

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Itovebi 3 mg apvalkotās tabletes

Itovebi 9 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Itovebi 3 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 3 mg inavoliziba (*inavolisibum*).

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 22 mg laktozes.

Itovebi 9 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 9 mg inavoliziba.

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 66 mg laktozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Itovebi 3 mg apvalkotās tabletes

Sarkana, apaļa, izliektas formas apvalkotā tablete ar iespaidumu "INA 3" vienā pusē. Aptuvenais diametrs: 6 mm.

Itovebi 9 mg apvalkotās tabletes

Rozā, ovāla apvalkotā tablete ar iespaidumu "INA 9" vienā pusē. Aptuvenais izmērs: 13 mm (garums), 6 mm (platums).

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Itovebi kombinācijā ar palbociklibu un fulvestrantu ir indicēts, lai ārstētu pieaugušus pacientus ar *PIK3CA* mutācijas, estrogēnu receptoru (ER) pozitīvu, HER2 negatīvu, lokāli progresējošu vai metastātisku krūts vēzi pēc recidīva adjuvantās endokrīnās terapijas laikā vai 12 mēnešu laikā pēc tās pabeigšanas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri iepriekš ārstēti ar CDK 4/6 inhibitoru (neo)adjuvantā terapijā, jābūt vismaz 12 mēnešu intervālam starp CDK 4/6 inhibitora terapijas pārtraukšanu un recidīva noteikšanu.

Sievietēm pirms menopauzes/perimenopauzes laikā un vīriešiem endokrīnā terapija jākombinē ar luteinizējošo hormonu atbrīvojošā hormona (*LHRH; luteinising hormone-releasing hormone*) agonistu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Itovebi jāuzsāk ārstam, kuram ir pieredze pretvēža terapijas lietošanā.

Pacienti ar ER pozitīvu, HER2 negatīvu, lokāli progresējošu vai metastātisku krūts vēzi ārstēšanai ar Itovebi jāizvēlas, pamatojoties uz to, vai audzēja vai plazmas paraugā ir viena vai vairākas *PIK3CA* mutācijas, izmantojot CE marķētu *in vitro* diagnostikas (IVD) medicīnisko ierīci ar atbilstošu paredzēto nolūku (skatīt 5.1. apakšpunktu). Ja ar CE marķēta IVD nav pieejama, jāizmanto alternatīvs validēts tests. Ja mutāciju nekonstatē vienā parauga tipā, mutāciju var konstatēt otrā parauga tipā, ja tas ir pieejams.

Devas

Ieteicamā Itovebi deva ir 9 mg iekšķīgi vienu reizi dienā kopā ar uzturu vai atsevišķi.

Itovebi jālieto kombinācijā ar palbociklibu un fulvestrantu. Ieteicamā palbocikliba deva ir 125 mg iekšķīgi vienu reizi dienā 21 dienu pēc kārtas, kam seko 7 dienas bez ārstēšanas, veidojot pilnu 28 dienu ciklu. Ieteicamā fulvestranta deva ir 500 mg, ko ievada intramuskulāri 1., 15. un 29. dienā, un pēc tam vienu reizi mēnesī. Sīkāku informāciju skatīt palbocikliba un fulvestranta zāļu aprakstā (ZA).

Sievietēm pirms menopauzes/perimenopauzes laikā un vīriešiem Itovebi terapijā jāiekļauj arī LHRH agonists saskaņā ar vietējo klīnisko praksi.

Ārstēšanas ilgums

Pacientus ieteicams ārstēt ar Itovebi līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

Atliktas vai izlaistas devas

Pacienti jāmudina lietot devu aptuveni vienā un tajā pašā laikā katru dienu. Ja Itovebi deva ir izlaista, to var lietot 9 stundu laikā pēc parastā lietošanas laika. Ja pagājušas vairāk nekā 9 stundas tajā dienā deva jāizlaiž. Nākamajā dienā Itovebi jālieto parastajā laikā. Ja pēc Itovebi devas lietošanas pacientam sākas vemšana, šajā dienā nedrīkst lietot papildu devu, un nākamajā dienā ierastajā laikā jāatsāk devu lietošana atbilstoši parastajai dozēšanas shēmai.

Devas pielāgošana

Nevēlamu blakusparādību novēršanai var būt nepieciešama Itovebi terapijas īslaicīga pārtraukšana, devas samazināšana vai terapijas pārtraukšana. Ieteicamās devas samazināšanas vadlīnijas nevēlamo blakusparādību gadījumā ir norādītas 1. tabulā.

1. tabula. Devas samazināšanas vadlīnijas nevēlamo blakusparādību gadījumā

Devas līmenis	Deva un shēma
Sākuma deva	9 mg dienā
Pirmā devas samazināšana	6 mg dienā
Otrā devas samazināšana	3 mg dienā ^a
^a Ja pacienti nepanes 3 mg dienas devu, ārstēšana ar Itovebi pilnīgi jāpārtrauc.	

Itovebi devu var atkārtoti palielināt līdz maksimālajai dienas devai 9 mg, pamatojoties uz ārstējošā ārsta veiktu pacienta klīnisko novērtējumu. Norādījumi par devas pielāgošanu noteiktu nevēlamo reakciju gadījumā ir sniegti 2.–4. tabulā.

Hiperglikēmija

2. tabula. Devas pielāgošana un ārstēšana hiperglikēmijas gadījumā

Glikozes līmenis tukšā dūšā^a	Ieteikums
> NAR līdz 160 mg/dl (> NAR līdz 8,9 mmol/l)	• Itovebi pielāgošana nav nepieciešama. • Apsvērt uztura modifikācijas (piemēram, diēta ar zemu ogļhidrātu saturu) un nodrošināt adekvātu hidratāciju. • Apsvērt iespēju uzsākt vai pastiprināt iekšķīgi lietojamas antihiperglikēmiskās terapijas^b lietošanu pacientiem ar hiperglikēmijas riska faktoriem^c.
> 160 līdz 250 mg/dl (> 8,9–13,9 mmol/l)	• Pārtraukt Itovebi lietošanu, līdz glikozes līmenis tukšā dūšā samazinās līdz ≤ 160 mg/dl (≤ 8,9 mmol/l). • Uzsākt vai pastiprināt antihiperglikēmiskās terapijas lietošanu^b. • Atsākt Itovebi lietošanu tādā pašā devas līmenī. • Ja glikozes līmenis tukšā dūšā 7 dienas saglabājas kā > 200–250 mg/dl (> 11,1–13,9 mmol/l), lietojot atbilstošu antihiperglikēmisku terapiju, ieteicams konsultēties ar veselības aprūpes speciālistu, kuram ir pieredze hiperglikēmijas ārstēšanā.
> 250 līdz 500 mg/dl (> 13,9–27,8 mmol/l)	• Pārtraukt Itovebi lietošanu. • Uzsākt vai pastiprināt antihiperglikēmiskās terapijas lietošanu^b. • Ja nepieciešams, nodrošināt atbilstošu hidratāciju. • Ja glikozes līmenis tukšā dūšā 7 dienu laikā pazeminās līdz ≤ 160 mg/dl (≤ 8,9 mmol/l), atsākt Itovebi lietošanu tādā pašā devā. • Ja glikozes līmenis tukšā dūšā pazeminās līdz ≤ 160 mg/dl (≤ 8,9 mmol/l) ≥ 8 dienu laikā, atsākt Itovebi lietošanu ar devu, kas ir par vienu līmeni zemāka (skatīt 1. tabulu). • Ja glikozes līmenis tukšā dūšā > 250 līdz 500 mg/dl (> 13,9–27,8 mmol/l) atkārtojas 30 dienu laikā, pārtraukt Itovebi lietošanu, līdz glikozes līmenis tukšā dūšā samazinās līdz ≤ 160 mg/dl (≤ 8,9 mmol/l). Atsākt Itovebi lietošanu ar devu, kas ir par vienu līmeni zemāka (skatīt 1. tabulu).

Glikozes līmenis tukšā dūšā ^a	Ieteikums
> 500 mg/dl (> 27,8 mmol/l)	- Pārtraukt Itovebi lietošanu. - Uzsākt vai pastiprināt antihiperglikēmiskās terapijas lietošanu^b. - Novērtēt, vai nav hipovolēmijas un ketozes, un nodrošināt atbilstošu hidratāciju. - Ja glikozes līmenis tukšā dūšā pazeminās līdz ≤ 160 mg/dl (≤ 8,9 mmol/l), atsākt Itovebi lietošanu ar devu, kas ir par vienu līmeni zemāka (skatīt 1. tabulu). - Ja glikozes līmenis tukšā dūšā > 500 mg/dl (> 27,8 mmol/l) atjaunojas 30 dienu laikā, pilnīgi pārtraukt Itovebi lietošanu.
NAR = normas augšējā robeža ^a Pirms terapijas uzsākšanas jāpārbauda glikozes līmenis tukšā dūšā (glikozes līmenis plazmā tukšā dūšā [<i>fasting plasma glucose</i> - FPG] vai glikozes līmenis asinīs tukšā dūšā [<i>fasting blood glucose</i> - FBG]). Šajā tabulā norādītais glikozes līmenis tukšā dūšā atspoguļo hiperglikēmijas klasifikāciju saskaņā ar Vispārējo nevēlamo blakusparādību terminoloģijas kritēriju (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – CTCAE) 4.03. versiju. ^b Jāuzsāk atbilstošas antihiperglikēmiskās terapijas, piemēram, metformīna, nātrija-glikozes kotransportiera-2 (SGLT2) inhibitoru, insulīna sensibilizatoru (piemēram, tiazolidīdionu), dipeptidilpeptidāzes-4 (DPP-4) inhibitoru vai insulīna lietošana un jāpārskata attiecīgā zāļu informācija par devām un devas titrēšanas ieteikumi, tai skaitā vietējās vadlīnijas par hiperglikēmijas ārstēšanu. Metformīns INAVO120 pētījumā tika ieteikts kā vēlamo sākotnējais līdzeklis. Skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu. ^c Informāciju par hiperglikēmijas riska faktoriem skatīt 4.4. apakšpunktā.	

Stomatīts

3. tabula. Devas pielāgošana un ārstēšana stomatīta gadījumā

Pakāpe ^a	Ieteikums
1. pakāpe	- Itovebi pielāgošana nav nepieciešama. - Uzsākt vai pastiprināt atbilstošu medicīnisko terapiju (piemēram, kortikosteroīdu saturošs mutes skalojamais līdzeklis) atbilstoši klīniskām indikācijām.
2. pakāpe	- Uz laiku pārtraukt Itovebi lietošanu, līdz traucējums uzlabojas līdz ≤ 1. pakāpei. - Uzsākt vai pastiprināt atbilstošu medicīnisko terapiju. Atsākt Itovebi lietošanu tādā pašā devas līmenī. - Atkārtotas 2. pakāpes stomatīta gadījumā pārtraukt Itovebi lietošanu, līdz stāvoklis uzlabojas līdz ≤ 1. pakāpei, pēc tam atsākt Itovebi lietošanu ar devu, kas ir par vienu līmeni zemāka (skatīt 1. tabulu).
3. pakāpe	- Uz laiku pārtraukt Itovebi lietošanu, līdz traucējums uzlabojas līdz ≤ 1. pakāpei. - Uzsākt vai pastiprināt atbilstošu medicīnisko terapiju. Atsākt Itovebi lietošanu ar devu, kas ir par vienu līmeni zemāka (skatīt 1. tabulu).
4. pakāpe	Pilnīgi pārtraukt Itovebi lietošanu.
^a Pamatojoties uz CTCAE versiju 5.0.	

4. tabula. Devas pielāgošana un citu nevēlamo blakusparādību ārstēšana

Pakāpe ^a	Ieteikums
Visām pakāpēm: uzsākt uzturošu terapiju un kontrolēt, atbilstoši klīniskām indikācijām.	
1. pakāpe	• Itovebi pielāgošana nav nepieciešama.
2. pakāpe	• Klīnisko indikāciju gadījumā apsvērt Itovebi terapijas pārtraukšanu, līdz stāvoklis uzlabojas līdz ≤ 1. pakāpei. • Atsākt Itovebi lietošanu tādā pašā devas līmenī.
3. pakāpe, pirmais notikums	• Pārtraukt Itovebi lietošanu, līdz stāvoklis uzlabojas līdz ≤ 1. pakāpei. • Pamatojoties uz klīnisko novērtējumu, atsākt Itovebi lietošanu ar tādu pašu devu vai devu, kas ir par vienu līmeni zemāka (skatīt 1. tabulu).
3. pakāpe, recidivējoša VAI 4. pakāpe, nav dzīvībai bīstama	• Pārtraukt Itovebi lietošanu, līdz stāvoklis uzlabojas līdz ≤ 1. pakāpei. • Atsākt Itovebi lietošanu ar devu, kas ir par vienu līmeni zemāka (skatīt 1. tabulu).
4. pakāpe, dzīvībai bīstama	• Pilnīgi pārtraukt Itovebi lietošanu.
^a Pamatojoties uz CTCAE versiju 5.0.	

Īpašas pacientu grupas

Pediatriskā populācija

Itovebi drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā no 0 līdz 17 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Gados vecāki cilvēki

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, pacientiem ≥ 65 gadu vecumā Itovebi deva nav jāpielāgo. Dati par ≥ 65 gadus veciem pacientiem ir ierobežoti (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Ieteicamā Itovebi sākuma deva pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (eGFR no 30 līdz < 60 ml/min, pamatojoties uz CKD-EPI) ir 6 mg iekšķīgi vienu reizi dienā. Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (eGFR no 60 līdz < 90 ml/min) devas pielāgošana nav nepieciešama. Itovebi drošums un efektivitāte pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem nav pierādīta (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (kopējais bilirubīns > NAR līdz ≤ 1,5 × NAR vai ASAT > NAR un kopējais bilirubīns ≤ NAR) devas pielāgošana nav nepieciešama. Itovebi drošums un efektivitāte pacientiem ar vidēji smagiem līdz smagiem aknu darbības traucējumiem nav pierādīta (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Itovebi paredzēts iekšķīgai lietošanai. Tabletes var lietot kopā ar uzturu vai bez tā. Tabletes jānorij veselas, un tās nedrīkst košļāt, sasmalcināt, izšķīdināt vai sadalīt.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Hiperglikēmija

Itovebi drošums un efektivitāte pacientiem ar 1. tipa cukura diabētu vai 2. tipa cukura diabētu, kuriem nepieciešama ilgstoša antihiperglikēmiskā terapija, nav pētīta, jo šie pacienti tika izslēgti no INAVO120 pētījuma. INAVO120 pētījuma Itovebi grupā tika iekļauts tikai 1 patients ar 2. tipa cukura diabētu, tas jāņem vērā, parakstot Itovebi pacientiem ar cukura diabētu. Pacientiem, kuriem anamnēzē ir cukura diabēts, ārstēšanas ar Itovebi laikā var būt nepieciešama pastiprināta antihiperglikēmiskā terapija un biežāka glikozes līmeņa kontrole tukšā dūšā. Terapiju ar Itovebi nedrīkst uzsākt, kamēr nav panākts optimāls glikozes līmenis tukšā dūšā. Pirms Itovebi lietošanas uzsākšanas ieteicams konsultēties ar veselības aprūpes speciālistu, kuram ir pieredze hiperglikēmijas ārstēšanā.

Ar Itovebi ārstētiem pacientiem bieži ziņots par hiperglikēmiju. Ir bijuši smagi hiperglikēmijas gadījumi, tai skaitā ketoacidoze ar letālām komplikācijām.

Pētījumā INAVO120 hiperglikēmiju ārstēja ar antihiperglikēmisku terapiju un Itovebi pielāgošanu atbilstoši klīniskajām indikācijām (skatīt 4.8. apakšpunktu). Hiperglikēmijas glābējterapijai var izmantot īslaicīgas darbības insulīnu. Pieredze par lietošanu pacientiem, kuri saņem insulīnu Itovebi terapijas laikā, ir ierobežota. Jāapsver hipoglikēmijas iespējamība, lietojot antihiperglikēmiskos līdzekļus (piemēram, insulīnu, sulfonilurīnvielas atvasinājumus) hiperglikēmijas ārstēšanai pirms Itovebi lietošanas pārtraukšanas vai izbeigšanas.

Pirms ārstēšanas ar Itovebi uzsākšanas pacienti jāinformē par hiperglikēmijas pazīmēm un simptomiem (piemēram, pārmērīgām slāpēm, biežāku urinēšanu, neskaidru redzi, garīgu apjukumu, apgrūtinātu elpošanu vai palielinātu ēstgribu ar ķermeņa masas zudumu) un jālūdz nekavējoties sazināties ar veselības aprūpes speciālistu, ja rodas šie simptomi. Pirms ārstēšanas un tās laikā jānodrošina optimāla hidratācija.

Pirms ārstēšanas ar Itovebi uzsākšanas un regulāri ārstēšanas laikā pacientiem jāpārbauda glikozes līmenis tukšā dūšā (FPG vai FBG) un HbA_{1c} (skatīt 5. tabulu). Pacientiem, kuriem ir hiperglikēmijas riska faktori vai kuriem rodas hiperglikēmija, jāapsver glikozes līmeņa tukšā dūšā kontrole mājās. Pacientiem ar hiperglikēmijas riska faktoriem var apsvērt premedikāciju ar metformīnu. Visi pacienti jāinformē par dzīvesveida izmaiņām (piemēram, uztura izmaiņām, fiziskām aktivitātēm).

5. tabula. Glikozes līmeņa tukšā dūšā kontroles un HbA_{1C} shēma

	Ieteicamā shēma glikozes līmeņa tukšā dūšā un HbA_{1C} līmeņa kontrolei visiem ar Itovebi ārstētajiem pacientiem
Skrīninga laikā pirms ārstēšanas ar Itovebi uzsākšanas	Pārbaudīt glikozes līmeni tukšā dūšā (FPG vai FBG) un HbA _{1C} līmeni, kā arī optimizēt glikozes līmeni pacienta asinīs (skatīt 2. tabulu).
Pēc ārstēšanas ar Itovebi uzsākšanas	Glikozes līmeņa tukšā dūšā uzraudzību/pašuzraudzību veikt pirmajā nedēļā (no 1. līdz 7. dienai) vienu reizi ik pēc 3 dienām, nākamās 3 nedēļas (no 8. līdz 28. dienai) vienu reizi nedēļā, nākamās 8 nedēļas vienu reizi ik pēc 2 nedēļām, pēc tam ik pēc 4 nedēļām, un atbilstoši klīniskajām indikācijām*. Apsvērt biežāku glikozes līmeņa tukšā dūšā uzraudzību/pašuzraudzību, kā klīniski indicēts,* pacientiem ar hiperglikēmijas riska faktoriem, ieskaitot, bet ne tikai, prediabētu vai cukura diabētu, HbA_{1C} ≥ 5,7%, KMI ≥ 30 kg/m², ≥ 45 gadu vecumā, gestācijas diabētu anamnēzē un diabētu ģimenes anamnēzē. Pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto kortikosteroīdus, kuriem ir interkurentas infekcijas vai citi stāvokļi, kuru gadījumā var būt nepieciešama pastiprināta glikēmijas kontrole, lai novērstu traucētu glikozes metabolisma pasliktināšanos un iespējamās komplikācijas, tai skaitā diabētisku ketoacidozi, biežāk jānosaka glikozes līmenis tukšā dūšā. Šiem pacientiem papildus glikozes līmenim tukšā dūšā ieteicama HbA_{1C} un ketonu (vēlams asinīs) kontrole. Ja nepieciešams, uzsākt vai pielāgot antihiperglikēmisko terapiju (skatīt 4.2. apakšpunktu). Kontrolēt HbA_{1C} ik pēc 3 mēnešiem.
Ja pēc Itovebi terapijas uzsākšanas rodas hiperglikēmija	Rūpīgāk kontrolēt glikozes līmeni tukšā dūšā, kā klīniski indicēts*. Pamatojoties uz hiperglikēmijas smaguma pakāpi, Itovebi lietošanu var uz laiku pārtraukt, samazināt, vai pilnīgi pārtraukt, kā aprakstīts 2. tabulā (skatīt 4.2. apakšpunktu). Antihiperglikēmiskās terapijas laikā turpināt kontrolēt glikozes līmeni tukšā dūšā vismaz vienu reizi nedēļā 8 nedēļas, pēc tam vienu reizi 2 nedēļas, un atbilstoši klīniskajām indikācijām*.
* Visa glikozes līmeņa kontrole jāveic pēc ārsta ieskatiem atbilstoši klīniskām indikācijām.	

Stomatīts

Ir ziņots par stomatītu pacientiem, kuri ārstēšanā saņem Itovebi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pamatojoties uz stomatīta smaguma pakāpi Itovebi lietošanu var uz laiku pārtraukt, samazināt, vai pilnīgi pārtraukt (skatīt 3. tabulu).

INAVO120 pētījumā stomatīta profilaksei tika ieteikts lietot kortikosteroīdu saturošu mutes skalojamo līdzekli. Starp pacientiem, kuri saņēma Itovebi kombinācijā ar palbociklibu un fulvestrantu, 19,1% un 1,2% pacientu tika lietota attiecīgi deksametazonu vai triamcinolonu saturoša profilakse.

Pacientiem jāiesaka sākt lietot kortikosteroīdu saturošs mutes skalojamais līdzeklis bez spirta, tiklīdz parādās pirmās stomatīta pazīmes, un izvairīties no spirtu vai peroksīdu saturošiem mutes skalošanas līdzekļiem, jo tie var pasliktināt stāvokli (skatīt 4.8. apakšpunktu). Jāapsver uztura izmaiņas (piemēram, izvairīšanās no pikantiem pārtikas produktiem).

Lietošana pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši CDK4/6 inhibitoru

Informācija par Itovebi, palbocikliba un fulvestranta kombinācijas efektivitāti pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši CDK4/6 inhibitoru kā daļu no neoadjuvantas vai adjuvantas terapijas, ir ļoti ierobežota. Šādiem pacientiem efektivitāte var būt zemāka.

Laktoze

Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā apvalkotajā tabletē, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

CYP inhibitori un induktori

Klīnisko pētījumu rezultāti liecina, ka galvenos inavoliziba metabolītus nemediē CYP enzīmi un ka galvenais metabolisma ceļš bija hidrolīze. Tas liecina par zemu klīniski nozīmīgas mijiedarbības iespējamību starp inavolizibu un CYP inhibitoriem vai induktoriem.

CYP substrāti

Inavolizibs inducē CYP3A un ir no laika atkarīgs CYP3A inhibitors *in vitro*. Tāpēc inavolizibs jālieto piesardzīgi kombinācijā ar jutīgiem CYP3A4 substrātiem ar šauru terapeitisko indeksu (piemēram, alfentanilu, astemizolu, cisapridu, ciklosporīnu, hinidīnu, sirolimu, takrolimu), jo inavolizibs var palielināt vai samazināt šo substrātu sistēmisko iedarbību.

Turklāt inavolizibs inducē CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 un CYP2C19 *in vitro*. Tāpēc inavolizibs jālieto piesardzīgi kombinācijā ar jutīgiem šo enzīmu substrātiem ar šauru terapeitisko indeksu (piemēram, paklitakselu, varfarīnu, fenitoīnu, S-mefenitoīnu), jo inavolizibs var samazināt šo substrātu sistēmisko iedarbību un līdz ar to izraisīt efektivitātes samazināšanos.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietes

Pacientiem jāiesaka lietot efektīvu nehormonālu kontracepciju ārstēšanas laikā ar Itovebi un 1 nedēļu pēc pēdējās Itovebi devas lietošanas.

Vīrieši

Nav zināms, vai inavolizibs izdalās spermā. Lai izvairītos no iespējamās iedarbības uz augli grūtniecības laikā, pacientiem vīriešiem, kuru partneres ir sievietes ar reproduktīvo potenciālu, vai grūtnieces, ārstēšanas laikā ar Itovebi un 1 nedēļu pēc pēdējās Itovebi devas lietošanas jālieto prezervatīvs.

Grūtniecība

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu pirms Itovebi terapijas uzsākšanas ir jāpārbauda grūtniecības statuss. Grūtnieces skaidri jāinformē par iespējamo risku auglim.

Dati par inavoliziba lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Grūtniecības laikā un sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kuras nelieto kontracepciju, Itovebi lietošana nav ieteicama.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai inavolizibs/metabolīti izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Terapijas laikā ar Itovebi un 1 nedēļu pēc pēdējās Itovebi devas lietošanas barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

Fertilitāte

Dati par inavoliziba ietekmi uz cilvēku fertilitāti nav pieejami. Pamatojoties uz pētījumiem ar dzīvniekiem, inavolizibs var ietekmēt fertilitāti sievietēm un vīriešiem ar reproduktīvo potenciālu (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Itovebi nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, jo ārstēšanas laikā ar Itovebi ziņots par nogurumu.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežākās nevēlamās blakusparādības pacientiem, kuri saņēma Itovebi, bija hiperglikēmija (59,9%), stomatīts (51,2%), caureja (48,1%), trombocitopēnija (48,1%), nogurums (37,7%), anēmija (37%), slikta dūša (27,8%), samazināta ēstgriba (23,5%), izsitumi (22,8%), galvassāpes (21%), samazināta ķermeņa masa (17,3%), vemšana (14,8%), un urīnceļu infekcija (13%).

Visbiežāk ziņotās nopietnās nevēlamās blakusparādības pacientiem, kuri saņēma Itovebi, bija anēmija (1,9%), caureja (1,2%) un urīnceļu infekcija (1,2%).

Nevēlamās blakusparādības dēļ Itovebi lietošanu pilnīgi pārtrauca 3,1% pacientu. Nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ Itovebi lietošana tika pilnīgi pārtraukta bija hiperglikēmija (1,2%), stomatīts (0,6%), paaugstināts alanīna transamināžu (ALAT) līmenis (0,6%) un samazināta ķermeņa masa (0,6%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības, pamatojoties uz datiem par 162 pacientiem ar lokāli progresējošu vai metastātisku krūts vēzi, kuri saņēma Itovebi kombinācijā ar palbociklibu un fulvestrantu INAVO120 3. fāzes randomizētā pētījumā, un no pēcreģistrācijas uzraudzības norādītas 6. tabulā atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai. Ārstēšanas ar Itovebi ilguma mediāna analīzes brīdī bija 9,2 mēneši (diapazons: no 0 līdz 38,8 mēnešiem).

Katrā orgānu sistēmas grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas pēc biežuma, vispirms norādot visbiežāk sastopamās blakusparādības. Atbilstošā sastopamības biežuma kategorija katrai nevēlamajai blakusparādībai ir noteikta, izmantojot šādu klasifikāciju: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

6. tabula. Nevēlamās blakusparādības, kas novērotas ar Itovebi ārstētiem pacientiem

Orgānu sistēmu klase Nevēlamā blakusparādība	Itovebi + palbociklībs + fulvestrants N = 162		
	Biežuma kategorija (visas pakāpes)	Visas pakāpes (%)	3.–4. pakāpe (%)
Infekcijas un infestācijas			
Urīnceļu infekcija	Ļoti bieži	13	1,2*
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			
Trombocitopēnija	Ļoti bieži	48,1	14,2
Anēmija	Ļoti bieži	37	6,2*
Vielmaiņas un uztures traucējumi			
Hiperglikēmija ^a	Ļoti bieži	59,9	5,6*
Samazināta ēstgriba	Ļoti bieži	23,5	0
Hipokaliēmija	Ļoti bieži	16	2,5
Hipokalcēmija	Bieži	8,6	1,2*
Ketoacidoze	Retāk ^b	–	–
Nervu sistēmas traucējumi			
Galvassāpes	Ļoti bieži	21	0
Acu bojājumi			
Sausā acs	Bieži	8,6	0
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi			
Stomatīts ^c	Ļoti bieži	51,2	5,6*
Caureja	Ļoti bieži	48,1	3,7*
Slikta dūša	Ļoti bieži	27,8	0,6*
Vēdera sāpes	Ļoti bieži	15,4	0,6*
Vemšana	Ļoti bieži	14,8	0,6*
Disgeizija	Bieži	8,6	0
Dispepsija	Bieži	8	0
Ādas un zemādas audu bojājumi			
Izsitumi ^d	Ļoti bieži	22,8	0
Alopēcija	Ļoti bieži	18,5	0
Sausa āda ^e	Ļoti bieži	13	0
Dermatīts ^f	Bieži	2,5	0
Folikulīts	Bieži	1,2	0
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā			
Nogurums	Ļoti bieži	37,7	1,9*

Orgānu sistēmu klase Nevēlamā blakusparādība	Itovebi + palbociklībs + fulvestrants N = 162		
	Biežuma kategorija (visas pakāpes)	Visas pakāpes (%)	3.–4. pakāpe (%)
Izmeklējumi			
Paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis	Ļoti bieži	17,3	3,7*
Samazināta ķermeņa masa	Ļoti bieži	17,3	3,7*
Paaugstināts insulīna līmenis asinīs	Bieži	6,2	0
Klasifikācija atbilstoši CTCAE 5.0 versijai. * 4. pakāpes notikumi netika novēroti. ^a Ietver hiperglikēmiju, paaugstinātu glikozes līmeni asinīs, hiperglikēmijas krīzi, paaugstinātu glikētā seruma proteīna līmeni, traucētu glikozes toleranci, cukura diabētu, 2. tipa cukura diabētu un paaugstinātu glikozētā hemoglobīna līmeni. ^b Pēcreģistrācijas periodā ziņotā blakusparādība. Sastopamības biežuma kategorija tika noteikta kā 95% ticamības intervāla augšējā robeža, kas aprēķināta, pamatojoties uz kopējo Itovebi lietojušo pacientu skaitu klīniskajos pētījumos. ^c Ietver aftozu čūlu, glosītu, glosodīniju, lūpu ulcerāciju, mutes ulcerāciju, gļotādas iekaisumu un stomatītu. ^d Ietver izsitumus, eritematozus izsitumus, makulopapulozus izsitumus, papulozus izsitumus, niezošus izsitumus un pustulozus izsitumus. ^e Ietver sausu ādu, ādas plaisas, kserozi un kserodermiju. ^f Ietver dermatītu, aknes veida dermatītu un bullozu dermatītu.			

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Hiperglikēmija

INAVO120 pētījumā par jebkuras pakāpes hiperglikēmiju ziņoja 59,9% pacientu, kurus ārstēja ar Itovebi kombinācijā ar palbociklību un fulvestrantu; par 2. un 3. pakāpes notikumiem ziņoja attiecīgi 38,3% un 5,6% pacientu (pamatojoties uz CTCAE versiju 5.0). Starp pacientiem, kuriem radās hiperglikēmija, jaunu hiperglikēmijas notikumu rašanās biežums bija vislielākais pirmajos divos ārstēšanas mēnešos, un laika mediāna līdz pirmajam rašanās brīdim bija 7 dienas (diapazons: no 2 līdz 955 dienām).

No 97 pacientiem, kuri saņēma Itovebi kombinācijā ar palbociklību un fulvestrantu un kuriem radās hiperglikēmija, 74,2% (72/97) saņēma antihiperglikēmiskās zāles, tai skaitā SGLT2 inhibitorus, tiazolidīdionus un DPP-4 inhibitorus hiperglikēmijas profilaksei vai ārstēšanai. Visi pacienti, kuri saņēma antihiperglikēmiskās zāles, saņēma metformīnu monoterapijā vai kombinācijā ar citām zālēm pret hiperglikēmiju (t. i., insulīnu, DPP-4 inhibitoriem un sulfonilurīnvielas atvasinājumiem); un 11,3% (11/97) saņēma insulīnu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem glikozes līmenis tukšā dūšā bija > 160 mg/dl (> 8,9 mmol/l) un kuriem vismaz vienā līmenī (skatīt 2. tabulu) glikozes līmenis tukšā dūšā uzlabojās (n = 52), laika mediāna līdz uzlabojumam bija 8 dienas (diapazons: no 2 līdz 43 dienām).

Hiperglikēmijas dēļ Itovebi lietošanu pārtrauca 27,8% pacientu, Itovebi devu samazināja 2,5% pacientu un Itovebi lietošanu pilnīgi pārtrauca 1,2% pacientu.

Stomatīts

Par stomatītu ziņots 51,2% pacientu, kuri ārstēti ar Itovebi kombinācijā ar palbociklību un fulvestrantu; par 1. pakāpes notikumiem ziņots 32,1% pacientu, par 2. pakāpes notikumiem – 13,6%

pacientu un par 3. pakāpes notikumiem – 5,6% pacientu. Pacienti, kuriem radās stomatīts, laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 13 dienas (diapazons: no 1 līdz 610 dienām).

Stomatīta dēļ Itovebi lietošanu pārtrauca 9,9% pacientu, Itovebi devu samazināja 3,7% pacientu un Itovebi lietošanu pilnīgi pārtrauca 0,6% pacientu.

No pacientiem, kuri saņēma Itovebi kombinācijā ar palbociklibu un fulvestrantu, 24,1% stomatīta ārstēšanai lietoja mutes skalojamo līdzekli, kas satur deksametazonu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Caureja

Par caureju ziņots 48,1% ar Itovebi kombinācijā ar palbociklibu un fulvestrantu ārstēto pacientu; par 1. pakāpes notikumiem ziņots 27,8% pacientu, par 2. pakāpes notikumiem – 16,7% pacientu un par 3. pakāpes notikumiem – 3,7% pacientu. Pacienti, kuriem radās caureja, laika mediāna līdz rašanās brīdim bija 15 dienas (diapazons: no 2 līdz 602 dienām).

Caurejas dēļ Itovebi lietošanu pārtrauca 6,8% pacientu, Itovebi devu samazināja 1,2% pacientu, un neviens pacients Itovebi lietošanu nepārtrauca.

Pretcaurejas zāles (piemēram, loperamīdu) simptomu ārstēšanai lietoja 28,4% pacientu, kuri saņēma Itovebi kombinācijā ar palbociklibu un fulvestrantu.

Gados vecāki cilvēki

Itovebi drošuma analīze, salīdzinot ≥ 65 gadus vecus pacientus (14,8%) ar jaunākiem pacientiem (85,2%), liecina par lielāku Itovebi devas pielāgošanas/lietošanas pārtraukšanas sastopamību (79,2%, salīdzinot ar 68,1%).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Lielākā Itovebi deva, ko lietoja INAVO120 pētījumā, bija 18 mg vienam pacientam. Šis nejaušas pārdozēšanas notikums tika atrisināts vienas dienas laikā, un tā dēļ nebija nepieciešama ārstēšana vai pētījuma zāļu devu pielāgošana.

Pārdozēšanas gadījumā pacienti rūpīgi jānovēro un tiem jānozīmē atbalstoša aprūpe. Itovebi antidoti nav zināmi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, PI3K inhibitori, ATK kods: [vēl nav piešķirts](#)

Darbības mehānisms

Inavolizibs ir fosfatidilinozitol-4,5-bifosfāta 3-kināzes (PI3K) katalītiskās apakšvienības alfa izoformas proteīna (p110 α ; kodē *PIK3CA* gēns) inhibitors. Turklāt inavolizibs veicina mutējušā p110 α (mutantu sadalītāja) noārdīšanos. HR pozitīva krūts vēža gadījumā PI3K signālceļš parasti ir disregulēts, bieži vien *PIK3CA* mutāciju aktivizēšanās dēļ. Ar savu divējādo darbības mehānismu

inavolizibis inhibē PI3K ceļa lejupejo mērķu aktivitāti, ieskaitot AKT, kā rezultātā samazinās šūnu proliferācija un apoptozes indukcija krūts vēža šūnu līnijās ar *PIK3CA* mutāciju.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Lokāli progresējošs vai metastātisks krūts vēzis

Pacienti šajā situācijā, pamatojoties uz INAVO120 pētījuma datiem, ir definēti kā endokrīni rezistenti pacienti (slimības recidīvs adjuvantās endokrīnās terapijas laikā vai 12 mēnešu laikā pēc tās pabeigšanas), kuri iepriekš nav saņēmuši lokāli progresējošas vai metastātiskas slimības ārstēšanu.

INAVO120

Itovebi efektivitāte kombinācijā ar palbociklibu un fulvestrantu tika novērtēta 3. fāzes randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā pieaugušiem pacientiem ar *PIK3CA* mutāciju, HR pozitīvu, HER2 negatīvu, lokāli progresējošu vai metastātisku krūts vēzi, kuru slimība progresēja adjuvantās endokrīnās terapijas (endokrīnā rezistence) laikā vai 12 mēnešu laikā pēc tās pabeigšanas un kuri iepriekš nebija saņēmuši sistēmisku terapiju lokāli progresējošas vai metastātiskas slimības ārstēšanai. Pētījumā tika iekļauti pacienti, kuri iepriekš bija saņēmuši (neo)adjuvantu endokrīno terapiju, ieskaitot CDK4/6 inhibitoru, ja progresēšanas notikums radies > 12 mēnešus kopš (neo)adjuvantās terapijas CDK4/6 inhibitoru daļas pabeigšanas, un kuriem bija HbA_{1C} < 6% un glikozes līmenis tukšā dūšā < 126 mg/dl. No pētījuma tika izslēgti pacienti ar 1. tipa cukura diabētu vai 2. tipa cukura diabētu, kuriem pētījuma terapijas sākumā bija nepieciešama pastāvīga antihiperglikēmiska terapija, pacienti, kuri iepriekš bija saņēmuši ārstēšanu ar fulvestrantu (izņemot neoadjuvantas terapijas ietvaros, kuras ilgums bija ≤ 6 mēneši), un pacienti ar zināmām un neārstētām metastāzēm CNS vai aktīvām metastāzēm CNS (kuriem novērota progresēšana vai bija nepieciešama pretkrampju līdzekļu vai kortikosteroīdu lietošana simptomu kontrolei).

PIK3CA mutācijas statusu prospektīvi noteica, testējot no plazmas iegūtu cirkulējošu audzēja DNS (caDNS), izmantojot jaunās paaudzes gēnu sekvencēšanas (NGS; *next-generation sequencing*) testu (*FoundationOne® Liquid CDx* testu vai *PredicineCARE™*), kas veikts centrālajā laboratorijā (87,4%), vai vietējās laboratorijās (12,6%), izmantojot dažādas validētas polimerāzes ķēdes reakcijas (PĶR) vai NGS testus audzēja audos vai plazmā. Iekļaušanai piemērotas bija šādas *PIK3CA* mutācijas norādīto aminoskābju pozīcijās: 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 un M1043I/T/V. Vismaz vienā aminoskābju pozīcijā katrā no pētījumā iekļauto pacientu paraugos tika identificēta vismaz viena piemērota *PIK3CA* mutācija. Pamatojoties uz centrālā *FoundationOne® Liquid CDx* testa rezultātiem, visbiežākās *PIK3CA* izmaiņas bija īsie varianti H1047 aminoskābēm (n=115, 42,6%), E545 (n=58, 21,5%) un E542 (n=39, 14,4%). 25 pacientiem paraugos bija vairāk nekā viena *PIK3CA* izmaiņa (t.i., multiplas *PIK3CA* mutācijas), un 33 pacientiem bija retāk sastopamas *PIK3CA* izmaiņas.

Kopumā 325 pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1, lai saņemtu vai nu Itovebi 9 mg (n = 161), vai placebo (n = 164) iekšķīgi vienu reizi dienā kombinācijā ar palbociklibu un fulvestrantu līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei. Turklāt sievietes un vīrieši pirms menopauzes/perimenopauzes laikā visu terapijas laiku saņēma LHRH agonistu. Randomizācija tika stratificēta pēc viscerālas slimības esamības (jā vai nē), endokrīnās rezistences (primārā vai sekundārā) un ģeogrāfiskā reģiona (Ziemeļamerika/Rietumeiropa, Āzija, cits).

Sākotnējie demogrāfiskie un slimības rādītāji bija: vecuma mediāna 54 gadi (diapazons: no 27 līdz 79 gadiem, 18,2% bija ≥ 65 gadus veci); 98,2% sievietes; 38,2% pirms menopauzes/perimenopauzes; 58,8% baltās rases, 38,2% aziātu, 2,5% nezināmas izcelsmes, 0,6% melnās rases vai afroamerikāņu; 6,2% spāņu vai latīņamerikāņu izcelsmes; un funkcionālā stāvokļa novērtējums pēc *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) skalas bija 0 (63,4%) vai 1 (36,3%). Tamoksifēns (56,9%) un aromatāzes inhibitori (50,2%) bija visbiežāk izmantotās adjuvantās endokrīnās terapijas. Trīs (0,9%) pacienti iepriekš bija saņēmuši CDK4/6 inhibitoru terapiju. Pacientu demogrāfiskie un sākotnējie slimības rādītāji pētījuma grupās bija līdzsvaroti un salīdzināmi.

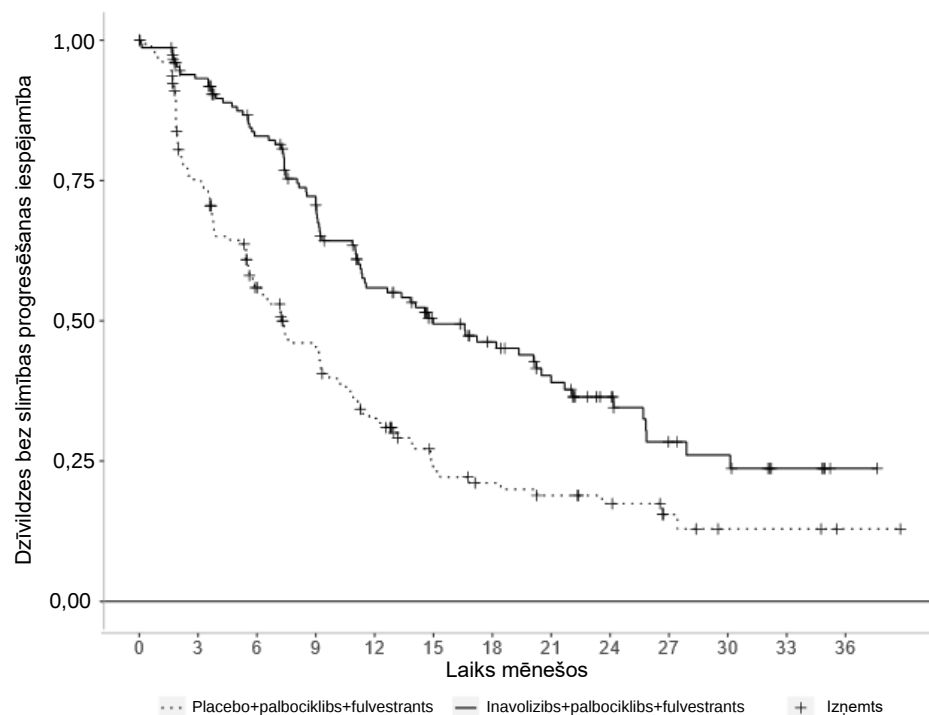
Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija pētnieka (INV) novērtētā dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS; *progression-free survival*), izmantojot Norobežotu audzēju atbildes reakcijas novērtēšanas kritērijus (RECIST; *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) 1.1. versija. Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji bija kopējā dzīvildze (OS; *overall survival*), objektīvās atbildes reakcijas rādītājs (ORR; *objective response rate*), labākā kopējā atbildes reakcija (BOR; *best overall response*), klīniskā ieguvuma rādītājs (CBR; *clinical benefit rate*), atbildes reakcijas ilgums (DOR; *duration of response*) un laiks līdz apstiprinātam sāpju, fiziskās funkcijas, lomas funkcijas un vispārējā veselības stāvokļa/ar veselību saistītās dzīves kvalitātes (HRQoL; *global health status/health-related quality of life*) pasliktinājumam (TTCD; *time to confirmed deterioration*).

Efektivitātes rezultāti ir apkopoti 7. tabulā, 1.un 2. attēlā. INV vērtētos PFS rezultātus apstiprināja konsekventi maskēta neatkarīga centrālā pārskata (BICR; *blinded independent central review*) novērtējuma rezultāti.

7. tabula. Efektivitātes rādītāji pacientiem ar lokāli progresējošu vai metastātisku krūts vēzi pētījumā INAVO120

Efektivitātes mērķa kritērijs	Itovebi + palbociklībs + fulvestrants N = 161	Placebo + palbociklībs + fulvestrants N = 164
INV novērtētā dzīvildze bez slimības progresēšanas ^a		
Pacienti ar notikumu, n (%)	82 (50,9)	113 (68,9)
Mediāna, mēneši (95% TI)	15 (11,3; 20,5)	7,3 (5,6; 9,3)
Riska attiecība (95% TI)	0,43 (0,32; 0,59)	
p vērtība	< 0,0001	
Kopējā dzīvildze ^{b,c}		
Pacienti ar notikumu, n (%)	72 (44,7)	82 (50)
Mediāna, mēneši (95% TI)	34 (28,4; 44,8)	27 (22,8; 38,7)
Riska attiecība (95% TI)	0,67 (0,48; 0,94)	
p vērtība	0,0190	
Objektīvās reakcijas rādītājs ^{b,d}		
Pacienti ar CR vai PR, n (%)	101 (62,7)	46 (28)
95% TI	(54,8; 70,2)	(21,3; 35,6)
p vērtība	< 0,0001	
Atbildes reakcijas ilgums ^b		
DOR mediāna, mēneši (95% TI)	19,2 (14,7; 28,3)	11,1 (8,5; 20,2)
TI = ticamības intervāls; CR = pilnīga atbildes reakcija; PR = daļēja atbildes reakcija		
^a Saskaņā ar RECIST versiju 1.1. Pamatojoties uz primāro analīzi (klīnisko datu apkopošanas datums: 2023. gada 29. septembris)		
^b Pamatojoties uz galīgo kopējās dzīvildzes analīzi (klīnisko datu apkopošanas datums: 2024. gada 15. novembris).		
^c Iepriekš noteiktā statistiskā nozīmīguma robeža bija p < 0,0469.		
^d Saskaņā ar RECIST versiju 1.1. ORR tiek definēta kā pacientu ar CR vai PR proporcija, kas iegūta divas reizes pēc kārtas ar > 4 nedēļu intervālu, kā noteicis pētnieks.		

1. attēls. INV novērtētā dzīvildze bez slimības progresēšanas pacientiem ar lokāli progresējošu vai metastātisku krūts vēzi INAVO120

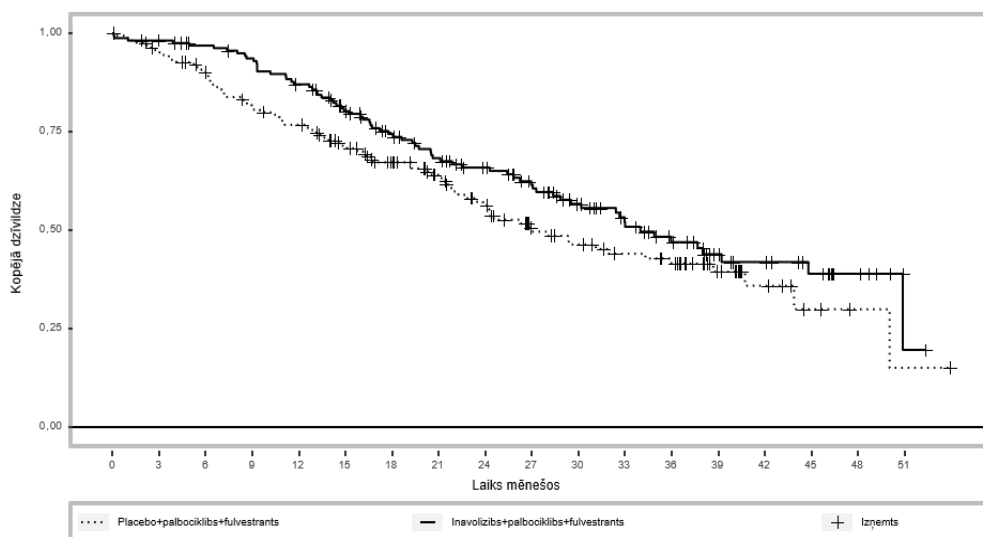


Riskam pakļautie pacienti:

Placebo+palbociklībs+fulvestrāns	164	113	77	59	40	23	19	16	12	6	3	3	1
Inavolizībs+palbociklībs+fulvestrāns	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

Laiks mēnešos

1 attēls. Kopējā dzīvildze bez slimības progresēšanas pacientiem ar lokāli progresējošu vai metastātisku krūts vēzi INAVO120



Riskam pakļautie pacienti:

Placebo+palbociklībs+fulvestrāns	164	155	142	127	119	104	90	77	63	48	42	36	32	18	10	4	2	1
Inavolizībs+palbociklībs+fulvestrāns	161	155	149	142	131	114	99	88	78	67	54	43	34	22	19	13	7	1
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51

Laiks mēnešos

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par Itovebi visās pediatriskās populācijas apakšgrupās ar krūts vēzi (informāciju par lietošanu pediatriskajai populācijai skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Inavoliziba farmakokinētika tika pētīta veselām pētāmām personām un pacientiem ar lokāli progresējošiem vai metastātiskiem audzējiem ar *PIK3CA* mutāciju, tai skaitā krūts vēzi, lietojot iekšķīgi devu diapazonā no 6 mg līdz 12 mg dienā, un veselām pētāmām personām, lietojot vienu 9 mg devu.

Inavoliziba farmakokinētika ir norādīta kā ģeometriskā vidējā vērtība (ģeometriskais variācijas koeficients [ġeo VK] %) pēc apstiprināto ieteicamo devu lietošanas, ja vien nav norādīts citādi. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, inavoliziba līdzsvara stāvokļa AUC bija 1 019 h*ng/ml (29%) un C_{max} bija 67 ng/ml (28%). Paredzams, ka līdzsvara koncentrācija tiks sasniegta līdz 5. dienai.

Lietojojot 9 mg vienu reizi dienā, ģeometriskā vidējā akumulācijas attiecība bija apmēram 2 reizes.

Uzsūkšanās

Pēc 9 mg inavoliziba dienas devas iekšķīgas lietošanas tukšā dūšā līdzsvara stāvoklī laika mediāna līdz maksimālās koncentrācijas plazmā sasniegšanai (T_{max}) bija 3 stundas (diapazons: 0,5 līdz 4 stundas).

Inavoliziba absolūtā perorālā biopieejamība bija 76%.

Uztura ietekme

Netika novērota klīniski nozīmīga uztura ietekme uz inavoliziba iedarbību. AUC_{0-24} ģeometriskā vidējā attiecība (GMR) (90% TI), salīdzinot pēc ēšanas un tukšā dūšā, bija 0,895 (0,737–1,09) pēc vienas devas un 0,876 (0,701–1,09) līdzsvara koncentrācijā. C_{max} GMR (90% TI), salīdzinot pēc ēšanas un tukšā dūšā, bija 0,925 (0,748–1,14) pēc vienas devas un 0,910 (0,712–1,16) līdzsvara koncentrācijā.

Izkliede

Cilvēka organismā ar plazmas proteīniem saistās 37% inavoliziba, un pārbaudīto koncentrāciju diapazonā (0,1–10 μ M) tas nebija atkarīgs no koncentrācijas. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, cilvēkiem aprēķinātais inavoliziba izkļādes tilpums līdzsvara koncentrācijā ir 155 litri (26%).

Biotransformācija

Pēc vienas radioaktīvi iezīmētas 9 mg inavoliziba devas iekšķīgas lietošanas veselām pētāmām personām pamatzāles bija visredzamākais ar zālēm saistītais savienojums plazmā un urīnā. Galvenais metabolisma ceļš bija hidrolīze. Inavoliziba metabolismā netika konstatēti specifiski hidrolīzes enzīmi.

Eliminācija

Pēc vienreizējas radioaktīvi iezīmētas 9 mg inavoliziba devas iekšķīgas lietošanas veselām pētāmām personām 48,5% lietotās devas konstatēja urīnā (40,4% neizmainītā veidā) un 48% – fēcēs (10,8% neizmainītā veidā).

Klīniskajos pētījumos, pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, inavoliziba individuālo aprēķināto eliminācijas pusperiodu ģeometriskais vidējais rādītājs pēc vienreizējas 9 mg devas lietošanas bija 15 stundas (24%). Aprēķinātais inavoliziba kopējais klīrenss ir 8,8 l/h (29%).

Linearitāte/nelinearitāte

Ierobežoti dati liecina par proporcionalitāti devai pārbaudītajā devu diapazonā (no 6 līdz 12 mg) vienas devas $C_{\max}$ un AUC_{0-24} un līdzsvara koncentrācijas AUC_{0-24} ; tomēr dati liecina par neproporcionalitāti līdzsvara koncentrācijas $C_{\max}$.

Zāļu mijiedarbība

Klīnisko pētījumu rezultāti liecināja, ka galvenos inavoliziba metabolītus nemediē CYP enzīmi, kas liecina par zemu klīniski nozīmīgas mijiedarbības iespējamību starp inavolizibu un CYP inhibitoriem vai induktoriem. Turklāt *in vitro* rezultāti liecināja, ka inavolizibs neinhibē CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 vai CYP2D6 enzīmus.

In vitro pētījumos pierādīts, ka inavolizibs nespēj inhibēt nevienu no pārbaudītajām būtiskajām transportvielām. Turklāt inavolizibs ir P-glikoproteīna (P-gp) un krūts vēža rezistences proteīna (BCRP; *breast cancer resistance protein*) substrāts *in vitro*. Tomēr, pamatojoties uz inavoliziba kopējiem farmakokinētiskajiem rādītājiem, nav sagaidāms, ka P-gp un/vai BCRP inhibitoriem vai induktoriem būs klīniski nozīmīga zāļu mijiedarbība ar inavolizibu.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem un pacientiem līdz 65 gadu vecumam netika konstatētas klīniski nozīmīgas inavoliziba farmakokinētikas atšķirības. No 162 pacientiem, kuri INAVO120 pētījumā saņēma Itovebi, 24 pacienti bija ≥ 65 gadus veci.

Nieru darbības traucējumi

Populācijas farmakokinētikas analīzes liecināja, ka viegli nieru darbības traucējumi nav klīniski nozīmīgs inavoliziba iedarbības kovariants. Inavoliziba farmakokinētika pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (eGFR no 60 līdz < 90 ml/min) bija līdzīga kā pacientiem ar normālu nieru darbību. Inavoliziba AUC un $C_{\max}$ bija attiecīgi par 73% un 11% lielāks pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību (eGFR ≥ 90 ml/min). Smagu nieru darbības traucējumu ietekme uz inavoliziba farmakokinētiku nav pierādīta.

Aknu darbības traucējumi

Populācijas farmakokinētikas analīzes liecināja, ka viegli aknu darbības traucējumi nav klīniski nozīmīga inavoliziba iedarbības kovariante. Inavoliziba farmakokinētika pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (kopējais bilirubīns no $> NAR$ līdz $\leq 1,5 \times NAR$ vai $ASAT > NAR$ un kopējais bilirubīns $\leq NAR$) bija līdzīga kā pacientiem ar normālu aknu darbību. Vidēji smagu līdz smagu aknu darbības traucējumu ietekme uz inavoliziba farmakokinētiku nav pētīta.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Genotoksicitāte

Inavolizibs nebija mutagēns baktēriju mutagēnēzes testā.

Inavolizibs uzrādīja klastogenitāti *in vitro*; tomēr nebija pierādījumu par inavoliziba izraisītu *in vivo* genotoksicitāti (klastogenitāti, aneigenitāti vai DNS bojājumiem) mikro kodolu un komētas pētījumā

žurkām, lietojot devas, kas līdz pat 16 reizēm pārsniedza maksimālo panesamo devu (*MTD; maximum tolerated dose*), kas iegūstama, lietojot klīnisko devu 9 mg.

Kancerogenitāte

Kancerogenitātes pētījumi ar inavolizību nav veikti.

Attīstības toksicitāte

Embrija-augļa attīstības pētījumā ar *Sprague-Dawley* žurkām konstatēja no devas atkarīgu inavolizību ietekmi uz embrija-augļa attīstību, kas ietvēra augļa ķermeņa masas un placentas masas samazināšanos, pēcimplantācijas zudumu, mazāku augļa dzīvotspēju un teratogenitāti (augļa ārējās, viscerālās un skeleta malformācijas), kad mātei NOAEL iedarbība bija 0,2 reizes lielāka nekā iedarbība, lietojot klīnisko devu 9 mg.

Fertilitāte

Īpaši fertilitātes pētījumi ar inavolizību nav veikti.

Žurku tēviņiem novēroja no devas atkarīgu priekšdziedzera un sēklas pūslīšu atrofiju un samazinātu orgānu masu bez mikroskopiskas korelācijas sēklinieku piedēklī un sēkliniekos (lietojot $\geq$ NOAEL 9 mg klīnisko devu, iedarbība 0,4 reizes lielāka). Šīs atrades bija atgriezeniskas. Suņu tēviņiem pēc 4 nedēļas ilgas zāļu lietošanas (lietojot devas, kas $\geq$ 2 reizes pārsniedz 9 mg klīnisko devu) novēroja sēklas kanāliņu satura un daudzkodolu spermatīdu fokālu uzkrāšanos sēkliniekos un epitēlija deģenerāciju/nekrozi sēklinieku piedēklī. Pēc 3 mēnešu ilgas devas, kas līdz 1,2 reizēm pārsniedza 9 mg klīniskās devas iedarbību, tika novērota atgriezeniska kopējā spermatozoīdu skaita samazināšanās, nenovērojot nevēlamas iedarbības līmeni (*NOAEL; no observed adverse effect level*), kas 0,4 reizes pārsniedza 9 mg klīniskās devas iedarbību, bet sēkliniekos vai sēklinieku piedēkļos netika novērotas ar inavolizību saistītas mikroskopiskas atrades vai ietekme uz spermatozoīdu koncentrāciju, kustīgumu vai morfoloģiju.

Žurku mātītēm novēroja minimālu vai vieglu dzemdes un maksts atrofiju, samazinātu olnīcu folikulu skaitu un atrades, kas liecināja par meklēšanās cikla pārtraukšanu/izmaiņām (pie iedarbības līmeņa, kas $\geq$ 1,2 pārsniedz iedarbību, lietojot klīnisko devu 9 mg), ar NOAEL, kas 0,5 reizes pārsniedz iedarbību, lietojot klīnisko devu 9 mg. Šīs atrades netika novērotas pēc atvēršanās perioda 4 nedēļu toksicitātes pētījumā. Atvēršanās netika vērtēta 3 mēnešu ilgā pētījumā ar žurkām.

Citi

Nevēlamās blakusparādības, kas nav novērotas klīniskajos pētījumos, bet ir novērotas pētījumos ar dzīvniekiem, izmantojot klīniskajā praksē lietotajām līdzīgas devas un iedarbības ilgumu, kā arī iespējami atbilstošu lietošanas veidu, ir iekaisums suņiem un acs lēcas deģenerācija žurkām. Iekaisums atbilst PI3K inhibīcijas sagaidāmajai farmakoloģiskajai iedarbībai, tas parasti bija atkarīgs no devas un atgriezenisks. Minimālu lēcas šķiedru deģenerāciju, ko novēroja dažām žurkām (pie iedarbības, kas $\geq$ 3,6 reizes pārsniedza iedarbību pie klīniskās devas 9 mg), uzskatīja par neatgriezenisku.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Itovebi 3 mg un 9 mg tabletes kodols

Laktozes monohidrāts
Magnija stearāts (E 470b)
Mikrokristāliskā celuloze (E 460)
Nātrija cietes glikolāts

Itovebi 3 mg apvalks

Daļēji hidrolizēts polivinilspirts
Titāna dioksīds (E 171)
Makrogols
Talks (E 553b)
Sarkanais dzelzs oksīds (E 172)

Itovebi 9 mg apvalks

Daļēji hidrolizēts polivinilspirts
Titāna dioksīds (E 171)
Makrogols
Talks (E 553b)
Sarkanais dzelzs oksīds (E 172)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E 172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Al/Al (alumīnija/alumīnija) perforēti dozējamo vienību blisteri kastītēs ar 28 × 1 apvalkotu tableti.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<https://www.ema.europa.eu>

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RMP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KARTONA KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Itovebi 3 mg apvalkotās tabletes
inavolisibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 3 mg inavoliziba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

28 × 1 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1942/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

itovebi 3 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Itovebi 3 mg tabletes
inavolisibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Roche Registration GmbH

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

P O T C Pk S Sv

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KARTONA KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Itovebi 9 mg apvalkotās tabletes
inavolisibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 9 mg inavoliziba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

28 × 1 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1942/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

itovebi 9 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Itovebi 9 mg tabletes
inavolisibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Roche Registration GmbH

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

P O T C Pk S Sv

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Itovebi 3 mg apvalkotās tabletes

Itovebi 9 mg apvalkotās tabletes

inavolisibum

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Itovebi un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Itovebi lietošanas
3. Kā lietot Itovebi
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Itovebi
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Itovebi un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Itovebi

Itovebi satur aktīvo vielu inavolizibu, kas pieder zāļu grupai, ko sauc par PI3K inhibitoriem.

Kādam nolūkam Itovebi lieto

Itovebi lieto, lai ārstētu pieaugušos ar krūts vēža veidu, ko sauc par:

- ER pozitīvu (estrogēnu receptoru pozitīvu);
- HER2 negatīvu (cilvēka epidermas augšanas faktora receptora 2 negatīvu).

Tās lieto pacientiem, kuru vēzis ir atjaunojies hormonālās pretvēža terapijas laikā vai 12 mēnešu laikā pēc hormonālās pretvēža terapijas pabeigšanas. Itovebi lieto, ja pacienta vēzim:

- ir izmaiņas (mutācija) gēnā, ko sauc par “*PIK3CA*”, un
- ir novērota izplatība uz tuvējiem audiem vai limfmezgliem vai uz citām ķermeņa daļām (“metastātisks”).

Pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši ārstēšanu ar “CDK 4/6 inhibitoru” zālēm, jābūt vismaz 12 mēnešiem kopš ārstēšanas pārtraukšanas ar “CDK 4/6 inhibitoru” zālēm un krūts vēža atgriešanās.

Pirms ārstēšanas ar Itovebi uzsākšanas ārsts pārbaudīs, vai Jūsu vēzim nav *PIK3CA* mutācijas.

Kā Itovebi darbojas

Itovebi darbojas, bloķējot proteīna p110 alfa iedarbību. Šo proteīnu ražo *PIK3CA* gēns. Šī gēna mutācija var izraisīt vēža šūnu straujāku augšanu un vairošanos. Bloķējot šo proteīnu, Itovebi var samazināt vēža augšanu un izplatīšanos, kā arī palīdzēt iznīcināt vēža šūnas.

Citas zāles, ar kurām kopā lieto Itovebi

Itovebi lieto kombinācijā ar palbociklibu un fulvestrantu, kas ir zāles krūts vēža ārstēšanai. Sievietes, kurām nav iestājusies menopauze, un vīriešus Itovebi terapijas laikā ārstēs arī ar zālēm, ko sauc par luteinizējošo hormonu atbrīvojošā hormona (LHRH) agonistu.

Sīkāku informāciju skatīt šo zāļu lietošanas instrukcijās.

2. Kas Jums jāzina pirms Itovebi lietošanas

Nelietojiet Itovebi šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret inavolizību vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Itovebi lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja Jums ir bijuši šādi simptomi:

- augsts cukura līmenis asinīs, cukura diabēts vai augsta cukura līmeņa asinīs pazīmes (hiperglikēmija), piemēram, stipras slāpes un sausa mute, nepieciešamība urinēt biežāk nekā parasti, lielāks urīna daudzums nekā parasti, noguruma sajūta, slikta dūša, palielināta ēstgriba ar ķermeņa masas zudumu, neskaidra redze un/vai reibonis;
- nieru darbības traucējumi.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Itovebi lietošanas laikā Jums rodas kādas no šīm blakusparādībām simptomi (sīkāku informāciju skatīt 4. punktā “Nopietnas blakusparādības”):

- augsts cukura līmenis asinīs (hiperglikēmija) – ārstēšanas laikā ar Itovebi ārsts var ieteikt Jums dzert vairāk ūdens;
- mutes gļotādas iekaisums (stomatīts).

Ārstam var būt jāārstē šie simptomi, uz laiku jāpārtrauc ārstēšana, jāsamazina deva vai pilnīgi jāpārtrauc ārstēšana ar Itovebi.

Kontrole Itovebi terapijas laikā

Pirms ārstēšanas ar Itovebi uzsākšanas un regulāri tās laikā ārsts Jums veiks asins analīzes. Tas nepieciešams, lai kontrolētu glikozes līmeni asinīs.

Itovebi lietošanas laikā ārsts var arī lūgt Jums mājās kontrolēt cukura līmeni asinīs.

- Ārsts Jums precīzi pateiks, kad Jums jāpārbauda cukura līmenis asinīs.
- Pirmajās 4 ārstēšanas nedēļās tas būs nepieciešams biežāk. Ja neesat pārliecināts, kā pārbaudīt cukura līmeni asinīs, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Pamatojoties uz rezultātiem, ārsts veiks visas nepieciešamās darbības, piemēram, izrakstīs zāles cukura līmeņa asinīs pazemināšanai. Ja nepieciešams, ārsts var nolemt uz laiku pārtraukt ārstēšanu ar Itovebi vai samazināt Itovebi devu, lai pazeminātu cukura līmeni Jūsu asinīs. Ārsts var arī izlemt pilnīgi pārtraukt Itovebi lietošanu.

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nevajadzētu lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam. Tas ir tāpēc, ka Itovebi lietošana šajā vecuma grupā vēl nav pētīta.

Citas zāles un Itovebi

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas ir tāpēc, ka Itovebi var palielināt vai samazināt dažu zāļu efektivitāti. Tas attiecas arī uz bezrecepšu zālēm un augu izcelsmes zālēm.

Īpaši, pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat:

- alfentanilu (zāles sāpju ārstēšanai un anestēzijai);
- astemizolu (zāles alerģiju ārstēšanai);
- cisapridu (zāles grēmu un skābes atvīlņa ārstēšanai);
- paklitakselu (zāles dažādu vēža veidu ārstēšanai);
- hinidīnu (zāles, ko lieto, lai ārstētu noteiktus neregulāras sirdsdarbības veidus);
- varfarīnu (zāles asins recekļu ārstēšanai vai profilaksei);
- zāles krampju vai lēkmju novēršanai (piemēram, fenitoīns un S-mefenitoīns);
- zāles, kas ietekmē imūnsistēmu (ciklosporīns, sirolīms un takrolīms).

Uzskaitītās zāles var nebūt vienīgās, kas var mijiedarboties ar Itovebi. Jautājiert ārstam vai farmaceitam, ja neesat pārliecināts, vai zāles, ko Jūs lietojat, ir kādas no iepriekš minētajām.

Grūtniecība

- Jūs nedrīkstiet lietot Itovebi, ja esat grūtniece. Tas ir tāpēc, ka Itovebi var kaitēt Jūsu vēl nedzimušajam bērnam.
- Ja Jums var iestāties grūtniecība, ārsts pirms ārstēšanas ar Itovebi pārbaudīs, vai Jums vēl nav iestājusies grūtniecība. Tas var ietvert grūtniecības testa veikšanu.
- Ja zāļu lietošanas laikā Jums iestājas grūtniecība, nekavējoties informējiet ārstu.
- Ja Jūs vai Jūsu partneris plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

- Ja esat sieviete, kurai var iestāties grūtniecība, ārstēšanas laikā un 1 nedēļu pēc Itovebi lietošanas pārtraukšanas Jums jālieto nehormonāla kontracepcijas metode. Jautājiert ārstam vai farmaceitam par piemērotām metodēm.
- Ja Jūs esat vīrietis un Jūsu partnere ir sieviete, kurai ir iestājusies vai var iestāties grūtniecība, ārstēšanas laikā un 1 nedēļu pēc Itovebi lietošanas pārtraukšanas Jums jālieto prezervatīvs.

Barošana ar krūti

- Jūs nedrīkstiet barot bērnu ar krūti Itovebi lietošanas laikā un 1 nedēļu pēc Itovebi lietošanas pārtraukšanas. Tas ir tāpēc, ka nav zināms, vai šīs zāles izdalās mātes pienā un var kaitēt Jūsu bērnam.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Itovebi var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja Itovebi lietošanas laikā jūtiert nogurumu, ievērojiet īpašu piesardzību vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus. Jūs nedrīkstiet vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, kamēr neesat pārliecināts, ka Jūsu spēja veikt šādas darbības nav ietekmēta.

Itovebi satur laktozi un nātriju

Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā apvalkotajā tabletē, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Itovebi

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.

Cik daudz Itovebi lietot

Parastā Itovebi sākuma deva ir 9 mg, ko lieto vienu reizi dienā.

Ārsts noteiks Jums piemērotāko devu. Tomēr Jums var izrakstīt:

- 6 mg vienu reizi dienā vai
- 3 mg vienu reizi dienā

Atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas uz ārstēšanu ar Itovebi ārsts var pielāgot Itovebi devu. Ja Jums rodas noteiktas blakusparādības, ārsts var lūgt Jums mainīt devu uz mazāku, uz laiku pārtraukt ārstēšanu vai pilnīgi pārtraukt ārstēšanu.

Kā lietot Itovebi

Lieto jiet Itovebi vienu reizi dienā kopā ar uzturu vai bez tā. Itovebi lietošana katru dienu vienā un tajā pašā laikā palīdzēs Jums atcerēties, kad jālieto zāles.

Itovebi tabletes jānorij veselas, un pirms norīšanas tās nedrīkst košļāt, sasmalcināt vai sadalīt. Tabletes, kas ir salauztas, ieplaisājušas vai citādi bojātas, nedrīkst norīt, jo Jūs varat nesaņemt pilnu zāļu devu.

Cik ilgi jālieto Itovebi

Turpiniet lietot Itovebi katru dienu tik ilgi, cik ārsts Jums teicis.

Tā ir ilgstoša ārstēšana, kas var ilgt mēnešus vai gadus. Ārsts regulāri kontrolēs Jūsu stāvokli, lai pārbaudītu, vai ārstēšanai ir vēlāmā iedarbība.

Ja Jums ir jautājumi par Itovebi lietošanas ilgumu, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja esat lietojis Itovebi vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Itovebi vairāk nekā noteikts, konsultējieties ar ārstu vai nekavējoties dodieties uz slimnīcu. Paņemiet līdzi zāļu iepakojumu un lietošanas instrukciju.

Ja esat aizmirsis lietot Itovebi

Ja esat izlaidis Itovebi devu, Jūs to joprojām varat to lietot līdz 9 stundām pēc paredzētā lietošanas laika.

- Ja pagājušas vairāk nekā 9 stundas kopš brīža, kad Jums vajadzēja lietot zāles, izlaidiet devu tajā dienā.
- Nākamajā dienā lietojiet devu ierastajā laikā.

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja uzreiz pēc Itovebi devas lietošanas Jums ir vemšana

Ja pēc Itovebi devas lietošanas Jums ir vemšana, nelietojiet papildu devu tajā pašā dienā. Lietojiet parasto Itovebi devu ierastajā laikā nākamajā dienā.

Ja pārtraucat lietot Itovebi

Nepārtrauciet Itovebi lietošanu, ja vien ārsts Jums neliek to pārtraukt vai ja Jums nav nopietnu blakusparādību (skatīt 4. punktu "Iespējamās blakusparādības"). Tas ir tāpēc, ka ārstēšanas pārtraukšana var pasliktināt Jūsu slimību.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Konsultējieties ar ārstu, ja ārstēšanas ar Itovebi laikā Jums rodas šādas blakusparādības. Ārstam var būt jāārstē šie simptomi, uz laiku jāpārtrauc ārstēšana, jāsamazina deva vai pilnīgi jāpārtrauc ārstēšana ar Itovebi.

Nopietnas blakusparādības

Pārtrauciet šo zāļu lietošanu un nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums rodas kāda no šīm blakusparādībām:

- Augsts cukura līmenis asinīs (hiperglikēmija) (ļoti bieži; var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem), simptomi ietver:
 - apgrūtinātu elpošanu;
 - sliktu dūšu un vemšanu (ilgst vairāk nekā 2 stundas);
 - sāpes vēderā, stipras slāpes vai sausu muti;
 - urinēšanu biežāk nekā parasti vai lielāku urīna daudzumu nekā parasti;
 - neskaidru redzi;
 - neparasti palielinātu ēstgribu;
 - ķermeņa masas zudumu, augļu smaržu elpā;
 - sejas pietvīkumu un sausu ādu, kā arī neparastu miegainību vai nogurumu.
- Mutes gļotādas iekaisums (stomatīts) (ļoti bieži; var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem), simptomi ietver:
 - sāpes;
 - apsārtumu;
 - pietūkumu;
 - čūlas mutē).
- Augsta cukura līmeņa asinīs nopietna komplikācija, kas saistīta ar augstu ketonu līmeni asinīs, kas var padarīt asinis skābākas (ketoacidoze) (retāk; var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem), simptomi var ietvert:
 - apgrūtinātu elpošanu;
 - galvassāpes;
 - sliktu dūšu;
 - vemšanu.

Citas blakusparādības

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja pamanāt kādu no turpmāk minētajām blakusparādībām vai tās pastiprinās:

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- caureja;
- zems trombocītu līmenis (palīdz asinīm recēt), kas var izraisīt neparastu zilumu veidošanos vai asiņošanu (trombocitopēniju);
- nogurums;
- zems eritrocītu līmenis (anēmija), kas var izraisīt nogurumu, sliktu pašsajūtu un bālu ādu;
- slikta pašsajūta (slikta dūša);
- izsitumi;
- ēstgribas zudums;
- galvassāpes;
- matu izkrišana vai retināšanās (alopēcija);
- ķermeņa masas zudums;
- paaugstināts alanīnaminotransferāzes (aknu enzīma veids) līmenis, redzams asins analīzēs;
- zems kālija līmenis, redzams asins analīzēs;
- vēdera sāpes;
- vemšana;
- sausa āda;
- urīnceļu infekcija.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- zems kalcija līmenis, redzams asins analīzēs;
- acs sausums;
- gremošanas traucējumi (dispepsija);
- augsts insulīna (hormona, kas palīdz organismam enerģiju iegūt no cukura) līmenis, redzams asins analīzēs;
- garšas sajūtas traucējumi (disgeizija);
- ādas iekaisums ar izsitumiem (dermatīts);
- matu folikulu infekcija vai iekaisums (folikulīts).

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja pamanāt kādu no minētajām blakusparādībām vai tās pastiprinās.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Itovebi

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes vai blistera pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt iepakojuma bojājumu vai ja ir jebkādas atvēršanas pazīmes, vai ja tablete ir salauzta, ieplaisājusi vai kā citādi bojāta.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Itovebi satur

- Aktīvā viela ir inavolizibs.
- Katra 3 mg apvalkotā tablete satur 3 mg inavoliziba.
- Katra 9 mg apvalkotā tablete satur 9 mg inavoliziba.

Citas sastāvdaļas ir:

- tabletes kodols (3 mg un 9 mg apvalkotās tabletes): laktozes monohidrāts, magnija stearāts (E 470b), mikrokristāliskā celuloze (E 460), nātrija cietes glikolāts (skatīt 2. punktu “Itovebi satur laktozi un nātriju”).
- apvalks (3 mg apvalkotās tabletes): daļēji hidrolizēts polivinilspirts, titāna dioksīds (E 171), makrogols, talks (E 553b) un sarkanais dzelzs oksīds (E 172).
- apvalks (9 mg apvalkotās tabletes): daļēji hidrolizēts polivinilspirts, titāna dioksīds (E 171), makrogols, talks (E 553b), sarkanais dzelzs oksīds (E 172) un dzeltenais dzelzs oksīds (E 172).

Itovebi ārējais izskats un iepakojums

Itovebi 3 mg apvalkotās tabletes (tabletes) ir sarkanas un apaļas, izliektas formas, ar iespaidumu “INA 3” vienā pusē. Aptuvenais diametrs: 6 mm.

Itovebi 9 mg apvalkotās tabletes (tabletes) ir rozā, ovālas formas ar iespaidumu “INA 9” vienā pusē. Aptuvenais izmērs: 13 mm (garums), 6 mm (platums).

Itovebi apvalkotās tabletes ir iepakotas kastītēs pa 28 × 1 apvalkotajām tabletēm perforētos dozējamu vienību blisteros.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

**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 438050

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<https://www.ema.europa.eu>