

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversa.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Itovebi 3 mg pilloli miksija b'rita

Itovebi 9 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Itovebi 3 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 3 mg ta' inavolisib.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 22 mg ta' lactose.

Itovebi 9 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 9 mg ta' inavolisib.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 66 mg ta' lactose.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Itovebi 3 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita, ħamra, b'għamla tonda, konvessa b'"INA 3" mnaqqxa fuq naħa waħda. Dijametru approssimattiv: 6 mm.

Itovebi 9 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita roża ovali b'"INA 9" mnaqqxa fuq naħa waħda. Daqs approssimattiv: 13 mm (tul), 6 mm (wisa').

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Itovebi, flimkien ma' palbociclib u fulvestrant, huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'kanċer tas-sider avanzat lokalment jew metastatiku b'mutazzjoni *PIK3CA*, pożittiv għal riċettur tal-estrogenu (ER, oestrogen receptor) u negattiv għal HER2, wara rikorrenza fi żmien jew fit-12-il xahar wara t-tlestija ta' trattament endokrinali awżiljarju (ara sezzjoni 5.1).

Il-pazjenti li qabel ikunu ġew ittrattati b'inibitur ta' CDK 4/6 fl-ambjent (neo)awżiljarju għandu jkollhom intervall ta' mill-inqas 12-il xahar bejn it-twaqqif tat-trattament b'inibitur ta' CDK 4/6 u l-osservazzjoni ta' rikorrenza.

Fin-nisa fiż-żmien ta' qabel jew ta' tranżizzjoni għall-menopawża u fl-irġiel, it-terapija endokrinali għandha tingħata flimkien ma' agonist tal-ormon li jerġi l-ormon luteinizanti (LHRH, luteinising hormone-releasing hormone).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'Itovebi għandu jinbeda minn tabib b'esperjenza fl-użu ta' terapiji kontra l-kanċer.

Il-pazjenti b'kanċer tas-sider avvanzat lokalment jew metastatiku pożittiv għal ER u negattiv għal HER2 għandhom jintgħażlu għat-trattament b'Itovebi abbażi tal-preżenza ta' mutazzjoni *PIK3CA* waħda jew aktar f'kampjun tat-tumur jew tal-plażma bl-użu ta' apparat mediku dijanjostiku *in vitro* (IVD, *in vitro* diagnostic) bil-marka CE bl-iskop intenzjonat korrispondenti (ara sezzjoni 5.1). Jekk m'hemmx disponibbli IVD bil-marka CE, għandu jintuża test ivalidat alternattiv. Jekk ma tiġix osservata mutazzjoni f'tip ta' kampjun wieħed, tista' tiġi osservata mutazzjoni fit-tip ta' kampjun l-ieħor, jekk disponibbli.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' Itovebi hija ta' 9 mg meħuda mill-ħalq darba kuljum mal-ikel jew fuq stonku vojta.

Itovebi għandu jingħata flimkien ma' palbociclib u fulvestrant. Id-doża rakkomandata ta' palbociclib hija ta' 125 mg meħuda mill-ħalq darba kuljum għal 21 jum konsekuttiv segwiti minn 7 ijiem mingħajr trattament biex jitlestha ciklu shih ta' 28 jum. Id-doża rakkomandata ta' fulvestrant hija ta' 500 mg mogħtija ġol-muskoli fil-Jiem 1, 15, u 29, imbagħad darba fix-xahar wara dan. Jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC, Summary of Product Characteristics) ta' palbociclib u fulvestrant għal aktar informazzjoni.

It-trattament tan-nisa fiż-żmien ta' qabel jew ta' tranżizzjoni għall-menopawża u tal-irġiel b'Itovebi għandu jinkludi wkoll agonist ta' LHRH skont il-prattika klinika lokali.

Tul tat-trattament

Huwa rakkomandat li l-pazjenti jiġu ttrattati b'Itovebi sal-progressjoni tal-marda jew sa tossicità mhux aċċettabbli.

Doži ttardjati jew maqbuża

Il-pazjenti għandhom jiġu mhegġa biex jieħdu d-doża tagħhom f'madwar l-istess hin kuljum. Jekk tinqabeż doża ta' Itovebi, din tista' tittiehed fi żmien 9 sigħat wara l-hin li fih tittiehed is-soltu. Wara aktar minn 9 sigħat, id-doża għandha tinqabeż għal dak il-jum. Fil-jum ta' wara, Itovebi għandu jittiehed fil-hin tas-soltu. Jekk il-pazjent jirremetti wara li jieħu d-doża ta' Itovebi, il-pazjent m'għandux jieħu doża addizzjonali f'dak il-jum u għandu jkompli bl-iskeda tad-dożaġġ tas-soltu fil-jum ta' wara fil-hin tas-soltu.

Modifiki fid-doża

L-immaniġġar tar-reazzjonijiet avversi jista' jeħtieġ interruzzjoni temporanja, tnaqqis tad-doża, jew twaqqif tat-trattament b'Itovebi. Il-linji gwida rakkomandati għat-tnaqqis tad-doża minhabba reazzjonijiet avversi huma elenkati fit-Tabella 1.

Tabella 1: Linji gwida ghat-tnaqqis tad-doża minhabba reazzjonijiet avversi

Livell tad-doża	Doża u skeda
Doża tal-bidu	9 mg kuljum
L-ewwel tnaqqis tad-doża	6 mg kuljum
It-tieni tnaqqis tad-doża	3 mg kuljum ^a
^a It-trattament b'Itovebi għandu jitwaqqaf b'mod permanenti jekk il-pazjenti ma jkunux jistgħu jittolleraw id-doża ta' 3 mg kuljum.	

Id-doża ta' Itovebi tista' terġa' tiżdied sad-doża massima ta' kuljum ta' 9 mg abbażi ta' evalwazzjoni klinika tal-pazjent mit-tabib li jkun qed jitratta. Gwida dwar il-modifika fid-doża għal reazzjonijiet avversi speċifiċi hija ppreżentata fit-Tabelli 2-4.

Iperglicemija

Tabella 2: Modifika fid-doża u mmaniġġar minhabba iperglicemija

Livelli tal-glucose f'kundizzjonijiet ta' sawm ^a	Rakkomandazzjoni
> ULN sa 160 mg/dL (> ULN sa 8.9 mmol/L)	- Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament ta' Itovebi. - Ikkunsidra modifiki fid-dieta (eż., dieta b'kontenut baxx ta' karboidrati) u żgura idratazzjoni adegwata. - Ikkunsidra li tibda jew tintensifika trattament orali kontra l-iperglicemija^b għall-pazjenti b'fatturi ta' riskju għall-iperglicemija^c.
> 160 sa 250 mg/dL (> 8.9 – 13.9 mmol/L)	- Interrompi Itovebi sakemm il-livell tal-glucose f'kundizzjonijiet ta' sawm jonqos għal ≤ 160 mg/dL (≤ 8.9 mmol/L). - Ibda jew intensifika trattament kontra l-iperglicemija^b. - Erga' ibda Itovebi bl-istess livell tad-doża. - Jekk il-livell tal-glucose f'kundizzjonijiet ta' sawm jippersisti għal > 200 – 250 mg/dL (> 11.1 – 13.9 mmol/L) għal 7 ijiem waqt trattament xieraq kontra l-iperglicemija, hija rakkomandata konsultazzjoni ma' professjonist tal-kura tas-saħħa b'esperjenza fit-trattament tal-iperglicemija.
> 250 sa 500 mg/dL (> 13.9 – 27.8 mmol/L)	- Interrompi Itovebi. - Ibda jew intensifika trattament kontra l-iperglicemija^b. - Agħti idratazzjoni xierqa jekk meħtieġ. - Jekk il-livell tal-glucose f'kundizzjonijiet ta' sawm jonqos għal ≤ 160 mg/dL (≤ 8.9 mmol/L) fi żmien 7 ijiem, erga' ibda Itovebi bl-istess livell tad-doża. - Jekk il-livell tal-glucose f'kundizzjonijiet ta' sawm jonqos għal ≤ 160 mg/dL (≤ 8.9 mmol/L) fi ≥ 8 ijiem, erga' ibda Itovebi b'livell wiehed inqas mil-livell tad-doża (ara Tabella 1). - Jekk jerga' jsehh livell tal-glucose f'kundizzjonijiet ta' sawm ta' > 250 sa 500 mg/dL (> 13.9 – 27.8 mmol/L) fi żmien 30 jum, interrompi Itovebi sakemm il-livell tal-glucose f'kundizzjonijiet ta' sawm jonqos għal ≤ 160 mg/dL (≤ 8.9 mmol/L). Erga' ibda Itovebi b'livell wiehed inqas mil-livell tad-doża (ara Tabella 1).

Livelli tal-glucose f'kondizzjonijiet ta' sawm^a	Rakkomandazzjoni
> 500 mg/dL (> 27.8 mmol/L)	• Interrompi Itovebi. • Ibda jew intensifika trattament kontra l-iperglicemija^b. • Evalwa għal tnaqqis fil-volum u ketoži u agħti idratazzjoni xierqa. • Jekk il-livell tal-glucose f'kondizzjonijiet ta' sawm jonqos għal ≤ 160 mg/dL (≤ 8.9 mmol/L), erġa' ibda Itovebi b'livell wiehed inqas mil-livell tad-doża (ara Tabella 1). • Jekk jerga' jsehh livell tal-glucose f'kondizzjonijiet ta' sawm ta' > 500 mg/dL (> 27.8 mmol/L) fi żmien 30 jum, waqqaf Itovebi b'mod permanenti.
ULN = upper limit of normal (limitu ta' fuq tan-normal) ^a Il-livelli tal-glucose f'kondizzjonijiet ta' sawm (glucose fil-plażma f'kondizzjonijiet ta' sawm [FPG, fasting plasma glucose] jew il-glucose fid-demm f'kondizzjonijiet ta' sawm [FBG, fasting blood glucose]) għandhom jiġu ċcekkjati qabel il-bidu tat-trattament. Il-livelli tal-glucose f'kondizzjonijiet ta' sawm mogħtija f'din it-tabella jirriflettu l-klassifikazzjoni tal-iperglicemija skont il-Kriterji tat-Terminologija Komuni għall-Avvenimenti Avversi (CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events) verżjoni 4.03. ^b Ibda trattamenti applikabbli kontra l-iperglicemija bħal metformin, inibituri tal-kotrasportatur ta' sodium-glucose-2 (SGLT2, sodium-glucose cotransporter-2), sensitizzaturi tal-insulina (bħal thiazolidinediones), inibituri ta' dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), jew insulina, u erġa' eżamina l-informazzjoni dwar il-preskrizzjoni għad-dożagġ u r-rakkomandazzjonijiet għat-titrizzjoni tad-doża rispettivi, inklużi l-linji gwida lokali dwar it-trattament tal-iperglicemija. Metformin kien rakkomandat fl-istudju INAVO120 bħala s-sustanza inizjali ppreferuta. Ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8. ^c Ara sezzjoni 4.4 għall-fatturi ta' riskju għall-iperglicemija.	

Stomatite

Tabella 3: Modifika fid-doża u mmaniġġar minhabba stomatite

Grad^a	Rakkomandazzjoni
Grad 1	• Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament ta' Itovebi. • Ibda jew intensifika t-terapija medika xierqa (eż., likwidu għat-tlahliħ tal-ħalq li fih kortikosteroid) kif indikat klinikament.
Grad 2	• Waqqaf Itovebi sal-irkupru għal Grad ≤ 1. • Ibda jew intensifika t-terapija medika xierqa. Erġa' ibda Itovebi bl-istess livell tad-doża. • Għal stomatite ta' Grad 2 rikorrenti, waqqaf Itovebi sal-irkupru għal Grad ≤ 1, imbagħad erġa' ibda Itovebi b'livell wiehed inqas mil-livell tad-doża (ara Tabella 1).
Grad 3	• Waqqaf Itovebi sal-irkupru għal Grad ≤ 1. • Ibda jew intensifika t-terapija medika xierqa. Erġa' ibda Itovebi b'livell wiehed inqas mil-livell tad-doża (ara Tabella 1).
Grad 4	• Waqqaf Itovebi b'mod permanenti.
^a Abbażi tas-CTCAE verżjoni 5.0.	

Tabella 4: Modifika fid-doża u mmaniġġar għal reazzjonijiet avversi oħra

Grad ^a	Rakkomandazzjoni
Għall-grad kollha: Ibda terapija ta' appoġġ u mmonitorja kif indikat klinikament.	
Grad 1	Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament ta' Itovebi.
Grad 2	- Ikkunsidra l-interruzzjoni ta' Itovebi, jekk indikat klinikament, sal-irkupru għal Grad ≤ 1. - Erga' ibda Itovebi bl-istess livell tad-doża.
Grad 3, l-ewwel avveniment	- Interrompi Itovebi sal-irkupru għal Grad ≤ 1. - Erga' ibda Itovebi bl-istess livell tad-doża jew b'livell wieħed inqas mil-livell tad-doża abbażi ta' evalwazzjoni klinika (ara Tabella 1).
Grad 3, rikorrenti JEW Grad 4, mhux ta' periklu għall-ħajja	- Interrompi Itovebi sal-irkupru għal Grad ≤ 1. - Erga' ibda Itovebi b'livell wieħed inqas mil-livell tad-doża (ara Tabella 1).
Grad 4, ta' periklu għall-ħajja	Waqqaq Itovebi b'mod permanenti.
^a Abbażi tas-CTCAE verżjoni 5.0.	

Popolazzjonijiet speċjali

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Itovebi fit-tfal u l-adolesxenti b'età minn 0 – 17-il sena ma ġewx determinati. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Anzjani

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' Itovebi f'pazjenti b'età ta' ≥ 65 sena abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni. Hemm *data* limitata dwar pazjenti b'età ta' ≥ 65 sena (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliwi

Id-doża tal-bidu rakkomandata ta' Itovebi għall-pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliwi (eGFR 30 sa < 60 mL/min abbażi ta' CKD-EPI) hija ta' 6 mg mill-ħalq darba kuljum. Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment ħafif tal-kliwi (eGFR 60 sa < 90 mL/min). Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Itovebi ma ġewx determinati f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment ħafif tal-fwied (bilirubina totali $> \text{ULN}$ sa $\leq 1.5 \cdot \text{ULN}$ jew AST $> \text{ULN}$ u bilirubina totali $\leq \text{ULN}$). Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Itovebi ma ġewx determinati f'pazjenti b'indeboliment moderat sa sever tal-fwied (ara sezzjoni 5.2).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Itovebi huwa għal użu orali. Il-pilloli jistgħu jittiehdu mal-ikel jew fuq stonku vojta. Il-pilloli għandhom jinbelghu shaħ u m'għandhomx jintmagħdu, jiġu mfarrka, jinħallu, jew jiġu maqsuma.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

Iperglicemija

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Itovebi f'pazjenti b'dijabete mellitus tat-Tip 1 jew dijabete mellitus tat-Tip 2 li jehtiegu terapija kontinwa kontra l-iperglicemija ma għewx studjati peress li dawn il-pazjenti għew esklużi mill-istudju INAVO120. Għe inkluz pazjent wiehed biss b'dijabete tat-Tip 2 fil-grupp ta' Itovebi tal-istudju INAVO120, u dan għandu jiġi kkunsidrat meta Itovebi jiġi preskritt lil pazjenti b'dijabete mellitus. Il-pazjenti b'passat mediku ta' dijabete mellitus jistgħu jkunu jehtiegu trattament intensifikat kontra l-iperglicemija u ttestjar aktar frekwenti tal-glucose f'kondizzjonijiet ta' sawm waqt it-trattament b'Itovebi. It-trattament b'Itovebi m'għandux jinbeda qabel ma jiġu ottimizzati l-livelli tal-glucose f'kondizzjonijiet ta' sawm. Għandha tiġi kkunsidrata konsultazzjoni ma' professjonist tal-kura tas-saħħa b'esperjenza fit-trattament tal-iperglicemija qabel ma jinbeda Itovebi.

Iperglicemija għet irrappurtata b'mod frekwenti f'pazjenti ttrattati b'Itovebi. Sehhew każijiet severi ta' iperglicemija, inkluz ketoacidożi b'komplikazzjonijiet fatali.

Fl-istudju INAVO120, iperglicemija għet immaniġġata bi trattament kontra l-iperglicemija u b'aġġustamenti ta' Itovebi kif indikat klinikament (ara sezzjoni 4.8). Tista' tintuża insulina għal żmien qasir bħala trattament ta' salvataġġ għall-iperglicemija. Hemm esperjenza limitata f'pazjenti li kienu qed jirċievu insulina meta kienu qed jiġu ttrattati b'Itovebi. Għandu jiġi kkunsidrat potenzjal ta' ipoglicemija bi prodotti mediċinali kontra l-iperglicemija (eż., insulina, sulfonilureas) meta jintużaw biex tiġi mmaniġġata l-iperglicemija qabel ma jiġi interrott jew imwaqqaf Itovebi.

Qabel ma jinbeda t-trattament b'Itovebi, il-pazjenti għandhom jiġu avżati bis-sinjali u s-sintomi ta' iperglicemija (eż., għatx eċċessiv, jgħaddu l-awrina aktar ta' spiss, vista mċajpra, konfużjoni mentali, diffikultà biex jiehdu n-nifs, jew żieda fl-aptit flimkien ma' telf ta' piż) u biex jikkuntattjaw professjonist tal-kura tas-saħħa immedjatament jekk isehħu dawn is-sintomi. Għandha tinżamm idratazzjoni ottimali qabel u waqt it-trattament.

Il-pazjenti għandhom jiġu ttestjati għal-livelli tal-glucose f'kondizzjonijiet ta' sawm (FPG jew FBG) u tal-HbA_{1c} qabel it-trattament b'Itovebi u f'intervalli regolari waqt it-trattament (ara Tabella 5). Għandu jiġi kkunsidrat il-bidu ta' monitoraġġ id-dar tal-glucose f'kondizzjonijiet ta' sawm għall-pazjenti li għandhom fatturi ta' riskju għall-iperglicemija jew li jkollhom iperglicemija. Tista' tiġi kkunsidrata medikazzjoni minn qabel b'metformin f'pazjenti b'fatturi ta' riskju għall-iperglicemija. Il-pazjenti kollha għandhom jingħataw istruzzjonijiet dwar bidliet fl-istil ta' hajja (eż., modifiki fid-dieta, attività fizika).

Tabella 5: Skeda tal-monitoraġġ tal-glucose f'kondizzjonijiet ta' sawm u tal-HbA_{1C}

	Skeda rakkomandata għall-monitoraġġ tal-livelli tal-glucose f'kondizzjonijiet ta' sawm u tal-HbA_{1C} fil-pazjenti kollha ttrattati b'Itovebi
Waqt l-iskrinjar, qabel ma jinbeda t-trattament b'Itovebi	Ittestja l-livelli tal-glucose f'kondizzjonijiet ta' sawm (FPG jew FBG) u l-livelli tal-HbA _{1C} u ottimizza l-livell tal-glucose fid-demm tal-pazjent (ara Tabella 2).
Wara li jinbeda t-trattament b'Itovebi	Immonitorja/immonitorja inti stess il-glucose f'kondizzjonijiet ta' sawm darba kull 3 ijiem għall-ewwel ġimgħa (Jum 1 sa 7), imbagħad darba fil-ġimgħa għat-3 ġimgħat ta' wara (Jum 8 sa 28), imbagħad darba kull ġimgħa għat-8 ġimgħat ta' wara, imbagħad darba kull 4 ġimgħat wara dan, u kif indikat klinikament*. Ikkunsidra monitoraġġ/monitoraġġ minnek innifsek tal-livelli tal-glucose f'kondizzjonijiet ta' sawm b'mod aktar frekwenti kif indikat klinikament* f'pazjenti b'fatturi ta' riskju għall-iperglicemija inklużi, iżda mhux limitati għal, (pre)dijabete, HbA_{1C} ta' $\geq 5.7\%$, BMI ta' $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, età ta' ≥ 45 sena, passat mediku ta' diabete waqt it-tqala, u passat mediku fil-familja ta' diabete mellitus. Huwa meħtieġ ittestjar aktar frekwenti tal-glucose f'kondizzjonijiet ta' sawm f'pazjenti li jużaw kortikosteroidi fl-istess waqt, ikollhom infezzjonijiet fl-istess hin, jew kondizzjonijiet oħra li jistgħu jeħtieġu mmaniġġar intensifikat tal-glicemija biex jiġu evitati aggravar tal-indeboliment fil-metaboliżmu tal-glucose u komplikazzjonijiet potenzjali, inkluża ketoacidożi diabetika. F'dawn il-pazjenti huwa rakkomandat monitoraġġ tal-HbA_{1C} u tal-ketoni (preferibbilment fid-demm), flimkien mal-glucose f'kondizzjonijiet ta' sawm. Ibda jew aġġusta t-trattament kontra l-iperglicemija kif meħtieġ (ara sezzjoni 4.2). L-HbA_{1C} għandha tiġi mmonitorjata kull 3 xhur.
Jekk iperglicemija tiżviluppa wara li jinbeda t-trattament b'Itovebi	Immonitorja l-glucose f'kondizzjonijiet ta' sawm aktar mill-qrib kif indikat klinikament*. Abbażi tas-severità tal-iperglicemija, id-dożaġġ ta' Itovebi jista' jiġi interrott, imnaqqas, jew imwaqqaf kif deskritt fit-Tabella 2 (ara sezzjoni 4.2). Waqt it-trattament kontra l-iperglicemija, il-livelli tal-glucose f'kondizzjonijiet ta' sawm għandhom jibqgħu jiġu mmonitorjati mill-inqas darba fil-ġimgħa għal 8 ġimgħat, segwiti minn darba kull ġimgħa għat-8 ġimgħat, u kif indikat klinikament*.
* Il-monitoraġġ kollu tal-glucose għandu jitwettaq fid-diskrezzjoni tat-tabib kif indikat klinikament.	

Stomatite

Stomatite giet irrappurtata f'pazjenti ttrattati b'Itovebi (ara sezzjoni 4.8). Abbażi tas-severità ta' stomatite, id-dożaġġ ta' Itovebi jista' jiġi interrott, imnaqqas, jew imwaqqaf b'mod permanenti (ara Tabella 3).

Ġie rakkomandat likwidu għat-tlaħliħ tal-ħalq li fih kortikosteroidi għall-profilassi ta' stomatite fl-istudju INAVO120. Fost il-pazjenti li rċewew Itovebi flimkien ma' palbociclib u fulvestrant, intużat profilassi li kien fiha dexamethasone jew triamcinolone fi 19.1% u 1.2% tal-pazjenti, rispettivament.

Il-pazjenti għandhom jiġu avżati biex jibdwew likwidu għat-tlaħliħ tal-ħalq li fih kortikosterojd u li ma fihx alkohol mal-ewwel sinjal ta' stomatite u biex jevitaw likwidi għat-tlaħliħ tal-ħalq li fihom l-alkoħol jew il-peroxide peress li dawn jistgħu jaggravaw il-kondizzjoni (ara sezzjoni 4.8). Għandhom jiġu kkunsidrati modifiki fid-dieta (eż., jiġi evitat ikel pikkanti).

Użu f'pazjenti li qabel irċewew inibitur ta' CDK4/6

L-informazzjoni dwar l-effikaċja tal-kombinazzjoni ta' Itovebi, palbociclib, u fulvestrant hija limitata ħafna f'pazjenti li qabel irċewew inibitur ta' CDK4/6 bħala parti minn trattament neoawżiljarju jew awżiljarju. L-effikaċja tista' tkun aktar baxxa f'dawn il-pazjenti.

Lactose

Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jiehdu din il-medicina.

Sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola miksija b'rita, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni.

Inibituri u indutturi ta' CYP

Ir-riżultati tal-istudju kliniku jindikaw li l-metaboliti predominanti ta' inavolisib mhumex medjati mill-enzimi CYP, u li idrolisi kienet il-mogħdija metabolika maġġuri. Dan jissuggerixxi probabbiltà baxxa ta' interazzjonijiet klinikament rilevanti bejn inavolisib u inibituri jew indutturi ta' CYP.

Substrati ta' CYP

Inavolisib jinduċi CYP3A u huwa inibitur dipendenti fuq iż-żmien ta' CYP3A *in vitro*. Għalhekk, inavolisib għandu jintuża b'kawtela flimkien ma' substrati sensittivi ta' CYP3A4 b'indiċi terapewtiku dejjaq (eż., alfentanil, astemizole, cisapride, cyclosporine, quinidine, sirolimus, tacrolimus) peress li inavolisib jista' jżid jew inaqqas l-esponiment sistemiku ta' dawn is-substrati.

Barra minn hekk, inavolisib jinduċi CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, u CYP2C19 *in vitro*. Għalhekk, inavolisib għandu jintuża b'kawtela flimkien ma' substrati sensittivi ta' dawn l-enzimi b'indiċi terapewtiku dejjaq (eż., paclitaxel, warfarin, phenytoin, S-mephenytoin) peress li inavolisib jista' jnaqqas l-esponiment sistemiku tagħhom u konsegwentement iwassal għal tnaqqis fl-effikaċja.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorgu tqal/Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

Nisa

Il-pazjenti għandhom jiġu avżati biex jużaw kontraċezzjoni mhux ormonali effettiva waqt it-trattament b'Itovebi u għal ġimgħa waħda wara l-aħħar doża ta' Itovebi.

Irġiel

Mhux magħruf jekk inavolisib huwiex preżenti fis-semen. Biex jiġi evitat esponiment potenzjali tal-fetu waqt it-tqala, il-pazjenti rġiel bi shab nisa li jistgħu joħorgu tqal jew bi shab nisa tqal għandhom jużaw kondom waqt it-trattament b'Itovebi u għal ġimgħa waħda wara l-aħħar doża ta' Itovebi.

Tqala

L-istat ta' tqala tan-nisa li jista' jkollhom it-tfal għandu jiġi vverifikat qabel ma tinbeda t-terapija b'Itovebi. In-nisa tqal għandhom jiġu avżati b'mod ċar dwar ir-riskju potenzjali għall-fetu.

M'hemmx *data* jew hemm *data* limitata dwar l-użu ta' inavolisib f'nisa tqal. Studji f'animali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Itovebi mhux rakkomandat waqt it-tqala u fin-nisa li jistgħu joħorgu tqal li mhumiex jużaw kontraċezzjoni.

Treddigh

Mhux magħruf jekk inavolisib/metaboliti jiġu eliminati fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid/trabi mhux eskluż. It-treddigh għandu jitwaqqaf waqt it-trattament b'Itovebi u għal ġimgha wahda wara l-aħħar doża ta' Itovebi.

Fertilità

M'hemm l-ebda *data* disponibbli mill-bnedmin dwar l-effett ta' inavolisib fuq il-fertilità. Abbażi ta' studji f'animali, inavolisib jista' jaffettwa l-fertilità fin-nisa u l-irġiel li jista' jkollhom it-tfal (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Itovebi għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni minħabba li giet irrappurtata gheja waqt it-trattament b'Itovebi.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni fil-pazjenti li rċewew Itovebi kienu iperglicemija (59.9%), stomatite (51.2%), dijarea (48.1%), tromboċitopenija (48.1%), gheja (37.7%), anemija (37%), dardir (27.8%), tnaqqis fl-aptit (23.5%), raxx (22.8%), uġiħ ta' ras (21%), tnaqqis fil-piż (17.3%), rimettar (14.8%), u infezzjoni fl-apparat tal-awrina (13%).

L-aktar reazzjonijiet avversi serji komuni rappurtati fil-pazjenti li rċewew Itovebi kienu anemija (1.9%), dijarea (1.2%), u infezzjoni fl-apparat tal-awrina (1.2%).

It-twaqqif ta' Itovebi b'mod permanenti minħabba reazzjoni avversa seħħ fi 3.1% tal-pazjenti. Ir-reazzjonijiet avversi li wasslu għat-twaqqif ta' Itovebi b'mod permanenti kienu iperglicemija (1.2%), stomatite (0.6%), żieda fl-alanine transaminase (ALT) (0.6%), u tnaqqis fil-piż (0.6%).

Lista ta' reazzjonijiet avversi tal-medicina f' tabella

Ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina, abbażi ta' *data* minn 162 pazjent b'kanċer tas-sider avanzat lokalment jew metastatiku li rċewew Itovebi flimkien ma' palbociclib u fulvestrant fl-istudju randomised ta' Fażi 3 INAVO120, u minn sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq huma elenkati skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi tal-MedDRA fit-Tabella 6. It-tul medjan tat-trattament b'Itovebi fiż-żmien tal-analiżi kien ta' 9.2 xhur (firxa: 0 sa 38.8 xahar).

F'kull klassi tas-sistemi u tal-organi, ir-reazzjonijiet avversi huma kklassifikati skont il-frekwenza, bl-aktar reazzjonijiet frekwenti mnizzla l-ewwel. Il-kategorija tal-frekwenza korrispondenti għal kull reazzjoni avversa tal-medicina hija bbażata fuq il-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1\ 000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10\ 000$ sa $< 1/1\ 000$), rari ħafna ($< 1/10\ 000$), mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli). F'kull grupp ta'

frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji mnizzla l-ewwel.

Tabella 6: Reazzjonijiet avversi tal-medicina osservati f'pazjenti ttrattati b'Itovebi

Klassi tas-sistemi u tal-organi Reazzjoni avversa	Itovebi + palbociclib + fulvestrant N=162		
	Kategorija tal-frekwenza (il-grad kollha)	Il-grad kollha (%)	Grad 3-4 (%)
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet			
Infezzjoni fl-apparat tal-awrina	Komuni hafna	13	1.2*
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika			
Tromboċitopenija	Komuni hafna	48.1	14.2
Anemija	Komuni hafna	37	6.2*
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni			
Iperglicemija ^a	Komuni hafna	59.9	5.6*
Tnaqqis fl-aptit	Komuni hafna	23.5	0
Ipokalemija	Komuni hafna	16	2.5
Ipokalċemija	Komuni	8.6	1.2*
Ketoacidożi	Mhux komuni ^b	—	—
Disturbi fis-sistema nervuża			
Ugħigh ta' ras	Komuni hafna	21	0
Disturbi fl-ghajnejn			
Għajn xotta	Komuni	8.6	0
Disturbi gastrointestinali			
Stomatite ^c	Komuni hafna	51.2	5.6*
Dijarea	Komuni hafna	48.1	3.7*
Dardir	Komuni hafna	27.8	0.6*
Ugħigh addominali	Komuni hafna	15.4	0.6*
Rimettar	Komuni hafna	14.8	0.6*
Disgewżja	Komuni	8.6	0
Dispepsja	Komuni	8	0
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda			
Raxx ^d	Komuni hafna	22.8	0
Alopeċja	Komuni hafna	18.5	0
Ġilda xotta ^e	Komuni hafna	13	0
Dermatite ^f	Komuni	2.5	0
Follikulite	Komuni	1.2	0
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata			
Gheja	Komuni hafna	37.7	1.9*

Klassi tas-sistemi u tal-organi Reazzjoni avversa	Itovebi + palbociclib + fulvestrant N=162		
	Kategorija tal-frekwenza (il-grad kollha)	Il-grad kollha (%)	Grad 3-4 (%)
Investigazzjonijiet			
Żieda fl-alanine aminotransferase	Komuni hafna	17.3	3.7*
Tnaqqis fil-piż	Komuni hafna	17.3	3.7*
Żieda fl-insulina fid-demmm	Komuni	6.2	0
Klassifikazzjoni skont is-CTCAE verżjoni 5.0. * Ma gie osservat l-ebda avveniment ta' Grad 4. ^a Tinkludi iperglicemija, zieda fil-glucose fid-demmm, kriżi iperglicemika, zieda fil-proteini glikati fis-serum, indeboliment fit-tolleranza għall-glucose, dijabete mellitus, dijabete mellitus tat-Tip 2, u zieda fl-emoglobina glikosilata. ^b Reazzjoni avversa rrapportata waqt l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. Il-kategorija tal-frekwenza kienet stmata bħala l-limitu ta' fuq tal-intervall ta' kunfidenza ta' 95% ikkalkulat fuq il-bażi tan-numru totali ta' pazjenti esposti għal Itovebi fil-provi kliniċi. ^c Tinkludi ulċera aftuża, glossite, glossodinija, ulċerazzjoni tax-xufftejn, ulċerazzjoni tal-halq, infjammazzjoni tal-mukuża, u stomatite. ^d Jinkludi raxx, raxx eritematuż, raxx makulopapulari, raxx papulari, raxx bil-hakk, u raxx bl-infafet. ^e Tinkludi ġilda xorta, qsim fil-ġilda, xeroži, u xeroderma. ^f Tinkludi dermatite, dermatite sura ta' akne, u dermatite bl-infafet.			

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi tal-medicina magħżula

Iperglicemija

Fl-istudju INAVO120, iperglicemija ta' kwalunkwe grad kienet irrappurtata f'59.9% tal-pazjenti ttrattati b'Itovebi flimkien ma' palbociclib u fulvestrant; avvenimenti ta' Grad 2 u Grad 3 kienu rrapportati fi 38.3% u 5.6% tal-pazjenti, rispettivament (abbażi tas-CTCAE verżjoni 5.0). Fost il-pazjenti li kellhom iperglicemija, ir-rata ta' bidu ġdid ta' avvenimenti ta' iperglicemija kienet l-ogħla matul l-ewwel xahrej tat-trattament bi żmien medjan sal-ewwel bidu ta' 7 ijiem (firxa: 2 sa 955 jum).

Fis-97 pazjent li rċewew Itovebi flimkien ma' palbociclib u fulvestrant u li kellhom iperglicemija, 74.2% (72/97) irċewew medicini kontra l-iperglicemija inklużi inibituri ta' SGLT2, thiazolidinediones, u inibituri ta' DPP-4 għall-profilassi jew għat-trattament tal-iperglicemija. Il-pazjenti kollha li rċewew medicini kontra l-iperglicemija rċewew metformin bħala sustanza wahedha jew flimkien ma' medicini oħra kontra l-iperglicemija (jiġifieri, insulina, inibituri ta' DPP-4, u sulfonilureas); u 11.3% (11/97) irċewew insulina (ara sezzjoni 4.4).

F'pazjenti b'livelli ta' glucose f'kondizzjonijiet ta' sawm ta' > 160 mg/dL (> 8.9 mmol/L) b'titjib ta' mill-inqas livell wiehed (ara Tabella 2) fil-livelli tal-glucose fid-demmm f'kondizzjonijiet ta' sawm (n=52), iż-żmien medjan sat-titjib kien ta' 8 ijiem (firxa: 2 sa 43 jum).

Iperglicemija wasslet għall-interruzzjoni ta' Itovebi f'27.8%, għal tnaqqis fid-doża ta' Itovebi fi 2.5%, u għat-twaqqif ta' Itovebi f'1.2% tal-pazjenti.

Stomatite

Stomatite kienet irrappurtata f'51.2% tal-pazjenti ttrattati b'Itovebi flimkien ma' palbociclib u fulvestrant; avvenimenti ta' Grad 1 kienu rrapportati fi 32.1% tal-pazjenti, avvenimenti ta' Grad 2 fi

13.6% tal-pazjenti, u avvenimenti ta' Grad 3 f'5.6% tal-pazjenti. Fost il-pazjenti li kellhom stomatite, iż-żmien medjan sal-ewwel bidu kien ta' 13-il jum (firxa: 1 sa 610 jiem).

Stomatite wasslet għall-interruzzjoni ta' Itovebi f'9.9%, għal tnaqqis fid-doża ta' Itovebi fi 3.7%, u għat-twaqqif ta' Itovebi f'0.6% tal-pazjenti.

F'pazjenti li rċevew Itovebi flimkien ma' palbociclib u fulvestrant, 24.1% użaw likwidu għat-tlahliħ tal-ħalq li fih dexamethasone għall-immaniġġar ta' stomatite (ara sezzjoni 4.4).

Dijarea

Dijarea kienet irrappurtata fi 48.1% tal-pazjenti ttrattati b'Itovebi flimkien ma' palbociclib u fulvestrant; avvenimenti ta' Grad 1 kienu rrappurtati f'27.8% tal-pazjenti, avvenimenti ta' Grad 2 f'16.7% tal-pazjenti, u avvenimenti ta' Grad 3 fi 3.7% tal-pazjenti. Fost il-pazjenti li kellhom dijarea, iż-żmien medjan sal-ewwel bidu kien ta' 15-il jum (firxa: 2 sa 602 jiem).

Dijarea wasslet għall-interruzzjoni ta' Itovebi f'6.8%, għal tnaqqis fid-doża ta' Itovebi f'1.2%, u ma wasslet għat-twaqqif ta' Itovebi fl-ebda pazjent.

Mediċini kontra d-dijarea (eż., loperamide) intużaw fi 28.4% tal-pazjenti li rċevew Itovebi flimkien ma' palbociclib u fulvestrant biex jiġu mmaniġġati s-sintomi.

Anzjani

Analiżi tas-sigurtà ta' Itovebi li tqabbel pazjenti b'età ta' ≥ 65 sena (14.8%) ma' pazjenti iżgħar (85.2%) tissuggerixxi inċidenza oġġla ta' modifiki fid-doża/interruzzjonijiet ta' Itovebi (79.2% kontra 68.1%).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

L-oġġla doża ta' Itovebi mogħtija fl-istudju INAVO120 kienet ta' 18 mg f'pazjent wieħed. Dan l-avveniment ta' doża eċċessiva aċċidentali għadda f'jum wieħed u ma kienx jeħtieġ trattament u lanqas wassal għal modifika fid-doża ta' xi mediċini tal-istudju.

Il-pazjenti li jesperjenzaw doża eċċessiva għandhom jiġu ssorveljati mill-qrib u għandha tinbeda kura ta' appoġġ. M'hemm l-ebda antidotu magħruf għal Itovebi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 PROPRJETAJIET FARMAKODINAMIĊI

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi, inibituri ta' PI3K, Kodiċi ATC: **mhux assenjat**

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Inavolisib huwa inibitur tal-proteina isoformi alpha tas-subunità katalitika phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase (PI3K) (p110 α ; ikkodifikata permezz tal-gene *PIK3CA*). Barra minn hekk, inavolisib jippromwovi d-degradazzjoni ta' p110 α mutata (degradatur tal-mutant). Il-mogħdija tas-

sinjalar ta' PI3K tiġi disregolata b'mod komuni fil-kanċer tas-sider pożittiv għal HR, hafna drabi minhabba mutazzjonijiet ta' *PIK3CA* li jikkawżaw attivazzjoni. Bil-mekkaniżmu ta' azzjoni doppju tiegħu, inavolisib jinibixxi l-attività tal-miri ta' mogħdijiet ta' PI3K 'l isfel, inkluża AKT, u dan iwassal għal tnaqqis fil-proliferazzjoni taċ-ċelluli u għall-induzzjoni ta' apoptożi fir-razez ta' ċelluli tal-kanċer tas-sider b'mutazzjoni ta' *PIK3CA*.

Effikaċja klinika u sigurtà

Kanċer tas-sider avanzat lokament jew metastatiku

Il-pazjenti f'dan l-ambjent, abbażi ta' *data* mill-istudju INAVO120, huma ddefiniti bhala pazjenti reżistenti għal trattament endokrinali (rikorrenza tal-marda fi żmien jew fit-12-il xahar wara t-tlestija ta' trattament endokrinali awżiljarju) li ma rċevewx trattament minn qabel għall-marda avanzata lokament jew metastatika tagħhom.

INAVO120

L-effikaċja ta' Itovebi flimkien ma' palbociclib u fulvestrant ġiet evalwata fi studju ta' Fażi 3, randomised, double-blind u kkontrollat bil-placebo f'pazjenti adulti b'kanċer tas-sider avanzat lokament jew metastatiku b'mutazzjoni ta' *PIK3CA*, pożittiv għal HR u negattiv għal HER2 li l-marda tagħhom ipprograsat waqt jew fi żmien 12-il xahar mit-tlestija ta' terapija endokrinali awżiljarja (reżistenti għal trattament endokrinali) u li ma rċevewx terapija sistemika minn qabel għall-marda avanzata lokament jew metastatika. L-istudju kien jinkludi pazjenti li rċevew terapija endokrinali (neo)awżiljarja minn qabel li kienet tinkludi inibitur ta' CDK4/6 jekk l-avveniment ta' progressjoni sehħ > 12-il xahar wara t-tlestija tal-porzjon ta' inibizzjoni ta' CDK4/6 tat-terapija (neo)awżiljarja, u li kellhom HbA_{1c} ta' < 6% u glucose fid-demm f'kondizzjonijiet ta' sawm ta' < 126 mg/dL. L-istudju eskluda pazjenti b'dijabete mellitus tat-Tip 1 jew dijabete mellitus tat-Tip 2 li kienu jehtiegu terapija kontinwa kontra l-iperglicemija fil-bidu tat-trattament tal-istudju, pazjenti li rċevew trattament minn qabel b'fulvestrant (hlief bhala parti minn terapija neoawżiljarja b'tul ta' trattament ta' ≤ 6 xhur), u pazjenti b'metastasi magħrufa u mhux ittrattata, jew attiva fis-CNS (li tipprograsaw jew li tehtiegu mediċini antikonvulsivi jew kortikosteroidi għal kontroll sintomatiku).

L-istat ta' mutazzjoni ta' *PIK3CA* ġie ddeterminat b'mod prospettiv permezz ta' ttestjar tad-DNA tat-tumur li tiċċirkola (ctDNA, circulating tumour DNA) idderivata mill-plażma bl-użu ta' assaġġ ta' sekwenzar tal-ġenerazzjoni li jmiss (NGS, next-generation sequencing) (assaġġ FoundationOne® Liquid CDx jew PredicineCARE™) li twettaq f'laboratorju ċentrali (87.4%), jew f'laboratorji lokali (12.6%) bl-użu ta' diversi assaġġi vvalidati ta' polymerase chain reaction (PCR) jew NGS fuq it-tessut tat-tumur jew il-plażma. Il-mutazzjonijiet ta' *PIK3CA* li ġejjin fil-pożizzjonijiet indikati tal-aċidi amminiċi kienu eligibbli biex jiġu inkluzi: 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, u M1043I/T/V. Mill-inqas mutazzjoni eligibbli waħda ta' *PIK3CA* kienet identifikata f'mill-inqas waħda minn dawn il-pożizzjonijiet tal-aċidi amminiċi f'kull wiehied mill-kampjuni tal-pazjenti rreġistrati. Abbażi tar-riżultati mill-assaġġ FoundationOne® Liquid CDx ċentrali, l-aktar alterazzjonijiet komuni ta' *PIK3CA* kienu varjanti qosra fl-aċidi amminiċi H1047 (n=115, 42.6%), E545 (n=58, 21.5%), u E542 (n=39, 14.4%). Kien hemm 25 pazjent li l-kampjuni tagħhom kellhom aktar minn alterazzjoni waħda ta' *PIK3CA* (jiġifieri, mutazzjonijiet multipli ta' *PIK3CA*), u 33 b'alterazzjonijiet inqas komuni ta' *PIK3CA*.

Total ta' 325 pazjent kienu randomised 1:1 biex jirċievu Itovebi 9 mg (n=161) jew placebo (n=164) mill-halq darba kuljum, flimkien ma' palbociclib u fulvestrant, sa progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli. Barra minn hekk, in-nisa fiż-żmien ta' qabel jew ta' tranżizzjoni għall-menopawża u l-irġiel irċevew agonist ta' LHRH matul it-terapija. Ir-randomisation kienet stratifikata skont il-preżenza ta' marda vixxerali (iva jew le), ir-reżistenza endokrinali (primarja jew sekondarja), u r-reġjun ġeografiku (l-Amerka ta' Fuq/l-Ewropa tal-Punent, l-Asja, iehor).

Il-karatteristiċi demografiċi u tal-marda fil-linja bażi kienu: età medjana ta' 54 sena (firxa: 27 sa 79 sena, 18.2% kellhom età ta' ≥ 65 sena); 98.2% kienu nisa; 38.2% fiż-żmien ta' qabel jew ta'

tranzizzjoni għall-menopawża; 58.8% Bojod, 38.2% Asjatiċi, 2.5% mhux magħrufa, 0.6% Suwed jew Amerikani Afrikani; 6.2% Ispaniċi jew mill-Amerka Latina; u stat ta' eżekuzzjoni tal-Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ta' 0 (63.4%) jew 1 (36.3%). Tamoxifen (56.9%) u inibituri ta' aromatase (50.2%) kienu t-terapiji endokrinali awżiljarji użati bl-aktar mod komuni. Tliet (0.9%) pazjenti rċevew terapija minn qabel b'inibitur ta' CDK4/6. Il-karatteristiċi demografiċi u tal-marda fil-linja bażi kienu bbilanċjati u komparabbli bejn il-gruppi tal-istudju.

Il-kejl tar-risultat primarju tal-effikaċja kien is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS, progression-free survival) evalwata mill-investigatur (INV, investigator) skont il-Kriterji ta' Evalwazzjoni tar-Rispons f'Tumuri Solidi (RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) verżjoni 1.1. Il-kejl tar-risultati sekondarji tal-effikaċja kien jinkludi s-sopravivenza globali (OS, overall survival), ir-rata ta' rispons oġġettiv (ORR, objective response rate), l-aqwa rispons globali (BOR, best overall response), ir-rata ta' benefiċċju kliniku (CBR, clinical benefit rate), it-tul tar-rispons (DOR, duration of response), u ż-żmien sa deterjorament ikkonfermat (TTCD, time to confirmed deterioration) fl-uġiġh, il-funzjoni fiżika, il-funzjoni tar-rwol, u l-istat ta' saħħa globali/kwalità tal-ħajja relatata mas-saħħa (HRQoL, health-related quality of life).

Ir-risultati tal-effikaċja huma mogħtija fil-qosor fit-Tabella 7, il-Figura 1, u l-Figura 2. Ir-risultati tal-PFS evalwata mill-INV kienu appoġġjati minn riżultati konsistenti minn valutazzjoni ta' analiżi ċentrali indipendenti blinded (BICR, blinded independent central review).

Tabella 7: Riżultati tal-effikaċja f'pazjenti b'kanċer tas-sider avvanzat lokalment jew METASTATIKU F'INAVO120

Punt finali tal-effikaċja	Itovebi + palbociclib + fulvestrant N=161	Plaċebo + palbociclib + fulvestrant N=164
Sopravivenza minghajr progressjoni evalwata mill-INV ^a		
Pazjenti b'avveniment, n (%)	82 (50.9)	113 (68.9)
Medjan, xhur (CI ta' 95%)	15 (11.3, 20.5)	7.3 (5.6, 9.3)
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)	0.43 (0.32, 0.59)	
valur p	< 0.0001	
Sopravivenza globali ^{b,c}		
Pazjenti b'avveniment, n (%)	72 (44.7)	82 (50)
Medjan, xhur (CI ta' 95%)	34 (28.4, 44.8)	27 (22.8, 38.7)
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)	0.67 (0.48, 0.94)	
valur p	0.0190	
Rata ta' rispons oġġettiv ^{b,d}		
Pazjenti b'CR jew PR, n (%)	101 (62.7)	46 (28)
CI ta' 95%	(54.8, 70.2)	(21.3, 35.6)
valur p	<0.0001	
Tul tar-rispons ^b		
DOR medjan, xhur (CI ta' 95%)	19.2 (14.7, 28.3)	11.1 (8.5, 20.2)

Punt finali tal-effikaċja	Itovebi + palbociclib + fulvestrant N=161	Plaċebo + palbociclib + fulvestrant N=164
CI = confidence interval (intervall ta' kunfidenza); CR = complete response (rispons sħiħ); PR = partial response (rispons parzjali) ^a Skont RECIST verżjoni 1.1. Abbażi tal-analiżi primarja (data ta' meta waqfet tingabar id- <i>data</i> klinika: 29 ta' Settembru 2023). ^b Abbażi tal-analiżi finali tas-sopravivenza globali (data ta' meta waqfet tingabar id- <i>data</i> klinika: 15 ta' Novembru 2024). ^c Il-limitu speċifikat minn qabel għal sinifikanza statistika kien $p < 0.0469$. ^d Skont RECIST verżjoni 1.1. ORR kienet iddefinita bħala l-proporzjon ta' pazjenti b'CR jew PR f'żewġ okkażjonijiet konsekuttivi ≥ 4 ġimgħat 'il bogħod minn xulxin, kif iddeterminat mill-investigatur.		

Figura 1: Sopravivenza mingħajr progressjoni evalwata mill-INV f'pazjenti b'kanċer tas-sider avvanzat lokalment jew metastatiku f'INAVO120

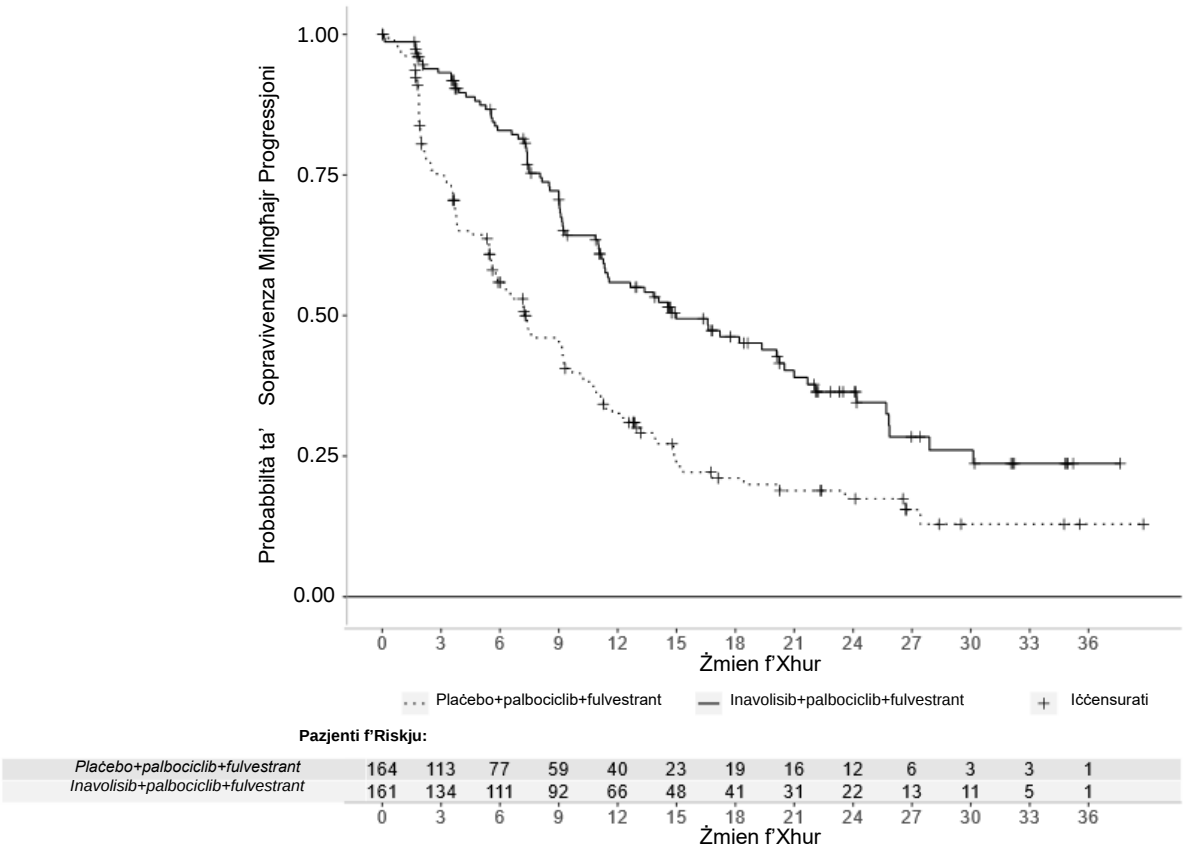
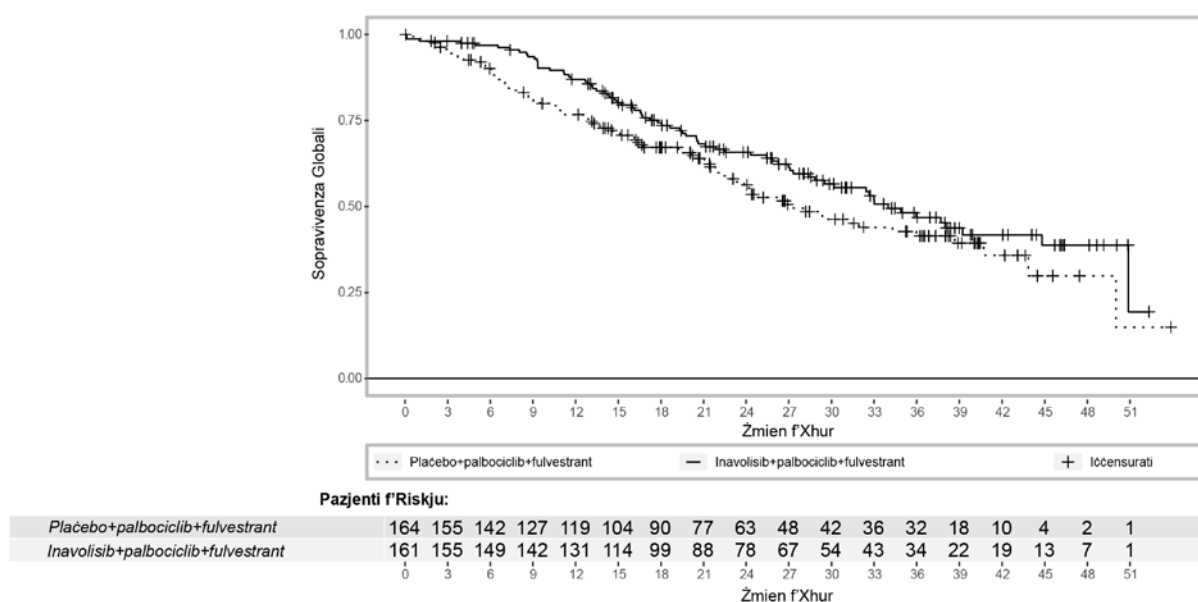


Figura 1 Sopravivenza globali f'pazjenti b'kanċer tas-sider avvanzat lokalment jew metastatiku f'INAVO120



Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'Itovebi f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kanċer tas-sider (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' inavolisib kienet ikkaratterizzata f'individwi f'saħħithom u f'pazjenti b'tumuri solidi avvanzati lokalment jew metastatiċi b'mutazzjoni ta' *PIK3CA*, inkluż kanċer tas-sider, b'kors ta' dożaġġ orali li jvarja minn 6 mg sa 12 mg kuljum u f'individwi f'saħħithom b'doża waħda ta' 9 mg.

Il-farmakokinetika ta' inavolisib hija ppreżentata b'hal medja ġeometrika (koeffiċjent ġeometriku ta' varjazzjoni [geo CV, geometric coefficient of variation]%) wara għoti tad-dożaġġ rakkomandat approvat sakemm mhux speċifikat mod ieħor. Abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, l-AUC ta' inavolisib fi stat fiss kienet ta' 1 019 siegħa*ng/mL (29%) u s- C_{max} kienet ta' 67 ng/mL (28%). Il-konċentrazzjonijiet fi stat fiss kienu mbassra li jinkisbu sal-jum 5.

Bid-dożaġġ ta' 9 mg darba kuljum, il-proporzjon ta' akkumulazzjoni medja ġeometrika kien ta' madwar darbtejn.

Assorbiment

Il-hin sal-konċentrazzjoni massima fil-plażma (T_{max}) intlaħaq wara medjan ta' 3 sigħat (firxa: 0.5 sa 4 sigħat) fi stat fiss wara dożaġġ ta' 9 mg kuljum ta' inavolisib, f'kondizzjonijiet ta' sawm.

Il-bijodisponibbiltà orali assoluta ta' inavolisib kienet ta' 76%.

Effett tal-ikel

Ma ġie osservat l-ebda effett klinikament sinifikanti tal-ikel fuq l-esponiment ta' inavolisib. Il-proporzjon medju ġeometriku (GMR, geometric mean ratio) (CI ta' 90%) għall-AUC₀₋₂₄ li jqabbel l-istat wara l-ikel ma' dak sajjem kien ta' 0.895 (0.737 – 1.09) wara doża waħda u ta' 0.876 (0.701 – 1.09) fi stat fiss. Il-GMR (CI ta' 90%) għas- C_{max} li jqabbel l-istat wara l-ikel ma' dak sajjem kien ta' 0.925 (0.748 – 1.14) wara doża waħda u ta' 0.910 (0.712 – 1.16) fi stat fiss.

Distribuzzjoni

L-irbit mal-proteini fil-plażma ta' inavolisib fil-bnedmin huwa ta' 37% u ma deherx li huwa dipendenti mill-konċentrazzjoni fuq il-firxa ta' konċentrazzjoni ttestjata (0.1 – 10 ...µM). Fil-bnedmin, il-volum ta' distribuzzjoni orali fi stat fiss stmat huwa ta' 155 L (26%) abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni.

Bijotrasformazzjoni

Wara għoti mill-ħalq ta' doża waħda ta' 9 mg ta' inavolisib radjutikkettat lil individwi f' saħħithom, il-mediċina oriġinali kienet il-komponent l-aktar prominenti relatat mal-mediċina fil-plażma u fl-awrina. Idrolisi kienet il-mogħdija metabolika maġġuri. Ma għet identifikata l-ebda enzima speċifika tal-idrolisi involuta fil-metaboliżmu ta' inavolisib.

Eliminazzjoni

Wara għoti mill-ħalq ta' doża waħda ta' 9 mg ta' inavolisib radjutikkettat lil individwi f' saħħithom, 48.5% tad-doża mogħtija għet irkuprata fl-awrina (40.4% mhux mibdula) u 48% fl-ippurgar (10.8% mhux mibdula).

Fi studji kliniċi, abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, il-medja ġeometrika tal-istimi tal-half-life tal-eliminazzjoni individwali għal inavolisib kienet ta' 15-il siegħa (24%) wara doża waħda ta' 9 mg. It-tneħħija totali stmata ta' inavolisib hija ta' 8.8 L/siegħa (29%).

Linearità/nuqqas ta' linearità

Data limitata tissuggerixxi proporzjonalità mad-doża fi ħdan il-firxa tad-doża ttestjata (6 sa 12 mg) għas- C_{max} u l-AUC₀₋₂₄ ta' doża waħda u l-AUC₀₋₂₄ fi stat fiss; madankollu, għas- C_{max} fi stat fiss, id-*data* tissuggerixxi nuqqas ta' proporzjonalità.

Interazzjonijiet bejn mediċina u oħra

Ir-riżultati tal-istudju kliniku jindikaw li l-metaboliti predominanti ta' inavolisib mhumieq medjati mill-enzimi CYP, li jissuggerixxi probabbiltà baxxa ta' interazzjonijiet klinikament rilevanti bejn inavolisib u inibituri jew indutturi ta' CYP. Barra minn hekk, riżultati *in vitro* jindikaw li inavolisib ma jinibixxi l-enzimi CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, jew CYP2D6.

Studji *in vitro* wrew li inavolisib ma jidhirx li għandu l-potenzjal li jinibixxi xi wieħed mit-trasportaturi tal-mediċina rilevanti ttestjati. Barra minn hekk, inavolisib huwa substrat tal-glikoproteina P (P-gp, P-glycoprotein) u tal-proteina ta' reżistenza għall-kanċer tas-sider (BCRP, breast cancer resistance protein) *in vitro*. Madankollu, abbażi tal-karatteristiċi farmakokinetiċi globali ta' inavolisib, inibituri jew indutturi ta' P-gp u/jew ta' BCRP mhumieq mistennija li jikkawżaw interazzjoni klinikament rilevanti bejn mediċina u oħra ma' inavolisib.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Ma għet innotata l-ebda differenza klinikament rilevanti fil-farmakokinetika ta' inavolisib bejn pazjenti b'età minn 65 sena 'l fuq u daww taħt il-65 sena abbażi tal-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni. Mill-162 pazjent li rċewew Itovebi fl-istudju INAVO120, 24 pazjent kellhom età ta' ≥ 65 sena.

Indeboliment tal-kliwi

Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni indikat li indeboliment ħafif tal-kliwi mhuwiegħ kovarjat klinikament rilevanti wara esponiment ta' inavolisib. Il-farmakokinetika ta' inavolisib f' pazjenti

b'indeboliment hafif tal-kliewi (eGFR 60 sa < 90 mL/min) kienet simili għal dik f'pazjenti b'funzjoni normali tal-kliewi. L-AUC u s-C_{max} ta' inavolisib kienu 73% u 11% oghla f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni normali tal-kliewi (eGFR ≥ 90 mL/min), rispettivament. L-effett ta' indeboliment sever tal-kliewi fuq il-farmakokinetika ta' inavolisib ma għex determinat.

Indeboliment tal-fwied

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni indikat li indeboliment hafif tal-fwied mhuwiex kovarjat klinikament rilevanti wara esponiment ta' inavolisib. Il-farmakokinetika ta' inavolisib f'pazjenti b'indeboliment hafif tal-fwied (bilirubina totali > ULN sa ≤ 1.5 × ULN jew AST > ULN u bilirubina totali ≤ ULN) kienet simili għal dik f'pazjenti b'funzjoni normali tal-fwied. L-effett ta' indeboliment moderat sa sever tal-fwied fuq il-farmakokinetika ta' inavolisib ma għex studjat.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Effett tossiku fuq il-ġeni

Inavolisib ma kienx mutageniku fl-assaġġ tal-mutagenesi fil-batterja.

Inavolisib wera klastoġenicità *in vitro*; madankollu, ma kien hemm l-ebda evidenza ta' effett tossiku fuq il-ġeni *in vivo* kkawżat minn inavolisib (klastoġenicità, anewġenicità, jew hsara lid-DNA) fl-istudju tal-mikronukleu u tal-comet fil-firien b'doża sa doża massima ttollerata (MTD, maximum tolerated dose) ta' 16-il darba l-esponiment b'doża klinika ta' 9 mg.

Karċinogenicità

Ma twettaq l-ebda studju dwar il-karċinogenicità b'inavolisib.

Effett tossiku fuq l-iżvilupp

Studju dwar l-iżvilupp tal-embrijun u l-fetu f'firien Sprague-Dawley identifika effetti dipendenti mid-doża relatati ma' inavolisib fuq l-iżvilupp tal-embrijun u l-fetu li kienu jinkludu tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-fetu u fil-piż tal-plaċenta, telf wara l-impjantazzjoni, vijabbiltà aktar baxxa tal-fetu, u teratoġenicità (malformazzjonijiet esterni, vixxerali, u skelettriċi tal-fetu), bl-esponiment tal-omm bl-NOAEL ikun 0.2 darbiet l-esponiment b'doża klinika ta' 9 mg.

Fertilità

Ma twettaq l-ebda studju ddedikat dwar il-fertilità b'inavolisib.

F'firien irġiel, ġew osservati atrofiġja dipendenti mid-doża tal-prostata u tal-bużżieqa seminali u tnaqqis fil-piżijiet tal-organi mingħajr korrelat mikroskopiku fl-epididime u t-testikoli (b'NOAEL ta' ≥ 0.4 darbiet l-esponiment b'doża klinika ta' 9 mg). Dawn is-sejbiet kienu reversibbli. Fi klieb irġiel, ġew osservati thaxxin fokali tal-kontenut tat-tubuli seminiferużi u spermatids multinukleati fit-testikoli u degenerazzjoni/nekrozi tal-epitelju fl-epididime wara 4 ġimgħat ta' dożaġġ (b'≥ darbtejn l-esponiment b'doża klinika ta' 9 mg). Wara 3 xhur ta' dożaġġ sa 1.2 darbiet l-esponiment b'doża klinika ta' 9 mg, ġie osservat tnaqqis reversibbli fl-għadd totali tal-isperma b'livell bla effett avvers osservat (NOAEL, no observed adverse effect level) ta' 0.4 darbiet l-esponiment b'doża klinika ta' 9 mg iżda ma kienx hemm sejbiet mikrosopiċi relatati ma' inavolisib fit-testikoli jew fl-epididimidi jew effetti fuq il-konċentrazzjoni, il-motilità, jew il-morfoloġija tal-isperma.

F'firien nisa, ġew osservati atrofiġja minima sa ħafifa fl-utru u l-vaġina, tnaqqis fil-follikoli tal-ovarji, u sejbiet li jissuġġerixxu interruzzjoni/bidla taċ-ċiklu estrus (b'≥ 1.2 darbiet l-esponiment b'doża klinika ta' 9 mg), b'NOAEL ta' 0.5 darbiet l-esponiment b'doża klinika ta' 9 mg. Dawn is-sejbiet ma ġewx osservati wara l-perjodu ta' rkupru fl-istudju dwar l-effett tossiku li dam 4 ġimgħat. L-irkupru ma għex evalwat fl-istudju ta' 3 xhur fil-firien.

Ohrajn

Ma dehrux reazzjonijiet avversi waqt studji kliniċi, iżda dehrux f'annimali f'livelli ta' esponiment simili għal-livelli ta' esponiment kliniku u b'rilevanza possibbli għall-użu kliniku, inklużi infjammazzjoni fil-klieb u degenerazzjoni fil-lenti tal-għajnejn fil-firien. L-infjammazzjoni hija konsistenti mal-effetti farmakoloġiċi antiċipati ta' inbizzjoni ta' PI3K, kienet ġeneralment dipendenti mid-doża u reversibbli. Degenerazzjoni minima tal-fibri tal-lenti osservata f'xi firien ($b' \geq 3.6$ darbiet l-esponiment b'doża klinika ta' 9 mg) kienet ikkunsidrata irriversibbli.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pillola ta' Itovebi 3 mg u 9 mg

Lactose monohydrate
Magnesium stearate (E 470b)
Microcrystalline cellulose (E 460)
Sodium starch glycolate

Il-kisja b'rita ta' Itovebi 3 mg

Polyvinyl alcohol, parzjalment idrolizzat
Titanium dioxide (E 171)
Macrogol
Talc (E 553b)
Iron oxide aħmar (E 172)

Il-kisja b'rita ta' Itovebi 9 mg

Polyvinyl alcohol, parzjalment idrolizzat
Titanium dioxide (E 171)
Macrogol
Talc (E 553b)
Iron oxide aħmar (E 172)
Iron oxide isfar (E 172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji tal-Alu/Alu (aluminju/aluminju) perforati b'unitajiet ta' doża f'kartuniet ta' 28×1 pillola miksija b'rita.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jippreżenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Itovebi 3 mg pilloli miksija b'rita
inavolisib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 3 mg ta' inavolisib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

28 × 1 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/25/1942/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

itovebi 3 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Itovebi 3 mg pilloli
inavolisib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Tne. Tli. Erb. Ham. Ġim. Sib. Had.

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Itovebi 9 mg pilloli miksija b'rita
inavolisib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 9 mg ta' inavolisib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

28 × 1 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/25/1942/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

itovebi 9 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Itovebi 9 mg pilloli
inavolisib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Roche Registration GmbH

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Tne. Tli. Erb. Ham. Ġim. Sib. Had.

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Itovebi 3 mg pilloli miksija b'rita

Itovebi 9 mg pilloli miksija b'rita

inavolisib

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwix elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Itovebi u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Itovebi
3. Kif għandek tiehu Itovebi
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Itovebi
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Itovebi u għalxiex jintuża

X'inhu Itovebi

Itovebi fih is-sustanza attiva inavolisib, li tagħmel parti minn grupp ta' mediċini msejja inibituri ta' PI3K.

Għalxiex jintuża Itovebi

Itovebi jintuża biex jittratta adulti b'tip ta' kanċer tas-sider msejja:

- pożittiv għal ER (oestrogen receptor-positive, pożittiv għar-riċettur tal-estrogenu)
- negattiv għal HER2 (human epidermal growth factor receptor 2-negative, negattiv għar-riċettur tal-fattur tat-tkabbir epidermali uman 2)

Dan jintuża f'pazjenti li l-kanċer tagħhom reġa' hareġ waqt li kienu qed jirċievu terapija ormonali kontra l-kanċer jew fi żmien 12-il xahar minn meta lestew terapija ormonali kontra l-kanċer. Itovebi jintuża meta l-kanċer tal-pazjent:

- ikollu bidla (mutazzjoni) f'gene msejja 'PIK3CA', u
- ikun infirex lejn tessuti jew glandoli limfatiċi fil-viċin jew lejn partijiet oħra tal-ġisem ('metastatiku').

Fil-pazjenti li qabel ikunu rċewu trattament b'mediċina 'inibitur ta' CDK 4/6', għandhom jgħaddu mill-inqas 12-il xahar minn meta jitwaqqaf it-trattament bil-mediċina 'inibitur ta' CDK 4/6' sa meta jerga' joħroġ il-kanċer tas-sider.

Qabel ma jinbeda t-trattament b'Itovebi, it-tabib tieghek ser jittestja l-kanċer tieghek għal mutazzjoni ta' *PIK3CA*.

Kif jahdem Itovebi

Itovebi jahdem billi jimblokka l-effetti ta' proteina msejha 'p110 alpha'. Din il-proteina hija magħmula mill-gene *PIK3CA*. Mutazzjoni f'dan il-gene tista' twassal biex iċ-ċelluli tal-kanċer jikbru u jimmultiplikaw b'rata aktar mgħaġġla. Billi jimblokka l-proteina, Itovebi jista' jnaqqas it-tkabbir u l-firxa tal-kanċer u jgħin jeqred iċ-ċelluli tal-kanċer.

Ma' liema mediċini ohra jinghata Itovebi

Itovebi jintuza flimkien ma' 'palbociclib' u 'fulvestrant', li huma mediċini użati biex jittrattaw il-kanċer tas-sider.

Fin-nisa li ma laħqux il-menopawża u fl-irġiel, it-trattament b'Itovebi ser jiġi kkombinat ukoll ma' mediċina msejha agonist tal-ormon li jerġi l-ormon luteinizzanti (LHRH, luteinising hormone-releasing hormone).

Jekk jogħġbok aqra l-Fuljett ta' Tagħrif għal dawn il-mediċini għal aktar informazzjoni.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Itovebi

Tihux Itovebi

- jekk inti allergiku għal inavolisib jew għal xi sustanza ohra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tieghek qabel tiehu Itovebi jekk xi darba kellek:

- livelli għoljin ta' zokkor fid-demm tieghek, dijabete, jew sinjali ta' livelli għoljin ta' zokkor fid-demm (iperglicemija), bħal thoss hafna għatx u ħalq xott, ikollok bżonn tgħaddi l-awrina aktar ta' spiss mis-soltu, tipproduċi ammonti akbar ta' awrina mis-soltu, thossok għajjen, thossok imdardar (nawsja), žieda fl-aptit flimkien ma' telf ta' piż, vista mċajpra, u/jew thossok tistordi problemi fil-kliewi

Għid lit-tabib tieghek minnufih jekk tiżviluppa sintomi ta' xi wiehed mill-effetti sekondarji li ġejjin waqt li tkun qed tiehu Itovebi (ara 'Effetti sekondarji serji' fis-sezzjoni 4 għal aktar informazzjoni):

- Livelli għoljin ta' zokkor fid-demm (iperglicemija) – it-tabib tieghek jista' jgħidlek biex tixrob aktar ilma waqt it-trattament b'Itovebi
- Infjammazzjoni tal-kisja fuq ġewwa tal-ħalq (stomatite)

It-tabib tieghek jista' jkollu bżonn jittratta dawn is-sintomi, iwaqqaf it-trattament tieghek għal żmien qasir, inaqqas id-doża tieghek, jew iwaqqaf it-trattament tieghek b'Itovebi għalkollox.

Monitoraġġ waqt it-trattament tieghek b'Itovebi

It-tabib tieghek ser jagħmel testijiet tad-demm qabel u b'mod regolari waqt it-trattament b'Itovebi. Dan biex jimmonitorja l-livelli taz-zokkor fid-demm tieghek.

It-tabib tiegħek jista' wkoll jitolbok timmonitorja z-zokkor fid-demm tiegħek id-dar waqt it-trattament b'Itovebi.

- It-tabib tiegħek ser jgħidlek eżatt meta għandek tittestja z-zokkor fid-demm tiegħek.
- Dan ser ikun meħtieġ aktar ta' spiss fl-ewwel 4 ġimgħat tat-trattament. Jekk għandek xi dubju dwar kif tittestja z-zokkor fid-demm tiegħek, kellem lil tabib, spiżjar, jew infermier.

Abbażi tar-riżultati, it-tabib tiegħek ser jieħu kwalunkwe azzjoni meħtieġa - bħal jippreskrivi mediċina biex jitbaxxew il-livelli taz-zokkor fid-demm. Jekk meħtieġ, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jwaqqaf it-trattament b'Itovebi għal żmien qasir - jew inaqqas id-doża tiegħek ta' Itovebi biex jitnaqqsu l-livelli taz-zokkor fid-demm tiegħek. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi wkoll li jwaqqaf it-trattament b'Itovebi għalkollox.

Tfal u adolexxenti

Din il-mediċina m'għandhiex tingħata lil tfal u adolexxenti b'età ta' inqas minn 18-il sena. Dan minhabba li Itovebi ma ġiex studjat f'dan il-grupp ta' età.

Mediċini oħra u Itovebi

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, haadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra. Dan għaliex Itovebi jista' jżid jew inaqqas l-effettività ta' xi mediċini. Dan jinkludi mediċini miksuba mingħajr riċetta u mediċini mill-ħxejjex.

B'mod partikolari, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jew qed tieħu:

- alfentanil (mediċina biex tittratta l-uġiġ u għall-anestesija)
- astemizole (mediċina biex tittratta l-allergiji)
- cisapride (mediċina biex tittratta l-ħruq ta' stonku u r-rifluss tal-aċidu)
- paclitaxel (mediċina biex tittratta diversi kancers)
- quinidine (mediċina biex tittratta ċerti tipi ta' taħbit irregolari tal-qalb)
- warfarin (mediċina biex tittratta jew tipprevjeni emboli tad-demm)
- mediċini biex jipprevjenu aċċessjonijiet jew fits (bħal phenytoin u S-mephenytoin)
- mediċini li jaffettwaw is-sistema immunitarja (cyclosporine, sirolimus, u tacrolimus)

Il-mediċini elenkati hawn jistgħu ma jkunux l-uniċi mediċini li jistgħu jinteraġixxu ma' Itovebi. Staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju dwar jekk il-mediċina tiegħek hijiex waħda mill-mediċini elenkati hawn fuq.

Tqala

- M'għandekx tieħu Itovebi jekk inti tqila. Dan minhabba li huwa possibbli li Itovebi jista' jagħmel ħsara lit-tarbija fil-ġuf tiegħek.
- Jekk inti tista' toħroġ tqila, it-tabib tiegħek ser jiċċekkja jekk intix diġà tqila qabel ma tibda t-trattament b'Itovebi. Dan jista' jinkludi li tagħmel test tat-tqala.
- Jekk inti toħroġ tqila waqt li tkun qed tieħu l-mediċina, għid lit-tabib tiegħek minnufih.
- Jekk inti jew is-sieħba tiegħek qed tippjanaw li jkollkom tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Kontraċezzjoni għall-irġiel u n-nisa

- Jekk inti mara li tista' toħroġ tqila, għandek tuża metodu mhux ormonali ta' kontroll tat-tqala waqt it-trattament u għal ġimgħa waħda wara li twaqqaf Itovebi. Staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek dwar metodi xierqa.
- Jekk inti raġel u għandek sieħba mara li hija jew li tista' toħroġ tqila, għandek tuża kondom waqt it-trattament u għal ġimgħa waħda wara li twaqqaf Itovebi.

Treddigh

- M'ghandekx tredda' waqt li tkun qed tiehu Itovebi u għal ġimgħa wahda wara li twaqqaf Itovebi. Dan minhabba li mhux magħruf jekk din il-medicina tistax tgħaddi fil-halib tas-sider u tagħmel ħsara lit-tarbija tiegħek.

Sewqan u thaddim ta' magni

Itovebi jista' jaffettwa l-hila tiegħek biex issuq u thaddem magni. Jekk thossok għajjen waqt li tkun qed tiehu Itovebi, oqghod attent hafna meta tkun qed issuq jew thaddem għodda jew magni. M'ghandekx issuq jew thaddem magni qabel ma tkun ċert li l-hila tiegħek biex twettaq dawn l-attivitajiet mhix affettwata.

Itovebi fih lactose u sodium

Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu dan il-prodott mediċinali.

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola miksija b'rita, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif għandek tiehu Itovebi

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Kemm għandek tiehu Itovebi

Id-doża tal-bidu tas-soltu ta' Itovebi hija ta' 9 mg li tittiehed darba kuljum.

It-tabib tiegħek ser jiddeċiedi dwar id-doża t-tajba għalik. Madankollu, tista' tiġi preskritt:

- 6 mg darba kuljum, jew
- 3 mg darba kuljum

Skont kif tirrispondi għat-trattament b'Itovebi, it-tabib tiegħek jista' jaġġusta d-doża ta' Itovebi tiegħek. Jekk għandek ċerti effetti sekondarji, it-tabib tiegħek jista' jitolbok tibdel għal doża aktar baxxa, twaqqaf it-trattament għal xi żmien, jew twaqqaf it-trattament għalkollox.

Kif għandek tiehu Itovebi

Hu Itovebi darba kuljum mal-ikel jew fuq stonku vojta. Jekk tiehu Itovebi fl-istess hin tal-ġurnata kuljum, dan jgħinek tiftakar meta għandek tiehu l-medicina tiegħek.

Il-pilloli Itovebi għandhom jinbelghu shaħ; m'għandhomx jintmagħdu, jiġu mfarrka jew jiġu maqsuma qabel ma jinbelghu. M'għandek tibla' l-ebda pillola li tkun maqsuma, imxaqqa jew ikollha xi ħsara ohra għax jista' jkun li ma tkunx qed tiehu d-doża shiħa.

Għal kemm żmien għandek tiehu Itovebi

Ibqa' hu Itovebi kuljum sakemm jgħidlek it-tabib tiegħek.

Dan huwa trattament fit-tul - li jista' jdum għal xhur jew snin. It-tabib tiegħek ser jimmonitorja l-kondizzjoni tiegħek b'mod regolari biex jiċċekkja li t-trattament qed ikollu l-effett mixtieq.

Jekk għandek mistoqsijiet dwar għal kemm żmien għandek tiegħu Itovebi, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Jekk tiegħu Itovebi aktar milli suppost

Jekk tiegħu Itovebi aktar milli suppost, kellem lit-tabib tiegħek jew mur l-isptar minnufih. Hu l-pakkett tal-medicina u l-fuljett ta' tagħrif miegħek.

Jekk tinsa tiegħu Itovebi

Jekk taqbez doża ta' Itovebi, xorta tista' teħodha sa 9 sigħat wara l-hin li suppost kienet għadha fih.

- Jekk għaddew aktar minn 9 sigħat mill-hin li suppost kienet għadha fih, aqbez id-doża għal dak il-jum.
- Il-jum ta' wara, hu d-doża fil-hin tas-soltu tiegħek.

M'għandekx tiegħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiegħu.

Jekk tirremetti eżatt wara li tiegħu doża ta' Itovebi

Jekk tirremetti wara li tiegħu doża ta' Itovebi, tiħux doża żejda f'dak il-jum. Hu d-doża regolari tiegħek ta' Itovebi fil-hin tas-soltu tiegħek il-jum ta' wara.

Jekk tieqaf tiegħu Itovebi

Tiqafx tiegħu Itovebi sakemm it-tabib tiegħek ma jgħidlekx biex tieqaf jew ikollok effetti sekondarji serji (ara sezzjoni 4 'Effetti sekondarji possibbli'). Dan minhabba li jekk twaqqaf it-trattament il-marda tiegħek tista' tmur għall-aġar.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Kellem lit-tabib tiegħek jekk ikollok l-effetti sekondarji li ġejjin waqt it-trattament b'Itovebi. It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jitratta dawn is-sintomi, iwaqqaf it-trattament tiegħek għal xi żmien, inaqqas id-doża tiegħek, jew iwaqqaf it-trattament tiegħek b'Itovebi għalkollox.

Effetti sekondarji serji

Jekk għandek xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji, ieqaf hu din il-medicina u għid lit-tabib tiegħek minnufih:

- Livell għoli ta' zokkor fid-demm (iperglicemija) (komuni hafna; jista' jaffettwa aktar minn persuna waħda minn kull 10), is-sintomi jinkludu:
 - diffikultà biex tiegħu n-nifs
 - dardir u rimettar (li jdumu għal aktar minn sagħtejn)
 - uġiġh fl-istonku, thoss hafna għatx jew ħalq xott
 - tgħaddi l-awrina aktar ta' spiss mis-soltu jew tgħaddi ammonti akbar ta' awrina mis-soltu
 - vista m'ajpra
 - zieda mhux tas-soltu fl-aptit
 - telf ta' piż, in-nifs ikollu riħa ta' frott
 - wiċċ aħmar u ġilda xotta, u thossok bi nġhas jew għajjen b'mod mhux tas-soltu

- Infjammazzjoni tal-kisja fuq ġewwa tal-ħalq (stomatite) (komuni ħafna; tista' taffettwa aktar minn persuna waħda minn kull 10), is-sintomi jinkludu:
 - uġiġħ
 - ħmura
 - nefħa
 - ulċeri fil-ħalq
- Komplikazzjoni serja ta' livell għoli ta' zokkor fid-demm li tinvolvi livelli għoljin ta' ketoni fid-demm li jistgħu jagħmlu d-demm aktar aċiduż (ketoaċidożi) (mhux komuni; tista' taffettwa sa persuna waħda minn kull 100), is-sintomi jistgħu jinkludu:
 - diffikultà biex tieħu n-nifs
 - uġiġħ ta' ras
 - dardir
 - rimettar

Effetti sekondarji ohra

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk tinnota xi wieħed mill-effetti sekondarji li ġejjin jew jekk imorru għall-aġħar:

Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

- dijarea
- livelli baxxi ta' plejtlits (jgħinu lid-demm jagħqad), li jistgħu jikkawżaw tbengil jew fsada mhux tas-soltu (tromboċitopenija)
- għeja
- livelli baxxi ta' ċelluli ħomor tad-demm (anemija), li jistgħu jikkawżaw għeja, thossok ma tiflahx, u ġilda pallida
- dardir (nawsja)
- raxx
- telf t'aptit
- uġiġħ ta' ras
- telf ta' xagħar jew traqqiq tax-xagħar (alopecja)
- telf ta' piż
- żieda fil-livelli ta' alanine aminotransferase (tip ta' enzima tal-fwied) osservata f'test tad-demm
- livelli baxxi ta' potassium osservati f'test tad-demm
- uġiġħ addominali
- rimettar
- ġilda xotta
- infezzjoni fl-apparat tal-awrina

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- livelli baxxi ta' calcium osservati f'test tad-demm
- għajn xotta
- indigestjoni (dispepsja)
- livelli għoljin ta' insulina (ormon li jgħin lill-ġisem juża z-zokkor għall-enerġija) osservati f'test tad-demm
- sens imfixkel tat-togħma (disġewżja)
- infjammazzjoni tal-ġilda flimkien ma' raxx (dermatite)
- infezzjoni jew infjammazzjoni tal-follikoli tax-xagħar (follikulite)

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk tinnota xi wieħed minn dawn l-effetti sekondarji jew jekk imorru għall-aġħar.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħžen Itovebi

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-folja wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tużax din il-medicina jekk tinnota kwalunkwe ħsara lill-pakkett jew jekk ikun hemm kwalunkwe sinjal ta' tbaġħbis, jew jekk il-pillola tkun miksura, imxaqqa, jew inkella ma tkunx intatta.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Itovebi

- Is-sustanza attiva hi inavolisib.
- Kull pillola miksija b'rita ta' 3 mg fiha 3 mg ta' inavolisib.
- Kull pillola miksija b'rita ta' 9 mg fiha 9 mg ta' inavolisib.

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:

- Il-qalba tal-pillola (pilloli miksija b'rita ta' 3 mg u 9 mg): lactose monohydrate, magnesium stearate (E 470b), microcrystalline cellulose (E 460), sodium starch glycolate (ara sezzjoni 2 'Itovebi fih lactose u sodium').
- Il-kisja b'rita (pilloli miksija b'rita ta' 3 mg): polyvinyl alcohol, parzjalment idrolizzat; titanium dioxide (E 171); macrogol; talc (E 553b); u iron oxide aħmar (E 172).
- Il-kisja b'rita (pilloli miksija b'rita ta' 9 mg): polyvinyl alcohol, parzjalment idrolizzat; titanium dioxide (E 171); macrogol; talc (E 553b); iron oxide aħmar (E 172); u iron oxide isfar (E 172).

Kif jidher Itovebi u l-kontenut tal-pakkett

Itovebi 3 mg pilloli miksija b'rita (pilloli) huma homor u f'għamla tonda konvessa b'"INA 3" mnaqqxa fuq naħa waħda. Dijametru approssimattiv: 6 mm.

Itovebi 9 mg pilloli miksija b'rita (pilloli) huma roża u f'għamla ovali b'"INA 9" mnaqqxa fuq naħa waħda. Daqs approssimattiv: 13 mm (tul), 6 mm (wisa').

Il-pilloli miksija b'rita ta' Itovebi huma pprovduti f'kartuniet li fihom 28 × 1 pillola miksija b'rita f'folji perforati b'unitajiet ta' doża.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

Manifattur

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

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

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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

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

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

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

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

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

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>