećera u krvi koja uključuje povišene razine ketona koji krv mogu učiniti kiselijom (ketoacidoza) (manje često; može se pojaviti u do 1 na 100 osoba), simptomi mogu uključivati:
 - otežano disanje

- glavobolju
- mučninu
- povraćanje

Ostale nuspojave

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava ili ako se one pogoršaju:

Vrlo česte (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba)

- proljev
- nizak broj krvnih pločica (pomažu u zgrušavanju krvi), što može uzrokovati neuobičajene modrice ili krvarenje (trombocitopenija)
- umor
- nizak broj crvenih krvnih stanica (anemija), što može uzrokovati umor, loše osjećanje i blijedu kožu
- mučnina
- osip
- gubitak apetita
- glavobolja
- gubitak kose ili prorjeđivanje kose (alopecija)
- gubitak tjelesne težine
- povišene razine alanin aminotransferaze (vrsta jetrenih enzima) vidljive na pretragama krvi
- niske razine kalija vidljive na pretragama krvi
- bol u trbuhu
- povraćanje
- suha koža
- infekcija mokraćnih putova

Česte (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba)

- niske razine kalcija vidljive na pretragama krvi
- suho oko
- probavne tegobe (dispepsija)
- visoke razine inzulina (hormona koji pomaže tijelu da iskoristi šećer za energiju) vidljive na pretragama krvi
- poremećen osjet okusa (disgeuzija)
- upala kože s osipom (dermatitis)
- infekcija ili upala folikula dlake (folikulitis).

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primijetite bilo koju od ovih nuspojava ili ako se one pogoršaju.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Itovebi

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite bilo kakvo oštećenje na pakiranju, ako postoje znakovi neovlaštenog otvaranja ili ako je tableta razlomljena, napuknuta ili oštećena na neki drugi način.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Itovebi sadrži

- Djelatna tvar je inavolisib.
- Jedna filmom obložena tableta od 3 mg sadrži 3 mg inavolisiba.
- Jedna filmom obložena tableta od 9 mg sadrži 9 mg inavolisiba.

Drugi sastojci su:

- Jezgra tablete (3 mg i 9 mg filmom obložene tablete): laktoza hidrat, magnezijev stearat (E 470b), mikrokristalična celuloza (E 460), natrijev škroboglikolat (pogledajte dio 2 „Itovebi sadrži laktozu i natrij”).
- Film ovojnica (3 mg filmom obložene tablete): djelomično hidroliziran poli(vinilni alkohol); titanijev dioksid (E 171); makrogol; talk (E 553b); i crveni željezov oksid (E 172).
- Film ovojnica (9 mg filmom obložene tablete): djelomično hidroliziran poli(vinilni alkohol); titanijev dioksid (E 171); makrogol; talk (E 553b); crveni željezov oksid (E 172); i žuti željezov oksid (E 172).

Kako Itovebi izgleda i sadržaj pakiranja

Itovebi 3 mg filmom obložene tablete (tablete) crvene su i okrugle konveksne tablete s utisnutom oznakom „INA 3” na jednoj strani. Približan promjer: 6 mm.

Itovebi 9 mg filmom obložene tablete (tablete) ružičaste su i ovalne, s utisnutom oznakom „INA 9” na jednoj strani. Približna veličina: 13 mm (duljina), 6 mm (širina).

Itovebi filmom obložene tablete dostupne su u kutijama koje sadrže 28 x 1 filmom obloženu tabletu u perforiranim blisterima s jediničnim dozama.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**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

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

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 6 7039831

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.