

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Itovebi 3 mg filmtabletta
Itovebi 9 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Itovebi 3 mg filmtabletta

3 mg inavolizibet tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag:

22 mg laktózt tartalmaz filmtablettánként.

Itovebi 9 mg filmtabletta

9 mg inavolizibet tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag:

66 mg laktózt tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta

Itovebi 3 mg filmtabletta

Piros, kerek, domború felületű filmtabletta, egyik oldalán "INA 3" mélynyomású jelzéssel ellátva. Átmérője körülbelül 6 mm.

Itovebi 9 mg filmtabletta

Rózsaszínű, ovális filmtabletta, egyik oldalán "INA 9" mélynyomású jelzéssel ellátva. Mérete körülbelül 13 mm (hosszúság) × 6 mm (szélesség).

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Itovebi palbociklibbel és fulvesztranttal kombinációban, *PIK3CA*-mutációt hordozó, ösztrogénreceptor (ER)-pozitív, humán epidermalis növekedési faktor-receptor 2- (HER2)-negatív, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőkarcinómában szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, a betegség adjuváns endokrin kezelése során vagy annak befejezése után, 12 hónapon belüli kiújulását követően (lásd 5.1 pont).

A korábban (neo)adjuváns CDK4/6-inhibitor-kezelésben részesült betegek esetében legalább 12 hónapnak kell eltelnie a CDK4/6-inhibitorral történő kezelés befejezése és a kiújulás észlelése között.

A pre-/perimenopausában lévő nőknél, valamint a férfiaknál az endokrin terápiát luteinizálóhormon-felszabadító hormon (LHRH) -agonistával kell kombinálni.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az Itovebi-kezelést a daganatellenes terápiák alkalmazásában jártas orvosnak kell elkezdenie.

A ER-pozitív, HER2-negatív, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőkarcinómában szenvedő betegeket tumor- vagy plazmamintákból származó, egy vagy több *PIK3CA*-mutáció jelenléte alapján kell Itovebi-kezelésre kiválasztani, aminek kimutatására CE-jelöléssel ellátott, meghatározott rendeltetésű *in vitro* diagnosztikai (IVD) orvostechnikai eszközzel végzett vizsgálat alkalmazandó (lásd 5.1 pont). Ha CE-jelöléssel ellátott IVD eszköz nem áll rendelkezésre, más validált tesztet kell alkalmazni. Abban az esetben, ha a mutáció nem volt kimutatható az egyik mintatípusból, akkor – amennyiben rendelkezésre áll – a másik mintatípust kell vizsgálni.

Adagolás

Az Itovebi javasolt dózisa naponta egyszer 9 mg szájon át, étkezés közben vagy attól függetlenül bevéve.

Az Itovebi-t palbociklibbel és fulvesztranttal kombinációban kell alkalmazni. A palbociklib javasolt dózisa 125 mg szájon át, naponta egyszer bevéve, 21 egymást követő napon át, amit 7 kezelés nélküli nap követ a 28 napos teljes ciklusban. A fulvesztrant ajánlott dózisa 500 mg, intramuscularisan adva az 1., 15. és 29. napon, majd ezt követően havonta egyszer. További információkért kérjük olvassa el a palbociklib és a fulvesztrant alkalmazási előírását.

A pre-/perimenopausában lévő nők, valamint a férfiak Itovebi-kezelése során LHRH-agonistát is kell alkalmazni a helyi klinikai gyakorlatnak megfelelően.

A kezelés időtartama

A betegek Itovebi-vel történő kezelése a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig javasolt.

Késve bevett vagy kimaradt dózisok

A betegeket arra kell ösztönözni, hogy a dózisukat minden nap körülbelül ugyanabban az időpontban vegyék be. Ha az Itovebi egy dózisa kimaradt, az a szokásos bevétel időpontját követő 9 órán belül bevehető. Ha több mint 9 óra eltelt, az aznapi dózist ki kell hagyni. A következő napon az Itovebi-t a szokásos időpontban kell bevenni. Ha a betegnél az Itovebi bevitelét követően hányás jelentkezik, akkor aznap már nem szabad további dózist bevennie, és másnap a szokásos időpontban és adagolási rend szerint kell a gyógyszer szedését folytatnia.

Dózismódosítás

A mellékhatások kezelése érdekében az Itovebi-kezelés átmeneti felfüggesztésére, a dózis csökkentésére és/vagy a kezelés abbahagyására lehet szükség. A mellékhatásokra vonatkozó ajánlott dóziscsökkentési irányelveket az 1. táblázat tartalmazza.

1. táblázat: A mellékhatásokra vonatkozó dóziscsökkentési ajánlások

Dózisszint	Dózis és adagolási rend
Kezdő dózis	9 mg naponta
Első dóziscsökkentés	6 mg naponta
Második dóziscsökkentés	3 mg naponta ^a
^a Az Itovebi-kezelést végleg abba kell hagyni, ha a beteg a napi 3 mg-os dózist sem tolerálja.	

A betegnek a kezelőorvos által végzett klinikai értékelése alapján lehet az Itovebi dózisát napi maximális 9 mg-os dózissal visszaemelni. A bizonyos mellékhatásokra vonatkozó dózismódosítási útmutatást a 2-4. táblázat foglalja össze.

Hyperglykaemia

2. táblázat: Hyperglykaemia esetén szükséges dózismódosítás és kezelés

Éhomi vércukorszint ^a	Ajánlás
>ULN – 160 mg/dl (>ULN – 8,9 mmol/l)	- Nem szükséges az Itovebi dózisának módosítása. - Étrend módosítása (pl. alacsony szénhidráttartalmú étrend) megfontolandó és a megfelelő hidratálás biztosítandó. - Fontolóra kell venni az orális antihyperglykaemiás kezelés^b elkezdését vagy intenzifikálását olyan betegek esetében, akiknél fennállnak a hyperglykaemia^c kockázati tényezői.
>160 – 250 mg/dl (>8,9 – 13,9 mmol/l)	- Az Itovebi-kezelés megszakítása, amíg az éhomi vércukorszint nem csökken ≤160 mg/dl-es (≤8,9 mmol/l) szintre. - Az antihyperglykaemiás kezelés elkezdése vagy intenzifikálása.^b - Az Itovebi-kezelés folytatása ugyanazon a dózisszinten. - Ha az éhomi vércukorszint megfelelő antihyperglykaemiás kezelés mellett is >200 – 250 mg/dl (>11,1 – 13,9 mmol/l) szinten marad 7 napon keresztül, javasolt a hyperglykaemia kezelésében jártas egészségügyi szakemberrel konzultálni.
>250 – 500 mg/dl (>13,9 – 27,8 mmol/l)	- Az Itovebi-kezelést meg kell szakítani. - Az antihyperglykaemiás kezelés elkezdése vagy intenzifikálása.^b - Szükség esetén biztosítson megfelelő hidratálást. - Ha az éhomi vércukorszint 7 napon belül ≤160 mg/dl-re (≤8,9 mmol/l) csökken, az Itovebi-kezelést az eredeti dózissal kell folytatni. - Ha az éhomi vércukorszint legalább 8 nap alatt csökken ≤160 mg/dl-re (≤8,9 mmol/l), akkor az Itovebi-kezelést eggyel alacsonyabb dózisszint dóziséval kell folytatni (lásd 1. táblázat). - Ha a >250 – 500 mg/dl (>13,9 – 27,8 mmol/l) éhomi vércukorszint 30 napon belül visszatér, szakítsa meg az Itovebi-kezelést, amíg az éhomi vércukorszint nem csökken ≤160 mg/dl-re (≤8,9 mmol/l). Az Itovebi-kezelést eggyel alacsonyabb dózisszinten kell folytatni (lásd 1. táblázat).

Éhomi vércukorszint ^a	Ajánlás
>500 mg/dl (>27,8 mmol/l)	- Az Itovebi-kezelést meg kell szakítani. - Az antihyperglykaemiás kezelés elkezdése vagy intenzifikálása.^b - Fel kell mérni a volumenhiányt és a ketózt, és megfelelő hidratálást kell végezni. - Ha az éhomi vércukorszint ≤160 mg/dl-re (≤8,9 mmol/l) csökken, az Itovebi-kezelést eggyel alacsonyabb dózisszinten kell folytatni (lásd 1. táblázat). - Ha az >500 mg/dl (>27,8 mmol/l) éhomi vércukorszint 30 napon belül visszatér, az Itovebi-kezelést végleg abba kell hagyni.
ULN = (upper limit of normal) a normálérték felső határa ^a A kezelés megkezdése előtt ellenőrizni kell az éhomi vércukorszintet. A táblázatban említett éhomi vércukorszintek a CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events – a nemkívánatos események kritériumaira vonatkozó általános terminológia) 4.03 verziójának megfelelő hyperglykaemiás fokozat-besorolást tükrözik. ^b Kezdje el a megfelelő antihyperglykaemiás kezelést, például a metformin, nátrium-glükóz kotranszporter-2 (SGLT2)-gátlók, inzulinérzékenyítők (mint a tiazolidindionok), dipeptidil peptidáz-4 (DPP-4)-gátlók vagy inzulin alkalmazását, és nézze át a készítmények alkalmazási előírásában az adagolásra, valamint a dózistitrlásra vonatkozó ajánlásokat, továbbá a hyperglykaemia kezelésére vonatkozó hazai protokollt. Az INAVO120 vizsgálatban a metformin volt a javasolt kezdő hatóanyag. Lásd 4.4 és 4.8 pont. ^c A hyperglykaemia kockázati tényezőit lásd a 4.4 pontban.	

Stomatitis

3. táblázat: Stomatitis esetén szükséges dózismódosítás és kezelés

Fokozat ^a	Ajánlás
1-es fokozat	- Nem szükséges módosítani az Itovebi dózist. - Klinikailag indokolt esetben megfelelő gyógyszeres kezelést kell elkezdni vagy intenzifikálni (pl. kortikoszteroid-tartalmú szájvíz).
2-es fokozat	- Az Itovebi-kezelést fel kell függeszteni mindaddig, ameddig a stomatitis ≤1-es fokozatúra nem javul. - Megfelelő gyógyszeres kezelést kell elkezdni vagy intenzifikálni. Az Itovebi-kezelést azonos dózisszinten kell folytatni. - Kiújuló, 2-es fokozatú stomatitis esetén az Itovebi-kezelést fel kell függeszteni mindaddig, ameddig ≤1-es fokozatúra nem javul, majd az Itovebi-kezelést eggyel alacsonyabb dózisszinten kell folytatni (lásd 1. táblázat).
3-as fokozat	- Az Itovebi-kezelést fel kell függeszteni mindaddig, ameddig a stomatitis ≤1. fokozatúra nem javul. - Megfelelő gyógyszeres kezelést kell elkezdni vagy intenzifikálni. Az Itovebi-kezelést eggyel alacsonyabb dózisszinten kell folytatni (lásd 1. táblázat).
4-es fokozat	Az Itovebi-kezelést véglegesen abba kell hagyni.
^a A CTCAE 5.0 verziója alapján.	

4. táblázat: Egyéb mellékhatások esetén szükséges dózismódosítás és kezelés

Fokozat ^a	Ajánlás
Minden fokozatra: szupportív terápiát kell kezdeni és monitorozni a beteg állapotát, ahogy klinikailag indokolt.	
1-es fokozat	Nem szükséges módosítani az Itovebi dózisát.
2-es fokozat	- Amennyiben klinikailag indokolt, mérlegelni kell az Itovebi-kezelés megszakítását mindaddig, ameddig a mellékhatás ≤ 1-es fokozatúra nem javul. - Az Itovebi-kezelést azonos dózisszinten kell folytatni.
3-as fokozat, első esemény	- Az Itovebi-kezelést meg kell szakítani mindaddig, ameddig a mellékhatás ≤ 1-es fokozatúra nem javul. - Az Itovebi-kezelést a klinikai értékelés alapján, azonos vagy eggyel alacsonyabb dózisszinten kell folytatni (lásd 1. táblázat).
3-as fokozat, kiújuló VAGY 4-es fokozat, nem életveszélyes	- Az Itovebi-kezelést meg kell szakítani mindaddig, ameddig a mellékhatás ≤ 1-es fokozatúra nem javul. - Az Itovebi-kezelést eggyel alacsonyabb dózisszinten kell folytatni (lásd 1. táblázat).
4-es fokozat, életveszélyes	Az Itovebi-kezelést véglegesen abba kell hagyni.
^a A CTCAE 5.0 verziója alapján.	

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők

Az Itovebi biztonságosságát és hatásosságát 18 éves kor alatti gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Idősek

A populációs farmakokinetikai analízisek alapján a 65 éves és idősebb betegeknél nem szükséges a dózis módosítása. Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre 65 éves és idősebb betegekkel kapcsolatosan (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetében (30 – <60 ml/perc közötti eGFR-érték a CKD-EPI képlet alapján) az Itovebi ajánlott kezdő dózisa 6 mg naponta egyszer, szájon át adva. Enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknél (eGFR: 60 – <90 ml/perc) nincs szükség a dózis módosítására. Az Itovebi biztonságosságát és hatásosságát nem vizsgálták súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél (összbilirubinszint >ULN – $\leq 1,5 \times$ ULN, vagy GOT-szint >ULN és összbilirubinszint $\leq$ ULN) nem szükséges a dózis módosítása. Az Itovebi biztonságosságát és hatásosságát nem vizsgálták közepesen súlyos és súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont).

Az alkalmazás módja

Az Itovebi szájon át alkalmazandó. A tablettákat étkezés közben, vagy attól függetlenül is be lehet venni. A tablettákat egészben kell lenyelni, nem szabad szétrágni, összetörni, feloldani vagy kettéosztani.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Hyperglykaemia

Az Itovebi biztonságosságát és hatásosságát nem vizsgálták 1-es típusú diabetes mellitusban vagy 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő, folyamatos antihyperglykaemiás terápiát igénylő betegeknél, mivel ezek a betegek ki voltak zárva az INAVO120 vizsgálatból. Az INAVO120 vizsgálatban összesen egy 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő beteg került bevételezésre az Itovebi-karra, amit figyelembe kell venni az Itovebi diabetes mellitusban szenvedő betegeknél való rendelésekor. Azoknál a betegeknél, akiknek a kórelőzményében diabetes mellitus szerepel, az Itovebi-kezelés alatt intenzív antihyperglykaemiás kezelésre és gyakoribb éhomi vércukorszint-mérésre lehet szükség. Az Itovebi-kezelést nem szabad megkezdeni addig, ameddig az éhomi vércukorszintet nem állították be. Az Itovebi-kezelés megkezdése előtt meg kell fontolni a hyperglykaemia kezelésében jártas egészségügyi szakemberrel való konzultációt.

Gyakran jelentettek hyperglykaemiát az Itovebi-vel kezelt betegeknél. Előfordultak súlyos hyperglykaemiás esetek, beleértve a halálos szövödményekkel járó ketoacidosis is.

Az INAVO120 vizsgálatban a hyperglykaemiát antihyperglykaemiás kezeléssel és az Itovebi dózisának klinikailag indokolt módosításával kezelték (lásd 4.8 pont). A hyperglykaemia mentő kezelésére gyors hatású inzulin alkalmazható. Korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre az Itovebi-kezelés alatt inzultint kapó betegekre vonatkozóan. Figyelembe kell venni a hyperglykaemia kezelése érdekében alkalmazott antihyperglykaemiás gyógyszerek (pl. inzulin, szulfonilureák) okozta hypoglykaemia lehetőségét, mielőtt az Itovebi-kezelést felfüggesztik vagy abbahagyják.

Az Itovebi-kezelés megkezdése előtt a betegeket tájékoztatni kell a hyperglykaemia jeleiről és tüneteiről (pl.: nagymértékű szomjúságérzet, a szokásosnál gyakoribb vizeletürítés, homályos látás, zavartság, légzési nehézség vagy fogyás melletti megnövekedett étvágy) és, hogy a tünetek megjelenésekor azonnal forduljanak egészségügyi szakemberhez. A kezelés előtt és alatt az optimális hidratálást biztosítani kell.

Az Itovebi-kezelés megkezdése előtt, valamint a kezelés során rendszeresen ellenőrizni kell a betegeknél az éhomi vércukorszintet és a HbA_{1c}-értéket (lásd 5. táblázat). A hyperglykaemia kockázatának kitett vagy hyperglykaemiás betegek esetén meg kell fontolni az otthon történő éhomi vércukor-monitorozás bevezetését. A hyperglykaemia kockázati tényezőivel rendelkező betegeknél mérlegelhető a metforminnal végzett premedikáció. Minden beteget oktatni kell az életmódváltoztatásra (pl.: étrendi változtatások, testmozgás).

5. táblázat: Az éhomi vércukor- és a HbA_{1c}-szint monitorozásának ütemezése

	Az éhomi vércukor- és HbA_{1c}-szint monitorozására javasolt időrend, minden Itovebi-vel kezelt betegnél
Szűréskor, az Itovebi-kezelés megkezdése előtt	Az éhomi vércukorszint és a HbA _{1c} -szint mérése és a beteg vércukorszintjének optimalizálása (lásd a 2. táblázatot).
Az Itovebi-kezelés megkezdése után	Az éhomi vércukorszintet az első héten (1 – 7. nap) 3 naponta egyszer, majd a következő 3 héten (8 – 28. nap) hetente egyszer, az azt követő 8 hétben pedig 2 hetente egyszer, majd ezt követően 4 hetente kell ellenőrizni/megmérni a betegnek, valamint ha klinikailag indokolt*. Megfontolandó az éhomi vércukorszintnek a klinikailag indokoltnál gyakrabban történő ellenőrzése egészségügyi szakember/a beteg által* a hyperglykaemia kockázati tényezőivel rendelkező betegeknél, például, de nem kizárólag: (pre)diabetes, $\geq 5,7\%$ HbA_{1c}-szint, $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ BMI-érték és legalább 45 éves életkor, illetve az anamnesisben szereplő gesztációs diabetes vagy a családi anamnesisben szereplő diabetes mellitus. A glükózanyagcsere károsodásának súlyosbodása és az esetleges komplikációk, így a diabéteszes ketoacidózis megelőzése érdekében gyakoribb éhomi vércukorszint-mérés szükséges egyidejű kortikoszteroid-kezelés, a kezelés során jelentkező fertőzés vagy egyéb, intenzív vércukorszint-beállítást igénylő betegség esetén. Ezeknél a betegeknél az éhomi vércukorszint mellett a HbA_{1c}-érték és a ketontestek (lehetőleg a vérben mért) monitorozása is javasolt. Az antihyperglykaemiás kezelést szükség szerint el kell kezdeni, vagy módosítani kell (lásd 4.2 pont). A HbA_{1c}-szintet 3 havonta ellenőrizni kell.
Ha az Itovebi-kezelés megkezdése után hyperglykaemia alakul ki	Az éhomi vércukorszintet a klinikailag indokolthoz képest szorosabban kell monitorozni*. A hyperglykaemia súlyossága alapján az Itovebi-kezelés megszakítható, a dózis csökkenthető vagy a kezelés leállítható a 2. táblázatban leírtak szerint (lásd 4.2 pont). Az antihyperglykaemiás kezelés ideje alatt az éhomi vércukorszintet legalább hetente egyszer, 8 héten át ellenőrizni kell, majd ezt követően 2 hetente egyszer, illetve ahogyan klinikailag indokolt*.
* A vércukorszint-ellenőrzést mindig az orvos megítélése szerint kell elvégezni, a klinikailag indokolt módon.	

Stomatitis

Itovebi-vel kezelt betegeknél stomatitist jelentettek (lásd 4.8 pont). A stomatitis súlyossága alapján az Itovebi-kezelés megszakítható, a dózis csökkenthető vagy a kezelés véglegesen leállítható (lásd 3. táblázat).

Az INAVO120 vizsgálatban kortikoszteroid-tartalmú szájvíz alkalmazása volt ajánlott a stomatitis megelőzésére. Az Itovebi-t palbociklibbel és fulvesztranttal kombinációban kapó betegek 19,1%-ánál dexametazont, valamint a betegek 1,2%-ánál triamcinolont alkalmaztak profilaktikusan.

A betegeknél javasolni kell, hogy a stomatitis első tünetének megjelenésekor kezdjék el az alkoholmentes kortikoszteroidos szájvíz alkalmazását, és kerüljék az alkohol- vagy peroxid-tartalmú szájvizek használatát, mivel ezek súlyosbíthatják az állapotot (lásd 4.8 pont). Meg kell fontolni az étrend módosítását (pl. a fűszeres ételek kerülését).

Alkalmazás korábban CDK4/6-inhibitorot kapott betegek esetében

Nagyon korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre az Itovebi, palbociklib és fulvesztrant kombinációjának hatásosságáról azoknál a betegeknél, akik korábban neoadjuváns vagy adjuváns kezelés részeként CDK4/6-inhibitorot kaptak. Ezeknél a betegeknél a hatásosság alacsonyabb lehet.

Laktóz

Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

Nátrium

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz filmtablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

CYP-inhibitorok és -induktorok

Klinikai vizsgálatok eredményei azt mutatták, hogy az inavolizib döntően nem a CYP enzimrendszeren keresztül metabolizálódik, és a metabolizmus fő útvonala a hidrolízis volt. Ez az inavolizib és a CYP-inhibitorok vagy -induktorok közötti klinikailag releváns interakció alacsony valószínűségére utal.

CYP-szubsztrátok

In vitro vizsgálatokban az inavolizib indukálta a CYP3A-enzimet, valamint annak időfüggő inhibitora volt. Ezért az inavolizib körültekintéssel alkalmazandó érzékeny, szűk terápiás indexű CYP3A4-szubsztrátokkal (pl.: alfentanil, asztemizol, ciszaprid, ciklosporin, kinidin, szírolimus, takrolimus), mivel az inavolizib növelheti vagy csökkentheti ezen szubsztrátok szisztémás expozícióját.

Ezenkívül az inavolizib *in vitro* indukálta a CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 és a CYP2C19 enzimeket. Ezért az inavolizib csak körültekintéssel alkalmazható kombinációban ezen enzimek érzékeny, szűk terápiás indexű szubsztrátaival (pl. paklitaxel, warfarin, fenitoin, S-mefenitoin), mivel az inavolizib csökkentheti szisztémás expozíciójukat, és ennek következtében csökkentheti hatásosságukat.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/ Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

Nők

A betegeknél azt kell tanácsolni, hogy hatékony, nem hormonális fogamzásgátlást alkalmazzanak az Itovebi-kezelés alatt és az utolsó Itovebi-dózis beadását követő 1 hétig.

Férfiak

Nem ismert, hogy az inavolizib jelen van-e a spermában. A terhesség alatti potenciális magzati expozíció elkerülése érdekében a fogamzóképes vagy terhes nő partnerrel rendelkező férfi betegeknél óvszert kell használniuk az Itovebi-kezelés alatt és az utolsó Itovebi-dózis beadását követő 1 hétig.

Terhesség

A fogamzóképes nőknél a terhességet az Itovebi-kezelés megkezdése előtt ellenőrizni kell. A terhes nőt egyértelműen tájékoztatni kell a magzatra gyakorolt potenciális kockázatokról.

Az inavolizib terhes nőknél történő alkalmazásáról nincsenek adatok, vagy korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Az állatokkal végzett vizsgálatok reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). Az Itovebi alkalmazása nem javasolt terhesség alatt és olyan fogamzóképes nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az inavolizib vagy az inavolizib metabolitjai kiválasztódnak-e az anyatejbe. Az újszülött/csecsemő vonatkozásában a kockázatot nem lehet kizárni. Az Itovebi alkalmazásának ideje alatt és az utolsó dózis alkalmazását követő 1 hétig a szoptatást fel kell függeszteni.

Termékenység

Nem állnak rendelkezésre humán adatok az inavolizib termékenységre gyakorolt hatásának értékelésére. Állatokon végzett vizsgálatok eredményei alapján a fogamzóképes nőknél és a nemzőképes férfiaknál az inavolizib befolyásolhatja a termékenységet (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Itovebi kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket, mivel az Itovebi-kezelés során fáradtságról számoltak be.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az Itovebi-kezelésben részesülő betegeknél a leggyakoribb mellékhatások a hyperglykaemia (59,9%), a stomatitis (51,2%), a hasmenés (48,1%), a thrombocytopenia (48,1%), a fáradtság (37,7%), az anaemia (37%), a hányinger (27,8%), a csökkent étvágy (23,5%), a kiütés (22,8%), a fejfájás (21%), a testtömegcsökkenés (17,3%), a hányás (14,8%), és a húgyúti fertőzés (13%) voltak.

Az Itovebi-kezelésben részesülő betegeknél leggyakrabban jelentett súlyos mellékhatások az anaemia (1,9%), a hasmenés (1,2%) és a húgyúti fertőzés (1,2%) voltak.

Mellékhatások miatt az Itovebi-kezelést a betegek 3,1%-ánál kellett véglegesen leállítani. Az Itovebi-kezelés végleges leállításához vezető mellékhatások a hyperglykaemia (1,2%), a stomatitis (0,6%), a glutamát-piruvát-transzamináz (GPT) szintjének emelkedése (0,6%) és a testtömegcsökkenés (0,6%) voltak.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A 6. táblázatban szereplő, MedDRA szervrendszeri kategóriáinként felsorolt mellékhatások az INAVO120 III. fázisú, randomizált vizsgálatban részt vevő, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőkarcinómában szenvedő, Itovebi-t palbociklibbel és fulvesztranttal kombinációban kapó 162 betegről származó adatokon, illetve a forgalomba hozatalt követő felügyelet során gyűjtött adatokon alapulnak. Az elemzés elvégzésekor az Itovebi-kezelés medián időtartama 9,2 hónap volt (0 – 38,8 hónap).

Az egyes szervrendszeri kategóriákon belül a mellékhatások gyakoriság szerint vannak rangsorolva, és először a leggyakoribb reakciók szerepelnek. Az egyes mellékhatások gyakorisága az alábbi kategóriákba sorolható: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert (a

gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

6. táblázat: Az Itovebi-kezelésben részesült betegeknél megfigyelt mellékhatások

Szervrendszeri kategória Mellékhatás	Itovebi + palbociklib + fulvesztrant n = 162		
	Gyakorisági kategória (minden fokozat)	Minden fokozat (%)	3–4-es fokozat (%)
Fertőző betegségek és parazitafertőzések			
Húgyúti fertőzés	nagyon gyakori	13	1,2*
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek			
Thrombocytopenia	nagyon gyakori	48,1	14,2
Anaemia	nagyon gyakori	37	6,2*
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek			
Hyperglykaemia ^a	nagyon gyakori	59,9	5,6*
Csökkent étvágy	nagyon gyakori	23,5	0
Hypokalaemia	nagyon gyakori	16	2,5
Hypocalcaemia	gyakori	8,6	1,2*
Ketoacidosis	nem gyakori ^b	-	-
Idegrendszeri betegségek és tünetek			
Fejfájás	nagyon gyakori	21	0
Szembetegségek és szemészeti tünetek			
Szemszárazság	gyakori	8,6	0
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek			
Stomatitis ^c	nagyon gyakori	51,2	5,6*
Hasmenés	nagyon gyakori	48,1	3,7*
Hányinger	nagyon gyakori	27,8	0,6*
Hasi fájdalom	nagyon gyakori	15,4	0,6*
Hányás	nagyon gyakori	14,8	0,6*
Dysgeusia	gyakori	8,6	0
Dyspepsia	gyakori	8	0
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei			
Kiütés ^d	nagyon gyakori	22,8	0
Alopecia	nagyon gyakori	18,5	0
Bőrszárazság ^e	nagyon gyakori	13	0
Dermatitis ^f	gyakori	2,5	0
Folliculitis	gyakori	1,2	0
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók			
Fáradtság	nagyon gyakori	37,7	1,9*

Szervrendszeri kategória Mellékhatás	Itovebi + palbociklib + fulvesztrant n = 162		
	Gyakorisági kategória (minden fokozat)	Minden fokozat (%)	3–4-es fokozat (%)
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei			
Emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint	nagyon gyakori	17,3	3,7*
Testtömegcsökkenés	nagyon gyakori	17,3	3,7*
Emelkedett inzulinszint a vérben	gyakori	6,2	0
Osztályozás a CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events – a nemkívánatos események kritériumaira vonatkozó általános terminológia) 5.0 verziója szerint. * 4-es fokozatú eseményt nem észleltek. ^a Beleértve a hyperglykaemiát, az emelkedett vércukorszintet, a hyperglykaemiás krízist, az emelkedett glikált szérumfehérjeszinteket, a csökkent glükóztoleranciát, a diabetes mellitust, a 2-es típusú diabetes mellitust és az emelkedett glikozilált hemoglobinszintet. ^b A forgalombahozatalt követő felügyelet során jelentett mellékhatás. A gyakorisági kategóriát a klinikai vizsgálatokban Itovebi-vel kezelt betegek teljes száma alapján számított 95%-os konfidenciaintervallum felső határaként becsülték meg. ^c Beleértve az aftás fekélyt, a glossitist, a glossodyniát, az ajakfeketét, a szájnyálkahártya-feketét, a nyálkahártya-gyulladást és a stomatitist. ^d Beleértve a bőrkiütést, az erythemás bőrkiütést, a maculopapulosus bőrkiütést, a papularis bőrkiütést, a viszkető bőrkiütést és a pustulosus bőrkiütést. ^e Beleértve a száraz bőrt, a bőrrepedéseket, a xerost és a xerodermát. ^f Beleértve a dermatitist, a dermatitis acneiformist és a bullosus dermatitist.			

Kiválasztott mellékhatások leírása

Hyperglykaemia

Az INAVO120 vizsgálatban bármely fokozatú hyperglykaemiát az Itovebi-kezelést palbociklibbel és fulvesztranttal kombinációban kapó betegek 59,9%-ánál jelentettek; 2-es fokozatú eseményeket a betegek 38,3%-ánál, 3-as fokozatú eseményeket pedig a betegek 5,6%-ánál jelentettek (a CTCAE 5.0 verziója alapján). A hyperglykaemiát tapasztaló betegek között a hyperglykaemiás események első kialakulásának aránya a kezelés első két hónapja alatt volt a legmagasabb és az első megjelenésig eltelt medián időtartam 7 nap volt (tartomány: 2 – 955 nap).

97 betegből, akik az Itovebi-t palbociklibbel és fulvesztranttal kombinációban kapták és hyperglykaemiát tapasztaltak, 74,2%-uk (72/97) kapott antihyperglykaemiás gyógyszereket, beleértve az SGLT2-gátlókat, tiazolidindionokat és DPP-4-gátlókat profilaktikusan vagy a hyperglykaemia kezelése céljából. Minden antihyperglykaemiás kezelésben részesülő beteg kapott metformint monoterápiában vagy más antihyperglykaemiás gyógyszerekkel kombinálva (pl. inzulin, DPP-4-gátlók és szulfonilureák); továbbá 11,3%-uk (11/97) részesült inzulin-kezelésben (lásd 4.4 pont).

Azoknál a betegeknél, akiknél az éhomi vércukorszint >160 mg/dl (>8,9 mmol/l) volt és legalább egy szintet javult (lásd a 2. táblázat) (n=52), a javulásig eltelt medián időtartam 8 nap volt (tartomány: 2 – 43 nap).

A hyperglykaemia következtében az Itovebi-kezelést a betegek 27,8%-ánál függesztették fel, az Itovebi dózist a betegek 2,5%-ánál csökkentették, és a betegek 1,2%-ánál állították le a kezelést.

Stomatitis

Stomatitist a palbociklibbel és fulvesztranttal kombinációban adott Itovebi-kezelésben részesülő betegek 51,2%-ánál jelentettek; 1-es fokozatú eseményt a betegek 32,1%-ánál, 2-es fokozatú eseményt a betegek 13,6%-ánál és 3-as fokozatú eseményt a betegek 5,6%-ánál jelentettek. Azoknál a betegeknél, akik stomatitist tapasztaltak, az első megjelenésig eltelt medián időtartam 13 nap volt (tartomány: 1 – 610 nap).

A stomatitis az Itovebi-kezelés felfüggesztéséhez vezetett a betegek 9,9%-ánál, az Itovebi dózisának csökkentéséhez vezetett a betegek 3,7%-ánál és az Itovebi-kezelés leállításához vezetett a betegek 0,6%-ánál.

Az Itovebi-t palbociklibbel és fulvesztranttal kombinációban kapó betegek 24,1%-ánál dexametazont tartalmazó szájvizet alkalmaztak a stomatitis kezelésére (lásd. 4.4 pont).

Hasmenés

Hasmenést az Itovebi-t palbociklibbel és fulvesztranttal kombinációban kapó betegek 48,1%-ánál jelentettek; 1-es fokozatú eseményeket a betegek 27,8%-ánál, 2-es fokozatú eseményeket a betegek 16,7%-ánál és 3-as fokozatú eseményeket a betegek 3,7%-ánál jelentettek. A hasmenést tapasztaló betegek között az első megjelenésig eltelt medián időtartam 15 nap volt (tartomány: 2 – 602 nap).

A hasmenés az Itovebi-kezelés felfüggesztéséhez vezetett a betegek 6,8%-ánál, illetve az Itovebi dózisának csökkentéséhez vezetett a betegek 1,2%-ánál, és egyetlen betegnél sem vezetett az Itovebi-kezelés végleges leállításához.

Hasmenés elleni gyógyszereket (pl. loperamidot) az Itovebi-t palbociklibbel és fulvesztranttal kombinációban kapó betegek 28,4%-ánál alkalmaztak a tünetek kezelésére.

Idősek

Az Itovebi biztonságossági elemzése során összehasonlították a 65 éves és annál idősebb betegeket (14,8%) a fiatalabb (85,2%) betegekkel, és az eredmények az Itovebi-dózis módosításának/a kezelés felfüggesztésének gyakoribb előfordulását mutatták az idősebb korcsoportban (79,2% szemben a 68,1%-kal).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Az INAVO120 vizsgálatban az Itovebi legnagyobb dózisa 18 mg volt egy betegnél. Ez a véletlen túlادagolás egy nap alatt megszűnt és nem tett szükségessé kezelést, illetve nem vezetett a vizsgálati gyógyszerek dózisának módosításához.

Túlادagolás esetén a beteget szigorú megfigyelés alatt kell tartani, és szupportív kezelést kell alkalmazni. Az Itovebi-nek nincs ismert antidotuma.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, PI3K-gátlók, ATC kód: még nincs meghatározva

Hatásmechanizmus

Az inavolizib gátolja a foszfatidilinozitol-4,5-biszfoszfát 3-kináz (PI3K) katalitikus alegységét, az alfa izoformájú (p110 α ; a PIK3CA gén által kódolt) fehérjét. Továbbá az inavolizib elősegíti a mutált p110 α lebontását is (mutáns degradátor). A HR-pozitív emlőkarcinómában jellemző a PI3K jelátviteli útvonal szabályozási zavara, amit gyakran az aktiváló PIK3CA-mutációk okoznak. Kettős hatásmechanizmusával az inavolizib gátolja a downstream PI3K útvonal-célpontok aktivitását, beleértve az AKT-t (protein-kináz B), ami csökkent sejtproliferációt és az apoptózis indukcióját eredményezi a PIK3CA-mutáns emlőkarcinóma sejtvonalakban.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőkarcinóma

Az INAVO120 vizsgálat adatai alapján olyan endokrin terápia rezisztens (azaz a betegség az adjuváns endokrin kezelés alatt vagy annak befejezését követő 12 hónapon belül kiújult) betegek tartoznak ide, akik korábban nem kaptak kezelést lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus betegségekre.

INAVO120

Az Itovebi hatásosságát palbociklibbel és fulvesztranttal kombinációban, egy III. fázisú, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban értékelték PIK3CA-mutáns, HR-pozitív, HER2-negatív, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőkarcinómában szenvedő felnőtt betegeknél, akiknek a betegsége az endokrin adjuváns kezelés alatt vagy annak befejezését követő 12 hónapon belül progresszív (azaz endokrin terápia rezisztens), és akik nem kaptak korábban szisztémás terápiát lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus betegségre. A vizsgálatba olyan betegeket vontak be, akik előzetesen CDK4/6-inhibitor is tartalmazó (neo)adjuváns endokrin terápiában részesültek és a progresszió esemény a (neo)adjuváns terápia CDK4/6-inhibitor tartalmazó részének befejezése óta több mint 12 hónappal jelentkezett, valamint akiknek a HbA_{1c}-értéke <6%, az éhomi vércukorszintje pedig <126 mg/dl volt. A vizsgálatból kizárták az olyan 1-es típusú diabetes mellitusban vagy 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeket, akik a vizsgálat kezdetén folyamatos antihyperglykaemiás terápiát igényeltek; az olyan betegeket, akik korábban fulvesztrant-kezelésben részesültek (kivéve a neoadjuváns kezelés részeként, melynek időtartama ≤ 6 hónap); valamint olyan betegeket, akik ismert és nem kezelt, vagy aktív (progresszív, vagy a tünetek kezelésére antikonvulzív szert vagy kortikoszteroidot igénylő) központi idegrendszeri metasztázisban szenvedtek.

A PIK3CA-mutációs státuszt prospektív módon határozták meg, vagy a plazmából származó, keringő tumor DNS-ből (ctDNA) egy központi laboratóriumban (87,4%) végzett újgenerációs szekvenálási (next generation sequencing, NGS) módszerrel (FoundationOne® Liquid CDx teszt vagy PredicineCARE™) végzett vizsgálattal; vagy a helyi laboratóriumokban (12,6%), tumorszöveten vagy plazmán végzett különböző, validált polimeráz láncreakció (PCR) vagy az NGS vizsgálatok segítségével. A következő aminosav-pozícióknál jelentkező PIK3CA-mutációt hordozó betegek voltak bevonhatók a vizsgálatba: 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 és M1043I/T/V. A vizsgálatba bevont betegek mintáinak mindegyikéből kimutatható volt legalább az egyik félé aminosav-pozíciónál jelentkező, beválasztási PIK3CA-mutáció.

A központi laboratóriumban végzett FoundationOne® Liquid CDx teszt eredményei alapján a leggyakoribb PIK3CA-mutációk a H1047 (n=115; 42,6%), az E545 (n=58; 21,5%) és az E542 (n=39; 14,4%) aminosavaknál található rövid variánsok voltak. 25 betegnél fordult elő olyan minta, ahol

egynél több PIK3CA-mutáció (azaz többszörös PIK3CA-mutáció) volt jelen, míg 33 betegnél ritkább PIK3CA-mutációk fordultak elő.

Összesen 325 beteget randomizáltak 1:1 arányban, szájon át adott, napi egyszeri 9 mg Itovebi-vel (n=161) vagy placebóval (n=164), mindkét karon palbociklibbel és fulvesztránttal kombinációban végzett kezelésre, és a kezelést a betegség progressziójáig vagy az elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig végezték. Ezen felül a pre/perimenopauzában lévő nők valamint a férfiak a kezelés alatt LHRH-agonistát kaptak. A randomizációt a zsigeri betegségek jelenléte (van vagy nincs), az endokrin terápia rezisztencia (elsődleges vagy másodlagos) és a földrajzi régió (Észak-Amerika/Nyugat-Európa, Ázsia, egyéb) alapján stratifikálták.

A kiinduláskori demográfiai és betegségjellemzők a következők voltak: a medián életkor 54 év (tartomány: 27–79 év, 18,2% volt ≥ 65 éves); 98,2% nő; 38,2% pre/perimenopauzában; 58,8% fehér bőrű, 38,2% ázsiai, 2,5% ismeretlen, 0,6% fekete bőrű vagy afroamerikai; 6,2% hispán vagy latin; és az ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) szerinti teljesítménystátusz: 0 (63,4%) vagy 1 (36,3%). A leggyakrabban alkalmazott adjuváns endokrin terápia a tamoxifén (56,9%) és az aromatáz-inhibitorok (50,2%) voltak. Három beteg (0,9%) kapott korábban CDK4/6-inhibitor-terápiát. A demográfiai jellemzők és a betegség kiindulási értékei kiegyensúlyozottak és a vizsgálati karok között hasonlóak voltak.

Az elsődleges hatásossági végpont a vizsgáló által értékelt progressziómentes túlélés (PFS) volt a RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours - válaszadást értékelő kritériumok szolid tumoros betegeknél), 1.1-es verziónak megfelelően. A másodlagos hatásossági végpont mérési elemei az alábbiak voltak: a teljes túlélés (overall survival, OS), az objektív válaszarány (objective response rate, ORR), a legjobb teljes válasz (best overall response, BOR), a klinikai haszon arány (clinical benefit rate, CBR), a válasz időtartama (duration of response, DOR) és a fájdalom, a fizikai funkció és a szerepvállalási funkció megerősített romlásáig eltelt idő (time to confirmed deterioration, TTCD) valamint a teljes egészségi állapot/egészséggel kapcsolatos életminőség (health-related quality of life, HRQoL).

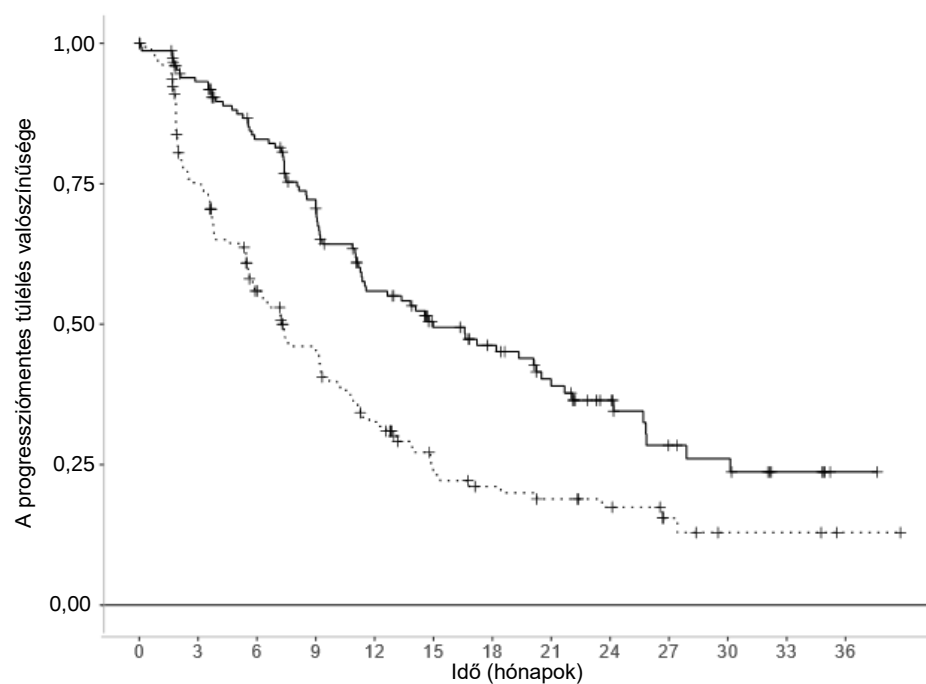
A hatásossági eredményeket a 7. táblázat és az 1. és 2. ábra foglalja össze. A vizsgáló által értékelt PFS eredményeket a kezelési beosztást nem ismerők által végzett független központi értékelésnek (Blinded Independent Central Review, BICR) konzisztens eredményei támasztották alá.

7. táblázat: Az INAVO120 vizsgálatban a lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőcarcinomában szenvedő betegek esetén mutatott hatásossági eredmények

Hatásossági végpont	Itovebi+ palbociklib + fulvesztrant n = 161	Placebo + palbociklib + fulvesztrant n = 164
Vizsgáló által értékelt progressziómentes túlélés ^a		
Eseményt mutató betegek száma, n (%)	82 (50,9)	113 (68,9)
Medián időtartam, hónapokban kifejezve (95%-os CI)	15 (11,3; 20,5)	7,3 (5,6; 9,3)
Relatív hazard (95%-os CI)	0,43 (0,32; 0,59)	
p-érték	<0,0001	
Teljes túlélés ^{b,c}		
Eseményt mutató betegek száma, n (%)	72 (44,7)	82 (50)
Medián időtartam, hónapokban kifejezve (95%-os CI)	34 (28,4; 44,8)	27 (22,8; 38,7)
Relatív hazard (95%-os CI)	0,67 (0,48; 0,94)	
p-érték	0,0190	

Hatásossági végpont	Itovebi+ palbociklib + fulvesztrant n = 161	Placebo + palbociklib + fulvesztrant n = 164
Objektív válaszarány ^{b,d}		
CR-t vagy PR-t mutató betegek száma, n (%)	101 (62,7)	46 (28)
95%-os CI	(54,8; 70,2)	(21,3; 35,6)
p-érték	<0,0001	
Válasz időtartama ^b		
Medián DOR, hónapokban kifejezve (95%-os CI)	19,2 (14,7; 28,3)	11,1 (8,5; 20,2)
CI=konfidenciaintervallum; CR=teljes válasz; PR=részleges válasz		
^a RECIST 1.1. verzió alapján. Az elsődleges elemzés alapján (klinikai lezárás dátuma 2023. szeptember 29.)		
^b A végső teljes túlélési elemzés alapján. (klinikai lezárás dátuma 2024. november 15.)		
^c A statisztikai szignifikancia előre meghatározott határértéke p <0,0469 volt.		
^d RECIST 1.1. verzió alapján. Az objektív válaszarány (ORR) a vizsgáló által meghatározott azon betegek aránya, akiknél két egymást követő alkalommal ≥4 hetes időközzel CR vagy PR állt fenn.		

1. ábra: A vizsgáló által értékelt progressziómentes túlélés lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőkarcinómában szenvedő betegeknél az INAVO120 vizsgálatban

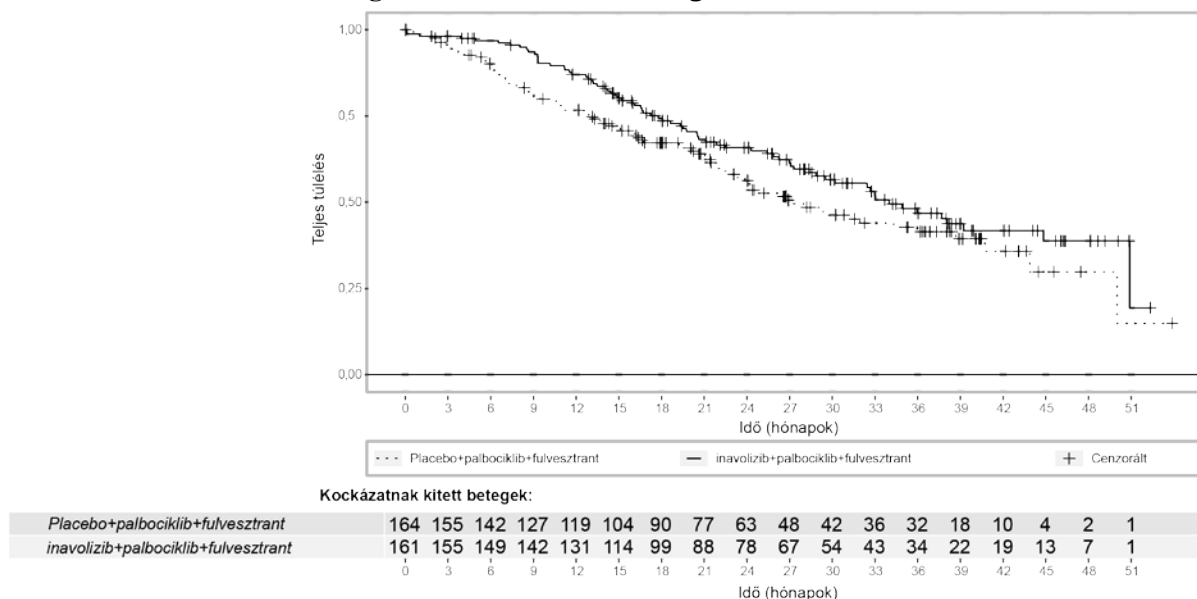


Kockázatnak kitett betegek:

Placebo+palbociklib+fulvesztrant	164	113	77	59	40	23	19	16	12	6	3	3	1
inavolisib+palbociklib+fulvesztrant	161	134	111	92	66	48	41	31	22	13	11	5	1
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36

Idő (hónapok)

1 ábra: Teljes túlélés lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus emlőkarcinómában szenvedő betegeknél az INAVO120 vizsgálatban



Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint az Itovebi vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől emlőkarcinóma indikációban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az inavolizib farmakokinetikáját egészséges önkénteseknél, valamint lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, *PIK3CA*-mutációval rendelkező szolid tumorban, többek között emlőrákban szenvedő betegeknél jellemezték, napi 6 mg és 12 mg közötti dózisok szájon át történő adagolása esetén, illetve egészséges önkénteseknél egyszeri 9 mg-os dózis esetén.

Az inavolizib farmakokinetikai jellemzői a jóváhagyott ajánlott dózis beadását követően mértani átlagértékként (mértani variációs koefficiens [geo CV]%) kerülnek feltüntetésre, hacsak nincs másképp meghatározva. A populációs farmakokinetikai analízis alapján az inavolizib dinamikus egyensúlyi AUC-értéke 1019 ng×óra/ml (29%), a C_{max} -értéke 67 ng/ml (28%) volt. A dinamikus egyensúlyi koncentráció elérése az 5. napra várható.

Napi egyszeri 9 mg-os adagolás mellett az akkumulációs arány mértani átlaga körülbelül 2-szeres volt.

Felszívódás

A maximális plazmakoncentráció eléréséhez szükséges idő (t_{max}) medián értéke 3 óra (0,5 – 4 óra) volt, az inavolizib napi 9 mg-os dózisának éhgyomorra történő bevitelét követően dinamikus egyensúlyi állapotban.

Az inavolizib abszolút orális biohasznosulása 76% volt.

A táplálék hatása

Nem észlelték, hogy a táplálék klinikailag jelentős mértékben befolyásolná az inavolizib expozícióját. Az étkezés utáni állapot és az éhomi állapot összehasonlítása során az AUC₀₋₂₄-érték mértani átlagok aránya (GMR) (90%-os CI) 0,895 (0,737 – 1,09) volt egyszeri dózis után és 0,876 (0,701 – 1,09) a dinamikus egyensúlyi állapotban. A C_{max} -érték GMR (90%-os CI) az étkezés utáni állapot és az éhomi

állapot összehasonlításában 0,925 (0,748 – 1,14) volt egyszeri dózis után és 0,910 (0,712 – 1,16) a dinamikus egyensúlyi állapotban.

Eloszlás

Embernél az inavolizib plazmafehérje kötődése 37%-os, és a vizsgált koncentrációtartományban (0,1 – 10 μ M) nem mutatkozott koncentrációfüggőnek. Populációs farmakokinetikai analízis alapján embernél az orálisan alkalmazott inavolizib becsült dinamikus egyensúlyi állapotú megoszlási térfogata 155 l (26%) volt.

Biotranszformáció

Egészséges önkénteseknél, a radioaktívan jelölt inavolizib egyszeri 9 mg-os dózisának szájon át történő beadását követően az eredeti hatóanyag volt a legjelentősebb, gyógyszerhez kapcsolható vegyület a plazmában és a vizeletben. A metabolizmus fő útvonala a hidrolízis volt. Nem azonosítottak az inavolizib metabolizmusában részt vevő specifikus hidrolizáló enzimeket.

Elimináció

Egészséges önkénteseknél, a radioaktívan jelölt inavolizib egyszeri 9 mg dózisának szájon át történő beadását követően a teljes beadott mennyiség 48,5%-a volt megtalálható a vizeletben (40,4%-a változatlan formában), további 48%-a pedig a székletben (10,8%-a változatlan formában).

Klinikai vizsgálatokban, populációs farmakokinetikai analízis alapján, az inavolizib egyedi eliminációs felezési idejének becsült mértani átlaga 15 óra (24%) volt egyszeri 9 mg-os dózis beadását követően. Az inavolizib teljes clearance-ének becsült értéke 8,8 l/óra (29%).

Linearitás/nonlinearitás

A korlátozott adatok a vizsgált dózistartományon (6–12 mg) belül dózisarányosságra utalnak az egyszeri dózisú C_{max} és AUC_{0-24} , valamint a dinamikus egyensúlyi állapotú AUC_{0-24} tekintetében; azonban a dinamikus egyensúlyi állapotú C_{max} esetében az adatok aránytalanságra utalnak.

Gyógyszerkölcsönhatások

Klinikai vizsgálati eredmények alapján az inavolizib döntően nem a CYP enzimrendszeren keresztül metabolizálódik, ami az inavolizib és a CYP-inhibitorok vagy -induktorok közötti klinikailag releváns interakció alacsony valószínűségére utal. Továbbá, *in vitro* eredmények azt mutatták, hogy az inavolizib nem gátolja a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 és CYP2D6 enzimeket.

In vitro vizsgálatokban kimutatták, hogy az inavolizib úgy tűnik, hogy nem gátolja a releváns gyógyszer-transzporterek egyikét sem. Továbbá az inavolizib a P-glikoprotein (P-gp) és az emlőrákrezisztencia-fehérje (BCRP) szubsztrátja *in vitro*. Mindazonáltal, az inavolizib átfogó farmakokinetikai jellemzői alapján nem várható klinikailag jelentős gyógyszerinterakció az inavolizib és a P-gp és/vagy a BCRP inhibitorai vagy induktorai között.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Populációs farmakokinetikai elemzés alapján nem észleltek klinikailag jelentős különbséget az inavolizib farmakokinetikájában a 65 éves és idősebb, illetve a 65 év alatti betegek között. Az INAVO120 vizsgálatban az Itovebi-t kapó 162 beteg közül 24 beteg volt ≥ 65 éves.

Vesekárosodás

A populációs farmakokinetikai analízisek azt mutatták, hogy az enyhe vesekárosodás nem jelent klinikailag jelentős kovariánst az inavolizib expozícióval kapcsolatban. Enyhe vesekárosodásban (eGFR: 60 – <90 ml/perc) az inavolizib farmakokinetikája hasonló volt a normál vesefunkciójú betegekéhez. Az inavolizib AUC-értéke 73%-kal, C_{max} -értéke pedig 11%-kal magasabb volt közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél, mint normál vesefunkciójú betegeknél (eGFR $\geq$ 90 ml/perc). A súlyos vesekárosodásnak az inavolizib farmakokinetikájára gyakorolt hatását nem állapították meg.

Májkárosodás

A populációs farmakokinetikai analízisek azt mutatták, hogy az enyhe májkárosodás nem jelent klinikailag releváns kovariánst az inavolizib expozícióval kapcsolatban. Enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél (összbilirubinszint $>ULN - \leq 1,5 \times ULN$; vagy GOT-szint $>ULN$ és összbilirubinszint $\leq ULN$) az inavolizib farmakokinetikája hasonló volt a normál májműködésű betegekéhez. A közepesen súlyos és súlyos májkárosodás hatását az inavolizib farmakokinetikájára nem vizsgálták.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Genotoxicitás

Az inavolizib nem volt mutagén a bakteriális mutagenézis vizsgálatban.

Az inavolizib klasztogenitást mutatott *in vitro*; mindazonáltal patkányoknál végzett mikronukleusz- és „üstökösképződési” vizsgálatok (comet-assay) során a 9 mg-os klinikai dózissnál mért expozíció 16-szorosának megfelelő maximálisan tolerálható dózsig (MTD) nem volt bizonyíték az inavolizib által indukált *in vivo* genotoxicitásra (klasztogenitás, aneugenitás vagy DNS-károsodás).

Karcinogenitás

Nem végeztek karcinogenitási vizsgálatokat inavolizibbel.

Fejlődési toxicitás

Egy Sprague-Dawley patkányokon végzett embryo-foetalis fejlődési vizsgálat az inavolizibbel kapcsolatos dóziszfüggő hatásokat azonosított az embryo-foetalis fejlődésre, beleértve a magzati testtömeg és a placenta súlyának csökkenését, a poszt-implantációs veszteséget, alacsonyabb magzati életképességet és teratogenitást (foetalis externális, visceralis és csontozati malformációk), ahol az anyai expozíció a NOAEL (no observed adverse effect level - megfigyelhető mellékhatást még nem okozó dózisszint) esetében a 9 mg-os klinikai dózis melletti expozíció 0,2-szerese volt.

Termékenység

Nem végeztek célzottan a fertilitást értékelő vizsgálatokat inavolizibbel.

Hím patkányoknál dóziszfüggő, a prosztata és az ondóhólyag elsorvadását és a szervek tömegének csökkenését figyelték meg anélkül, hogy a mellékherében és a herékben mikroszkóposan észlelhető ezzel kapcsolatban álló eltérések léptek volna fel (a 9 mg-os klinikai dózis esetén észlelhető expozíció 0,4-szeresének megfelelő NOAEL-nél nagyobb expozíció mellett). Ezek az eltérések reverzibilisek voltak. Hím kutyáknál 4 hetes adagolást követően (a 9 mg-os klinikai dózis esetén észlelhető expozíció ≥ 2 -szeresénél) a herékben lévő tubulus seminifer-tartalmának és a multinucleált spermatidáknak a fokális vizsgálatát, valamint a mellékhere hámjának degenerációját/nekrózisát figyelték meg. 3 hónapos adagolást követően, 9 mg-os klinikai dózis esetén észlelt expozíció legfeljebb 1,2-szerese esetén az összpermiumszám reverzibilis csökkenését figyelték meg, a 9 mg-os klinikai dózis expozíciójának 0,4-szeresével megegyező NOAEL mellett, ugyanakkor nem figyelték

meg inavolizibbel kapcsolatos mikroszkóposan észlelhető elváltozásokat a herékben vagy mellékherékben, illetve nem észleltek hatást a sperma koncentrációjára, motilitására vagy morfológiájára.

Nőstény patkányokaál a méh és a hüvely minimális vagy enyhe atrófiája, a petefészek tüszőinek csökkenése és az oestrus-ciklus megszakadására/megváltozására utaló jelenségeket észleltek (a 9 mg-os klinikai dózis esetén észlelt expozíciós szint $\geq 1,2$ -szeresénél) a 9 mg-os klinikai dózis esetén tapasztalt expozíciós szint 0,5-szörösének megfelelő NOAEL érték mellett. Ezeket a jelenségeket a 4 hetes toxicitási vizsgálatban a gyógyulási időszakot követően nem észlelték. A gyógyulást nem értékelték a patkányokkal végzett 3 hónapos vizsgálatban.

Egyéb

Klinikai vizsgálatok során nem észlelt, de állatokon végzett vizsgálatokban a klinikai expozíciós szintekhez hasonló expozíciós szinteken megfigyelt mellékhatások közé tartozott a kutyáknál jelentkező gyulladások és a patkányoknál észlelt szemlencse-degeneráció, melyek esetlegesen klinikai jelentőséggel bírhatnak. A gyulladás megfelel a PI3K-gátlás várt farmakológiai hatásainak, és általában dóziszfüggő és reverzibilis volt. A szemlencse néhány patkánynál megfigyelt minimális rostdegenerációját (a 9 mg-os klinikai dózis esetén megfigyelt expozíció $\geq 3,6$ -szorosa) irreverzibilisnek találták.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Itovebi 3 mg és 9 mg tablettamag

laktóz-monohidrát
magnézium-sztearát (E 470b)
mikrokristályos cellulóz (E 460)
karboximetilkeményítő-nátrium

Itovebi 3 mg filmbevonat

részlegesen hidrolizált poli(vinil-alkohol)
titán-dioxid (E 171)
makrogol
talkum (E 553b)
vörös vas-oxid (E 172)

Itovebi 9 mg filmbevonat

részlegesen hidrolizált poli(vinil-alkohol)
titán-dioxid (E 171)
makrogol
talkum (E 553b)
vörös vas-oxid (E 172)
sárga vas-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

28 × 1 db filmtablettát tartalmaz Al/Al (alumínium/alumínium) adagonként perforált buboréksomagolásban, dobozba csomagolva.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Itovebi 3 mg filmtabletta
inavolizib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

3 mg inavolizibet tartalmaz filmtablettaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt is tartalmaz. További információkért lásd a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

28 × 1 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/25/1942/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

itovebi 3 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

ADAGONKÉNT PERFORÁLT BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Itovebi 3 mg tabletta
inavolizib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Roche Registration GmbH

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

H. K. Sze. Csüt. P. Szo. Vas.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Itovebi 9 mg filmtabletta
inavolizib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

9 mg inavolizibet tartalmaz filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt is tartalmaz. További információkért lásd a mellékelt betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

28 × 1 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/25/1942/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

itovebi 9 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Itovebi 9 mg tabletta
inavolizib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Roche Registration GmbH

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

H. K. Sze. Csüt. P. Szo. Vas.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Itovebi 3 mg filmtabletta

Itovebi 9 mg filmtabletta

inavolizib

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével.

A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Itovebi és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Itovebi szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Itovebi-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Itovebi-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Itovebi és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer az Itovebi?

Az Itovebi hatóanyaga az inavolizib, amely a foszfatidil-inozitol-3-kináz (PI3K)-gátlóknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik.

Milyen betegségek esetén alkalmazható az Itovebi?

Az Itovebi az emlőrák alábbi típusában szenvedő felnőttek kezelésére alkalmazható:

- ER-pozitív (ösztrogénreceptor-pozitív)
- HER2-negatív (humán epidermális növekedési faktor receptor 2-negatív)

Olyan betegeknél alkalmazható, akiknél az emlőrák a daganatellenes hormonterápia alatt vagy a befejezését követő 12 hónapon belül kiújult. Az Itovebi azoknál a betegeknél alkalmazandó, akiknél a daganatos betegség:

- a *PIK3CA* nevű génben bekövetkezett változást (mutációt) mutatja, és
- áttért a közeli szövetekre vagy nyirokcsomókra vagy a test más részeire (metasztatikus).

Azoknál a betegeknél, akik korábban úgynevezett CDK4 és 6-gátló (ciklin-dependens kináz 4 és 6-gátló) gyógyszeres kezelésben részesültek, legalább 12 hónapnak kell eltelnie a CDK4 és 6-gátló gyógyszerrel történő kezelés abbahagyása és az emlőrák kiújulása között.

Az Itovebi-kezelés megkezdése előtt kezelőorvosa meg fogja vizsgálni, hogy az Ön daganatában jelen van-e a *PIK3CA*-mutáció.

Hogyan működik az Itovebi?

Az Itovebi gátolja az úgynevezett *p110 alfa* fehérje hatását. Ezt a fehérjét a *PIK3CA*-gén termeli, aminek a mutációja a daganatos sejtek növekedését és gyorsabb sokszorozódását okozhatja. A fehérje gátlásával az Itovebi csökkenteni tudja a daganat növekedését és terjedését, illetve segíti a daganatos sejtek elpusztítását.

Milyen egyéb gyógyszerekkel alkalmazzák az Itovebi-t?

Az Itovebi-t a palbociklib és a fulvesztrant hatóanyagú, emlőrák kezelésére szolgáló gyógyszerekkel kombinálva alkalmazzák.

Férfiak és a menopauzát még el nem ért nők számára az Itovebi-kezelés mellé még egy luteinizáló hormont felszabadító hormon (LHRH) agonistának nevezett gyógyszer adása is szükséges.

További információkért olvassa el ezen gyógyszerek betegtájékoztatóját.

2. Tudnivalók az Itovebi szedése előtt

Ne szedje az Itovebi-t:

- ha allergiás az inavolizibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Itovebi szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha Önnél jelenleg vagy korábban fennállnak/fennálltak a következők:

- magas vércukorszint, cukorbetegség, vagy a magas vércukorszint jelei (hiperglikémia), mint fokozott szomjúságérzet és szájszárazság, a szokásosnál gyakoribb vizeletürítés, a szokásosnál nagyobb vizeletmennyiség, fáradtság, hányinger (émelygés), fokozott étvágy mellett jelentkező fogyás, homályos látás és/vagy szédülés;
- veseproblémák.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha az Itovebi szedése alatt az alábbi mellékhatások közül bármelyik jelentkezik Önnél (további információért lásd 4. pont „Súlyos mellékhatások” rész):

- magas vércukorszint (hiperglikémia) – kezelőorvosa lehet, hogy arra fogja kérni, hogy az Itovebi-kezelés alatt igyon több vizet;
- a szájnyálkahártya gyulladása (sztomatitisz).

Lehetséges, hogy kezelőorvosának kezelnie kell ezeket a tüneteket, fel kell függesztenie a kezelést, csökkentenie kell az adagot, vagy végleg le kell állítania az Itovebi-kezelést.

Állapotának rendszeres ellenőrzése az Itovebi-kezelés alatt

Kezelőorvosa az Itovebi-kezelés előtt és a kezelés során rendszeresen vérvizsgálatokat fog végezni Önnél. Ennek célja az Ön vércukorszintjének ellenőrzése.

Kezelőorvosa arra is kérheti, hogy az Itovebi-kezelés alatt otthon mérje meg vércukorszintjét.

- Kezelőorvosa pontosan megmondja, mikor végezzen vércukorszint-mérést.

- Erre gyakrabban lesz szükség a kezelés első 4 hetében. Ha nem biztos abban, hogyan mérje meg a vércukorszintjét, forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.

Az eredmények alapján kezelőorvosa megteszi a szükséges intézkedéseket, például vércukorszint-csökkentő gyógyszert ír fel Önnek. Ha szükséges, kezelőorvosa dönthet úgy, hogy felfüggeszti az Itovebi-kezelést vagy csökkenti az Itovebi adagját, annak érdekében, hogy csökkentse a vércukorszintjét. Kezelőorvosa dönthet úgy is, hogy az Itovebi-kezelést véglegesen leállítja.

Gyermekek és serdülők

Az Itovebi nem alkalmazható 18 évesnél fiatalabb gyermekek vagy serdülők esetében, mivel az Itovebi-t nem vizsgálták ebben a korcsoportban.

Egyéb gyógyszerek és az Itovebi

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, mivel az Itovebi csökkentheti vagy növelheti bizonyos gyógyszerek hatékonyságát. Ezek közé tartoznak a vény nélkül kapható gyógyszerek és a gyógynövény-készítmények is.

Különösen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha az alábbi gyógyszerek valamelyikét szedi:

- alfentanil (fájdalomcsillapító és érzéstelenítő gyógyszer);
- asztemizol (allergia kezelésére szolgáló gyógyszer);
- ciszaprid (gyomorégés és savas reflux kezelésére szolgáló gyógyszer);
- paklitaxel (különböző daganatos megbetegedések kezelésére szolgáló gyógyszer);
- kinidin (bizonyos típusú szabálytalan szívverés kezelésére szolgáló gyógyszer);
- warfarin (vérrögök kezelésére vagy megelőzésére szolgáló gyógyszer);
- görcsrohamok vagy epilepsziás rohamok megelőzésére szolgáló gyógyszerek (például fenitoin és S-mefenitoin);
- az immunrendszert befolyásoló gyógyszerek (ciklosporin, szilrolimusz és takrolimusz).

Nem feltétlenül csak az itt felsorolt gyógyszerek léphetnek kölcsönhatásba az Itovebi-vel. Kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha nem biztos benne, hogy az Ön gyógyszere szerepel-e a fentebbi felsorolásban.

Terhesség

- Ne szedje az Itovebi-t, ha terhes, mivel lehetséges, hogy az Itovebi károsíthatja a magzatot.
- Ha Ön fogamzóképes, az Itovebi-kezelés megkezdése előtt kezelőorvosa ki fogja zárni a terhességet. Ez magában foglalhatja terhességi teszt elvégzését is.
- Ha teherbe esik a gyógyszer szedése alatt, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.
- Ha Ön vagy partnere gyermeket tervez, kérdezze meg erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

Fogamzásgátlás férfiak és nők számára

- Ha Ön fogamzóképes nő, nem hormonális fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia a kezelés alatt és az Itovebi-kezelés abbahagyását követő 1 hétig. Kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a megfelelő módszerekről.
- Ha Ön férfi és olyan partnere van, aki terhes vagy teherbe eshet, óvszert kell használnia a kezelés ideje alatt és az Itovebi-kezelés abbahagyását követő 1 hétig.

Szoptatás

- Az Itovebi szedése alatt és a kezelés abbahagyását követő 1 hétig nem szabad szoptatnia, mivel nem ismert, hogy ez a gyógyszer kiválasztódik-e az anyatejbe, és károsíthatja-e a csecsemőt.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Itovebi befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ha az Itovebi szedése során fáradtnak érzi magát, fokozottan ügyeljen rá, ha gépjárművet vezet, vagy szerszámokat illetve gépeket használ. Ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket, amíg nem biztos benne, hogy az ilyen tevékenységek elvégzéséhez szükséges képességeit nem befolyásolja a gyógyszer.

Az Itovebi laktózt és nátriumot tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz filmtablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni az Itovebi-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyi Itovebi-t kell bevenni?

Az Itovebi szokásos kezdő adagja naponta egyszer 9 mg.

Kezelőorvosa fogja meghatározni az Ön számára megfelelő adagot. Mindazonáltal felírhatnak Önnek:

- 6 mg-ot naponta egyszer, vagy
- 3 mg-ot naponta egyszer.

Attól függően, hogy hogyan reagál az Itovebi-kezelésre, kezelőorvosa módosíthatja az Itovebi adagját. Bizonyos mellékhatások esetén kezelőorvosa kisebb adag szedésére, a kezelés felfüggesztésére vagy a kezelés abbahagyására utasíthatja Önt.

Hogyan kell szedni az Itovebi-t?

Az Itovebi-t naponta egyszer, étkezés közben vagy attól függetlenül vegye be. Az Itovebi naponta ugyanabban az időben történő bevétele segít Önnek emlékezni arra, hogy mikor kell bevennie a gyógyszert.

Az Itovebi tablettákat egészben kell lenyelni; lenyelés előtt nem szabad szétrágni, összetörni vagy kettéosztani. Nem szabad lenyelni a tablettát, ha az törött, repedt vagy más okból sérült, mivel lehet, hogy így nem a teljes adagot veszi be.

Mennyi ideig kell szedni az Itovebi-t?

Folytassa az Itovebi szedését minden nap, ameddig kezelőorvosa máshogy nem rendeli.

Ez egy hosszú távú kezelés és esetleg hónapokig vagy évekig is eltarthat. Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja az Ön állapotát, hogy megbizonyosodjon arról, hogy a kezelés eléri a kívánt hatást.

Ha bármilyen kérdése van azzal kapcsolatban, hogy mennyi ideig kell szednie az Itovebi-t, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ha az előírtnál több Itovebi-t vett be

Ha az előírtnál több Itovebi-t vett be, azonnal beszéljen kezelőorvosával vagy menjen kórházba. Vigye magával a gyógyszer csomagolását és a betegájékoztatót.

Ha elfelejtette bevenni az Itovebi-t

Ha kihagyott egy adag Itovebi-t, a szokásos bevételi időponttól számított 9 órán belül még beveheti.

- Ha több mint 9 óra telt el a szokásos bevételi időpont óta, hagyja ki az arra a napra vonatkozó adagot.
- Másnap vegye be az adagot a szokásos bevételi időpontban.

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha közvetlenül az Itovebi bevétele után hányás lép fel

Ha hányás lép fel az Itovebi bevétele után, akkor aznap ne vegyen be pótló adagot. A következő napon vegye be az Itovebi adagját a szokásos bevételi időpontban.

Ha idő előtt abbahagyja az Itovebi szedését

Ne hagyja abba az Itovebi szedését, kivéve ha kezelőorvosa erre utasítja, vagy ha súlyos mellékhatásai vannak (lásd 4 pont „Lehetséges mellékhatások”), mivel a kezelés abbahagyása súlyosbíthatja a betegségét.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Beszéljen kezelőorvosával, ha az Itovebi-kezelés alatt az alábbi mellékhatásokat észleli. Előfordulhat, hogy orvosának kezelnie kell ezeket a tüneteket, ideiglenesen fel kell függesztenie a kezelést, csökkentenie kell az adagot, vagy végleg le kell állítania az Itovebi-kezelést.

Súlyos mellékhatások

Ha Önnél az alábbi mellékhatások bármelyike fellép, hagyja abba a gyógyszer szedését, és azonnal tájékoztassa kezelőorvosát:

- Magas vércukorszint (hiperglikémia) (nagyon gyakori; 10 beteg közül több mint 1 beteget érint), a tünetei közé tartoznak:
 - nehézlégzés;
 - émelygés és hányás (2 óránál tovább tartó);
 - gyomorfájdalom, erős szomjúságérzet vagy szájszárazság;
 - a szokásosnál gyakoribb vizeletürítés vagy a szokásosnál nagyobb vizeletmennyiség;
 - homályos látás;
 - szokatlan étvágyfokozódás;
 - testsúlycsökkenés, gyümölcsös szagú lehelet;
 - kipirult arc és száraz bőr, valamint szokatlan álmoság vagy fáradtságérzés.

- A szájnyálkahártya gyulladása (sztomatitisz) (nagyon gyakori; 10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet), a tünetei közé tartoznak:
 - a szájban jelentkező fájdalom;
 - pirosság;
 - duzzanat;
 - fekélyek.
- A magas vércukorszint súlyos szövődménye, amely a vérben lévő ketontestek magas szintjével jár (ketoacidózis), amelytől savasabbá válik a vér (nem gyakori; 100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet), és tünetei közé tartoznak:
 - légzési nehézség;
 - fejfájás;
 - émelygés;
 - hányás.

Egyéb mellékhatások

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha az alábbi mellékhatások bármelyikét észleli, vagy ha azok rosszabbodnak:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- hasmenés;
- a véralvadáshoz szükséges (amik a véralvadást segítik elő) alacsony szintje, ami szokatlan véraláfutásokat vagy vérzést okozhat (trombocitopénia);
- fáradtság;
- a vörösvértestek alacsony szintje (vérszegénység), amely fáradtságot, rossz közérzetet és sápadt bőrt okozhat;
- émelygés (hányinger);
- bőrkiütés;
- csökkent étvágy;
- fejfájás;
- hajhullás vagy a haj ritkulása (alopecia);
- fogyás;
- a glutamát-piruvát-transzamináz (a májenzimek egy típusa) szintjének vérvizsgálatokkal megállapított emelkedése;
- vérvizsgálatokkal megállapított alacsony káliumszint;
- hasi fájdalom;
- hányás;
- bőrszárazság;
- húgyúti fertőzés.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- vérvizsgálatokkal megállapított alacsony kalciumszint;
- szemszárazság;
- emésztési zavar (diszpepszia);
- a vérvizsgálatokkal megállapított magas inzulinszint (egy hormon, amely segít a szervezetnek a cukor felhasználásában);
- ízérzés zavara (diszgeuzia);
- kiütéssel járó bőrgyulladás (dermatitisz);
- szőrtüszők fertőzése vagy gyulladása (follikulitisz).

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha ezen mellékhatások bármelyikét észleli, vagy ha rosszabbodnak.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Itovebi-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buborékcsomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha a csomagolásban bármilyen sérülést, vagy felbontásra utaló jelet észlel, illetve ha a tabletta törött, repedt vagy más módon sérült.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Itovebi?

- A készítmény hatóanyaga az inavolizib.
- 3 mg inavolizibet tartalmaz 3 mg-os filmtablettánként.
- 9 mg inavolizibet tartalmaz 9 mg-os filmtablettánként.

Egyéb összetevők:

- Tablettamag (3 mg-os és 9 mg-os filmtabletta): laktóz-monohidrát, magnézium-sztearát (E 470b), mikrokristályos cellulóz (E 460), karboximetil-keményítõ-nátrium (lásd 2. pont "Az Itovebi laktózt és nátriumot tartalmaz").
- Filmbevonat (3 mg-os filmtabletta): részlegesen hidrolizált poli(vinil-alkohol), titán-dioxid (E 171), makrogol, talkum (E 553b), vörös vas-oxid (E 172).
- Filmbevonat (9 mg-os filmtabletta): részlegesen hidrolizált poli(vinil-alkohol), titán-dioxid (E 171), makrogol, talkum (E 553b), vörös vas-oxid (E 172), sárga vas-oxid (E 172).

Milyen az Itovebi külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Itovebi 3 mg filmtabletta piros színű, kerek, domború alakú, egyik oldalán "INA 3" mélynyomású jelzéssel ellátva. A filmtabletta átmérője körülbelül 6 mm.

Az Itovebi 9 mg filmtabletta rózsaszínű, ovális alakú, egyik oldalán "INA 9" mélynyomású jelzéssel ellátva. A filmtabletta mérete körülbelül 13 mm (hosszúság) × 6 mm (szélesség).

Az Itovebi filmtabletta dobozonként 28 × 1 db filmtablettát tartalmaz adagonként perforált buborékcsomagolásban.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

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

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.