

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Itovebi 3 mg tabletki powlekane
Itovebi 9 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Itovebi 3 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 3 mg inawolisylu.

Substancja pomocnicza (substancje pomocnicze) o znanym działaniu
Każda tabletka powlekana zawiera 22 mg laktozy.

Itovebi 9 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 9 mg inawolisylu.

Substancja pomocnicza (substancje pomocnicze) o znanym działaniu
Każda tabletka powlekana zawiera 66 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Itovebi 3 mg tabletki powlekane

Czerwona, okrągła, wypukła tabletka powlekana z wytłoczonym napisem „INA 3” na jednej stronie. Przybliżona średnica: 6 mm.

Itovebi 9 mg tabletki powlekane

Różowa, owalna tabletka powlekana z wytłoczonym napisem „INA 9” na jednej stronie. Przybliżony rozmiar: 13 mm (długość), 6 mm (szerokość).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Itovebi jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z palbocyklibem i fulwestrantem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiały rakiem piersi wykazującym ekspresję receptora estrogenowego (ER-dodatnim) i niewykazującym ekspresji

receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2-ujemnym), oraz mutacją *PIK3CA*, w przypadku progresji choroby w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia hormonalnego leczenia adjuwantowego (patrz punkt 5.1).

U pacjentów wcześniej leczonych inhibitorem CDK 4/6 w ramach leczenia (neo)adjuwantowego musi nastąpić co najmniej 12-miesięczny odstęp między zakończeniem leczenia inhibitorem CDK 4/6 a wykryciem nawrotu choroby.

U kobiet w okresie przed- i okołomenopauzalnym oraz u mężczyzn hormonoterapię należy stosować w skojarzeniu z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Itovebi powinno być rozpoczynane przez lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych.

Do leczenia produktem leczniczym Itovebi należy kwalifikować pacjentów z ER-dodatnim, HER2-ujemnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym rakiem piersi na podstawie obecności co najmniej jednej mutacji *PIK3CA* w próbce guza lub osocza wykrytej przy użyciu wyrobu medycznego do diagnostyki *in vitro* (IVD) z oznakowaniem CE o odpowiednim przeznaczeniu (patrz punkt 5.1). Jeżeli dany wyrób medyczny do IVD z oznakowaniem CE nie jest dostępny, należy użyć innej zwalidowanej metody analitycznej. Jeżeli mutacja nie zostanie wykryta w próbce jednego rodzaju tkanki, może zostać wykryta w próbce innego rodzaju tkanki, jeśli jest dostępna.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Itovebi wynosi 9 mg, przyjmowana doustnie raz na dobę z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.

Produkt leczniczy Itovebi należy podawać w skojarzeniu z palbocyklibem i fulwestrantem. Zalecana dawka palbocyklibu wynosi 125 mg, przyjmowana doustnie raz na dobę przez 21 kolejnych dni, po których następuje 7 dni przerwy w leczeniu, co stanowi pełny cykl trwający 28 dni. Zalecana dawka fulwestrantu wynosi 500 mg, podawana domięśniowo w dniach 1, 15 i 29, a następnie raz w miesiącu. W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) palbocyklibu i fulwestrantu.

Leczenie produktem leczniczym Itovebi kobiet w okresie przed- i okołomenopauzalnym oraz mężczyzn powinno obejmować również stosowanie agonisty LHRH zgodnie z lokalną praktyką kliniczną.

Czas trwania leczenia

Zaleca się, aby leczenie produktem leczniczym Itovebi kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.

Opóźnienie lub pominięcie dawki

Przepisaną dawkę leku należy przyjmować codziennie mniej więcej o tej samej porze. W przypadku pominięcia dawki produktu leczniczego Itovebi, można ją przyjąć w ciągu 9 godzin od zwykłej pory przyjmowania leku. Jeśli upłynie ponad 9 godzin dawkę wyznaczoną w tym dniu należy pominąć. Następnego dnia produkt leczniczy Itovebi należy przyjąć o zwykłej porze. Jeśli po przyjęciu dawki produktu leczniczego Itovebi u pacjenta wystąpią wymioty, pacjent nie powinien przyjmować tego dnia dodatkowej dawki. Następnego dnia pacjent powinien wznowić leczenie według zwykłego schematu dawkowania, przyjmując dawkę o zwykłej porze.

Modyfikacje dawki

W razie wystąpienia działań niepożądanych postępowanie może wymagać czasowego wstrzymania podawania, zmniejszenia dawki lub zaprzestania podawania produktu leczniczego Itovebi. Wytyczne dotyczące zmniejszania dawki w przypadku wystąpienia działań niepożądanych przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1: Wytyczne dotyczące zmniejszania dawki w przypadku wystąpienia działań niepożądanych

Poziom dawki	Dawka i schemat podawania
Dawka początkowa	9 mg na dobę
Pierwsze zmniejszenie dawki	6 mg na dobę
Drugie zmniejszenie dawki	3 mg na dobę ^a
^a leczenie produktem leczniczym Itovebi powinno zostać trwale zakończone, jeśli pacjent nie toleruje dawki 3 mg na dobę.	

Na podstawie oceny klinicznej stanu pacjenta przeprowadzonej przez lekarza prowadzącego dawkę produktu leczniczego Itovebi można ponownie zwiększyć do maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 9 mg. Wytyczne dotyczące modyfikacji dawki w przypadku wystąpienia określonych działań niepożądanych przedstawiono w Tabelach 2–4.

Hiperglikemia

Tabela 2: Modyfikacja dawki i postępowanie w przypadku wystąpienia hiperglikemii

Stężenie glukozy na czczo ^a	Zalecenie
>GGN do 160 mg/dl (>GGN do 8,9 mmol/l)	- Modyfikacja dawki produktu leczniczego Itovebi nie jest konieczna. - Rozważyć modyfikację diety (np. dieta niskowęglowodanowa) i zapewnić odpowiednie nawodnienie. - Rozważyć rozpoczęcie lub zintensyfikowanie doustnego leczenia przeciwcukrzycowego^b w przypadku pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia hiperglikemii^c.
>160 do 250 mg/dl (>8,9-13,9 mmol/l)	- Przerwać podawanie produktu leczniczego Itovebi do czasu zmniejszenia stężenia glukozy na czczo do ≤160 mg/dl (≤8,9 mmol/l). - Rozpocząć lub zintensyfikować leczenie przeciwcukrzycowe^b. - Wznović stosowanie produktu leczniczego Itovebi w tej samej dawce. - Jeśli stężenie glukozy na czczo utrzymuje się na poziomie >200-250 mg/dl (>11,1-13,9 mmol/l) przez 7 dni w warunkach stosowania odpowiedniego leczenia przeciwcukrzycowego, zalecana jest konsultacja z lekarzem doświadczonym w leczeniu hiperglikemii.

Stężenie glukozy na czczo ^a	Zalecenie
>250 do 500 mg/dl (>13,9-27,8 mmol/l)	• Przerwać podawanie produktu leczniczego Itovebi. • Rozpocząć lub zintensyfikować leczenie przeciwcukrzycowe^b. • W razie potrzeby podać odpowiednie nawodnienie. • Jeśli stężenie glukozy na czczo zmniejszy się do ≤160 mg/dl (≤8,9 mmol/l) w ciągu 7 dni, wznowić stosowanie produktu leczniczego Itovebi w tej samej dawce. • Jeśli stężenie glukozy na czczo zmniejszy się do ≤160 mg/dl (≤8,9 mmol/l) w ciągu ≥8 dni, należy wznowić stosowanie produktu leczniczego Itovebi w dawce mniejszej o jeden poziom (patrz Tabela 1). • Jeśli stężenie glukozy na czczo >250 do 500 mg/dl (>13,9-27,8 mmol/l) powróci w ciągu 30 dni, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Itovebi do czasu zmniejszenia stężenia glukozy na czczo do ≤160 mg/dl (≤8,9 mmol/l). Wznowić stosowanie produktu leczniczego Itovebi w dawce mniejszej o jeden poziom (patrz Tabela 1).
>500 mg/dl (>27,8 mmol/l)	• Przerwać podawanie produktu leczniczego Itovebi. • Rozpocząć lub zintensyfikować leczenie przeciwcukrzycowe^b. • Określić niedobór płynów i ketozę oraz zastosować odpowiednie nawodnienie. • Jeśli stężenie glukozy na czczo zmniejszy się do ≤160 mg/dl (≤8,9 mmol/l), wznowić stosowanie produktu leczniczego Itovebi w dawce niższej o jeden poziom (patrz Tabela 1). • Jeśli stężenie glukozy na czczo >500 mg/dl (>27,8 mmol/l) powróci w ciągu 30 dni, należy trwale zakończyć leczenie produktem leczniczym Itovebi.
GGN = górna granica normy ^a Przed rozpoczęciem leczenia należy zbadać stężenie glukozy na czczo (stężenie glukozy w osoczu na czczo [FPG] lub stężenie glukozy we krwi na czczo [FBG]). Wartości stężenia glukozy na czczo wymienione w tabeli odpowiadają klasyfikacji hiperglikemii według CTCAE w wersji 4.03 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE). ^b Należy rozpocząć odpowiednie leczenie przeciwcukrzycowe lekami takimi jak metformina, inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2), substancje zwiększające wrażliwość komórek na insulinę (takie jak tiazolidynodiony), inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4) lub insulina, oraz zapoznać się z odpowiednimi zaleceniami dotyczącymi dawkowania i dostosowywania dawki, w tym lokalnymi wytycznymi dotyczącymi leczenia hiperglikemii. W badaniu INAVO120 jako preferowane leczenie pierwszego rzutu stosowano metforminę. Patrz punkt 4.4 i 4.8. ^c Czynniki ryzyka hiperglikemii, patrz punkt 4.4.	

Tabela 3: Modyfikacja dawki i postępowanie w przypadku wystąpienia zapalenia jamy ustnej

Stopień ^a	Zalecenie
Stopień 1	- Modyfikacja dawki produktu leczniczego Itovebi nie jest konieczna. - Rozpocząć lub zintensyfikować odpowiednie leczenie (np. płukanie jamy ustnej z zastosowaniem kortykosteroidów) zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.
Stopień 2	- Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Itovebi do czasu złagodzenia objawów do Stopnia ≤ 1. - Rozpocząć lub zintensyfikować odpowiednie leczenie farmakologiczne. Wznović stosowanie produktu leczniczego Itovebi w tej samej dawce. - W przypadku nawracającego zapalenia jamy ustnej Stopnia 2. należy wstrzymać stosowanie produktu leczniczego Itovebi do czasu zmniejszenia nasilenia objawów do Stopnia ≤ 1, a następnie wznowić stosowanie produktu leczniczego Itovebi w dawce mniejszej o jeden poziom (patrz Tabela 1).
Stopień 3	- Wstrzymać podawanie produktu leczniczego Itovebi do czasu złagodzenia objawów do Stopnia ≤ 1. - Rozpocząć lub zintensyfikować odpowiednie leczenie farmakologiczne. Wznović stosowanie produktu leczniczego Itovebi w dawce mniejszej o jeden poziom (patrz Tabela 1).
Stopień 4	Trwale odstawić produkt leczniczy Itovebi.
^a Na podstawie wersji 5.0 CTCAE.	

Inne działania niepożądane

Tabela 4: Modyfikacja dawki i postępowanie w przypadku wystąpienia innych działań niepożądanych

Stopień ^a	Zalecenie
Wszystkie stopnie nasilenia: należy rozpocząć leczenie wspomagające i monitorować zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.	
Stopień 1	Modyfikacja dawki produktu leczniczego Itovebi nie jest konieczna.
Stopień 2	- Jeśli istnieją wskazania kliniczne rozważyć przerwanie stosowania produktu leczniczego Itovebi do czasu zmniejszenia nasilenia objawów do Stopnia ≤ 1. - Wznović stosowanie produktu leczniczego Itovebi w tej samej dawce.
Stopień 3, pierwsze zdarzenie	- Przerwać stosowanie produktu leczniczego Itovebi do czasu złagodzenia objawów do Stopnia ≤ 1. - Wznović stosowanie produktu leczniczego Itovebi w tej samej dawce lub dawce mniejszej o jeden poziom, na podstawie oceny klinicznej (patrz Tabela 1).
Stopień 3, nawracające LUB	Przerwać stosowanie produktu leczniczego Itovebi do czasu złagodzenia objawów do Stopnia ≤ 1.

Stopień ^a	Zalecenie
Wszystkie stopnie nasilenia: należy rozpocząć leczenie wspomagające i monitorować zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.	
Stopień 4, niezagrażające życiu	Wznović stosowanie produktu leczniczego Itovebi w dawce mniejszej o jeden poziom (patrz Tabela 1).
Stopień 4, zagrażające życiu	Trwale odstawić produkt leczniczy Itovebi.
^a Na podstawie wersji 5.0 CTCAE.	

Szczególne populacje

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Itovebi u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 17 lat. Dane nie są dostępne.

Osoby w podeszłym wieku

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej nie jest wymagane dostosowanie dawki produktu leczniczego Itovebi u pacjentów w wieku ≥ 65 lat. Dane dotyczące pacjentów w wieku ≥ 65 lat są ograniczone (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Itovebi u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR od 30 do <60 ml/min wg wzoru CKD-EPI) wynosi 6 mg doustnie raz na dobę. Dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR 60 do <90 ml/min) nie jest wymagane. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Itovebi u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej $>GGN$ do $\leq 1,5 \times GGN$ lub aktywność AST $>GGN$ i stężenie bilirubiny całkowitej $\leq GGN$) nie jest wymagane. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Itovebi u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Produkt leczniczy Itovebi jest przeznaczony do stosowania doustnego. Tabletki można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłku. Tabletki należy połykać w całości, nie należy ich żuć, kruszyć, rozpuszczać ani dzielić.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Hiperglikemia

Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Itovebi u pacjentów z cukrzycą typu 1 lub cukrzycą typu 2 wymagających ciągłego leczenia przeciwcukrzycowego,

ponieważ pacjentów tych nie włączono do badania INAVO120. Tylko 1 pacjent z cukrzycą typu 2 został włączony do ramienia z produktem leczniczym Itovebi badania INAVO120, co należy wziąć pod uwagę przepisując produkt leczniczy Itovebi pacjentom z cukrzycą. Pacjenci z cukrzycą w wywiadzie mogą wymagać intensywniejszego leczenia przeciwcukrzycowego i częstszego oznaczania stężenia glukozy na czczo w trakcie leczenia produktem leczniczym Itovebi. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Itovebi do czasu uzyskania optymalnego stężenia glukozy na czczo. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Itovebi należy rozważyć konsultację z lekarzem doświadczonym w leczeniu hiperglikemii.

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Itovebi często zgłaszano przypadki hiperglikemii. Występowały ciężkie przypadki hiperglikemii, w tym kwasica ketonowa z powikłaniami zakończonymi zgonem.

W badaniu INAVO120 postępowanie w przypadku wystąpienia hiperglikemii obejmowało podawanie leczenia przeciwcukrzycowego i dostosowywanie dawki produktu leczniczego Itovebi zgodnie ze wskazaniami klinicznymi (patrz punkt 4.8). Insulina krótkodziałająca może być stosowana jako leczenie doraźne w hiperglikemii. Doświadczenie dotyczące stosowania insuliny u pacjentów leczonych produktem leczniczym Itovebi jest ograniczone. Należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia hipoglikemii podczas stosowania leków przeciwcukrzycowych (np. insuliny, pochodnych sulfonylomocznika), jeśli były stosowane do leczenia hiperglikemii przed przerwaniem lub zaprzestaniem stosowania produktu leczniczego Itovebi.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Itovebi należy poinformować pacjentów o przedmiotowych i podmiotowych objawach hiperglikemii (np. nadmiernym pragnieniu, częstszym oddawaniu moczu, niewyraźnym widzeniu, uczuciu splątania, trudnościach w oddychaniu lub zwiększonym apetycie, któremu towarzyszy utrata masy ciała) oraz o konieczności natychmiastowego kontaktu z fachowym personelem medycznym, jeśli te objawy wystąpią. Należy utrzymywać optymalny poziom nawodnienia zarówno przed jak i w trakcie leczenia.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Itovebi oraz w trakcie leczenia w regularnych odstępach czasu u pacjentów należy oznaczać stężenie glukozy na czczo (FPG lub FBG) i HbA_{1C} (patrz Tabela 5). Należy rozważyć rozpoczęcie monitorowania stężenia glukozy na czczo w domu w przypadku pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia hiperglikemii, lub u których występuje hiperglikemia. U pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia hiperglikemii można rozważyć premedykację metforminą. Wszystkich pacjentów należy poinstruować o konieczności zmiany stylu życia (np. modyfikacji diety, aktywności fizycznej).

Tabela 5: Harmonogram monitorowania stężenia glukozy na czczo i HbA_{1C}

	Zalecany schemat monitorowania stężenia glukozy i HbA_{1C} na czczo u wszystkich pacjentów leczonych produktem leczniczym Itovebi
Jako badanie przesiewowe, przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Itovebi	Oznaczenie stężenia glukozy na czczo (FPG lub FBG) i HbA _{1C} oraz optymalizacja stężenia glukozy we krwi pacjenta (patrz Tabela 2).
Po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Itovebi	Monitorowanie lub samodzielne monitorowanie stężenia glukozy na czczo co 3 dni przez pierwszy tydzień (od Dnia 1. do 7.), a następnie co tydzień przez kolejne 3 tygodnie (od Dnia 8. do 28.), następnie co 2 tygodnie przez kolejne 8 tygodni, a następnie co 4 tygodnie i zgodnie ze wskazaniami klinicznymi*. Należy rozważyć częstsze monitorowanie lub samodzielne monitorowanie stężenia glukozy na czczo, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi* u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia hiperglikemii, w tym między

	Zalecany schemat monitorowania stężenia glukozy i HbA_{1C} na czczo u wszystkich pacjentów leczonych produktem leczniczym Itovebi
	innymi stanem przedcukrzycowym, cukrzycą, stężeniem HbA _{1C} $\geq 5,7\%$, BMI ≥ 30 kg/m ² , w wieku ≥ 45 lat, z cukrzycą ciążową w wywiadzie oraz cukrzycą w wywiadzie rodzinnym. Częstsze oznaczanie stężenia glukozy na czczo jest wymagane u pacjentów przyjmujących jednocześnie kortykosteroidy, u pacjentów ze współistniejącymi zakażeniami lub innymi stanami, które mogą wymagać wzmożonego kontrolowania glikemii w celu zapobiegania pogorszeniu metabolizmu glukozy i potencjalnym powikłaniom, w tym cukrzycowej kwasicy ketonowej. U tych pacjentów zaleca się monitorowanie stężenia HbA _{1C} i ciał ketonowych (najlepiej we krwi), a także stężenia glukozy na czczo. W razie potrzeby należy rozpocząć lub dostosować leczenie przeciwcukrzycowe (patrz punkt 4.2). Stężenie HbA _{1C} należy oznaczać co 3 miesiące.
Jeśli po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Itovebi wystąpi hiperglikemia	Należy dokładniej monitorować stężenie glukozy na czczo, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi*. W zależności od nasilenia hiperglikemii można przerwać podawanie produktu leczniczego Itovebi, zmniejszyć dawkę lub trwale zakończyć leczenie, jak opisano w Tabeli 2 (patrz punkt 4.2). W trakcie leczenia przeciwcukrzycowego należy nadal kontrolować stężenie glukozy na czczo przynajmniej raz w tygodniu przez 8 tygodni, a następnie raz na 2 tygodnie i zgodnie ze wskazaniami klinicznymi*.
* Wszystkie pomiary stężenia glukozy należy przeprowadzać według uznania lekarza, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.	

Zapalenie jamy ustnej

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Itovebi zgłaszano przypadki wystąpienia zapalenia jamy ustnej (patrz punkt 4.8). W zależności od nasilenia zapalenia jamy ustnej można przerwać podawanie produktu leczniczego Itovebi, zmniejszyć dawkę lub trwale zakończyć leczenie (patrz Tabela 3).

W badaniu INAVO120 jako profilaktykę zapalenia jamy ustnej zalecano stosowanie płynów do płukania jamy ustnej na bazie kortykosteroidów. Wśród pacjentów, którzy otrzymywali produkt leczniczy Itovebi w skojarzeniu z palbocyklibem i fulwestrantem, profilaktykę obejmującą deksametazon lub triamcynolon stosowano odpowiednio u 19,1% i 1,2% pacjentów.

Po wystąpieniu pierwszych objawów zapalenia jamy ustnej pacjentom należy zalecić stosowanie bezalkoholowego płynu do płukania jamy ustnej na bazie kortykosteroidów oraz unikanie płukania jamy ustnej płynami zawierającymi alkohol lub nadtlenek wodoru, ponieważ może to zaostrzyć stan pacjenta (patrz punkt 4.8). Należy rozważyć modyfikację diety (np. unikanie pikantnych pokarmów).

Stosowanie u pacjentów wcześniej leczonych inhibitorem CDK 4/6

Dane na temat skuteczności leczenia produktem leczniczym Itovebi w skojarzeniu z palbocyklibem i fulwestrantem u pacjentów wcześniej leczonych inhibitorem CDK 4/6 w ramach leczenia (neo)adjuwantowego są bardzo ograniczone. W tej grupie pacjentów skuteczność może być mniejsza.

Laktoza

Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego leku.

Sód

Produkt zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę powlekaną, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań interakcji międzylekowych.

Inhibitory i induktory CYP

Wyniki badań klinicznych wykazały, że główne metabolity inawolisylu nie są metabolizowane przez enzymy CYP, oraz że głównym szlakiem metabolicznym jest hydroliza. Sugeruje to niskie prawdopodobieństwo wystąpienia klinicznie istotnych interakcji między inawolisybem a inhibitorami lub induktorami CYP.

Substraty CYP

Inawolisyl indukuje CYP3A i jest zależnym od czasu inhibitorem CYP3A w warunkach *in vitro*. W związku z tym inawolisyl należy stosować ostrożnie w skojarzeniu z wrażliwymi substratami CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym (takimi jak alfentanył, astemizol, cyzapryd, cyklosporyna, chinidyna, syrolimus, takrolimus), ponieważ inawolisyl może zwiększać lub zmniejszać ogólnoustrojową ekspozycję na te substraty.

Ponadto inawolisyl indukuje CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 i CYP2C19 w warunkach *in vitro*. W związku z tym inawolisyl należy stosować ostrożnie w skojarzeniu z wrażliwymi substratami tych enzymów o wąskim indeksie terapeutycznym (np. paklitakselem, warfaryną, fenytoiną, S-mefenytoiną), ponieważ inawolisyl może zmniejszać ich ekspozycję ogólnoustrojową i w konsekwencji prowadzić do zmniejszenia skuteczności.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u kobiet i mężczyzn

Kobiety

Pacjentkom należy zalecić stosowanie skutecznej niehormonalnej metody antykoncepcji podczas leczenia produktem leczniczym Itovebi i przez 1 tydzień po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Itovebi.

Mężczyźni

Nie wiadomo czy inawolisyl jest obecny w nasieniu. Aby uniknąć potencjalnego narażenia płodu w czasie ciąży, pacjenci, których partnerki są w wieku rozrodczym lub w ciąży powinni stosować prezerwatywę podczas leczenia produktem leczniczym Itovebi i przez 1 tydzień po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Itovebi.

Ciąża

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Itovebi należy sprawdzić czy pacjentka w wieku rozrodczym nie jest w ciąży. Kobiety w ciąży należy wyraźnie poinformować o potencjalnym zagrożeniu dla płodu.

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania inawolisynu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Produkt leczniczy Itovebi nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet zdolnych do zajścia w ciążę niestosujących antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy inawolisyn lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków lub niemowląt. Należy przerwać karmienie piersią podczas leczenia produktem leczniczym Itovebi i przez 1 tydzień po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Itovebi.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu inawolisynu na płodność u ludzi. Na podstawie badań na zwierzętach stwierdzono, że inawolisyn może wpływać na płodność u kobiet i mężczyzn w wieku rozrodczym (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Itovebi wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ponieważ podczas leczenia produktem leczniczym Itovebi zgłaszano zmęczenie.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Itovebi były: hiperglikemia (59,9%), zapalenie jamy ustnej (51,2%), biegunka (48,1%), małopłytkowość (48,1%), zmęczenie (37,7%), niedokrwistość (37%), nudności (27,8%), zmniejszenie apetytu (23,5%), wysypka (22,8%), ból głowy (21%), zmniejszenie masy ciała (17,3%), wymioty (14,8%) i zakażenie dróg moczowych (13%).

Najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Itovebi były: niedokrwistość (1,9%), biegunka (1,2%) i zakażenie dróg moczowych (1,2%).

Trwałe odstawienie produktu leczniczego Itovebi ze względu na działanie niepożądane miało miejsce u 3,1% pacjentów. Działaniami niepożądanymi prowadzącymi do trwałego odstawienia produktu leczniczego Itovebi były: hiperglikemia (1,2%), zapalenie jamy ustnej (0,6%), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) (0,6%) i zmniejszenie masy ciała (0,6%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane zebrane na podstawie danych uzyskanych od 162 pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsianym rakiem piersi, którzy otrzymywali produkt leczniczy Itovebi w skojarzeniu z palbocyklibem i fulwestrantem w randomizowanym badaniu fazy III INAVO120 oraz na podstawie obserwacji po wprowadzeniu do obrotu, zostały wymienione według klasyfikacji układów i

narządów MedDRA w Tabeli 6. Mediana czasu trwania terapii produktem leczniczym Itovebi w momencie analizy wyniosła 9,2 miesiąca (zakres: 0 do 38,8 miesiąca).

W obrębie każdej klasy układów i narządów działania niepożądane wymieniono według częstości występowania, zaczynając od występujących najczęściej. Kategorie częstości występowania poszczególnych działań niepożądanych podano według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/10\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 6: Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych produktem leczniczym Itovebi

Klasyfikacja układów i narządów Działanie niepożądane	Itovebi + palbocyklib + fulwestrant N=162		
	Kategoria częstości występowania (wszystkie stopnie)	Wszystkie stopnie (%)	Stopień 3-4 (%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
Zakażenie dróg moczowych	Bardzo często	13	1,2*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Małopłytkowość	Bardzo często	48,1	14,2
Niedokrwistość	Bardzo często	37	6,2*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Hiperglikemia ^a	Bardzo często	59,9	5,6*
Zmniejszenie apetytu	Bardzo często	23,5	0
Hipokaliemia	Bardzo często	16	2,5
Hipokalcemia	Często	8,6	1,2*
Kwasica ketonowa	Niezbyt często ^b	–	–
Zaburzenia układu nerwowego			
Ból głowy	Bardzo często	21	0
Zaburzenia oka			
Zespół suchego oka	Często	8,6	0
Zaburzenia żołądka i jelit			
Zapalenie jamy ustnej ^c	Bardzo często	51,2	5,6*
Biegunka	Bardzo często	48,1	3,7*
Nudności	Bardzo często	27,8	0,6*
Ból brzucha	Bardzo często	15,4	0,6*
Wymioty	Bardzo często	14,8	0,6*
Zaburzenia smaku	Często	8,6	0
Niestrawność	Często	8	0
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Wysypka ^d	Bardzo często	22,8	0

Klasyfikacja układów i narządów Działanie niepożądane	Itovebi + palbocyklib + fulwestrant N=162		
	Kategoria częstości występowania (wszystkie stopnie)	Wszystkie stopnie (%)	Stopień 3-4 (%)
Łysienie	Bardzo często	18,5	0
Suchość skóry ^e	Bardzo często	13	0
Zapalenie skóry ^f	Często	2,5	0
Zapalenie mieszków włosowych	Często	1,2	0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Uczucie zmęczenia	Bardzo często	37,7	1,9*
Badania diagnostyczne			
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	Bardzo często	17,3	3,7*
Zmniejszenie masy ciała	Bardzo często	17,3	3,7*
Zwiększenie stężenia insuliny we krwi	Często	6,2	0
Klasyfikacja stopni według CTCAE w wersji 5.0. * Nie zaobserwowano zdarzeń Stopnia 4. ^a W tym hiperglikemia, zwiększenie stężenia glukozy we krwi, przełom hiperglikemiczny, zwiększenie stężenia glikowanego białka w surowicy, upośledzenie tolerancji glukozy, cukrzyca, cukrzyca typu 2 i zwiększenie stężenia hemoglobiny glikowanej. ^b Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Kategorię częstości oszacowano jako górną granicę przedziału ufności 95%, obliczonego na podstawie całkowitej liczby pacjentów poddanych ekspozycji na produkt leczniczy Itovebi w badaniach klinicznych. ^c W tym aftowe owrzodzenie, zapalenie języka, ból języka, owrzodzenie warg, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie błony śluzowej i zapalenie jamy ustnej. ^d W tym wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka grudkowo-plamista, wysypka grudkowa, wysypka świądowa i wysypka krostkowa. ^e W tym suchość skóry, pęknięcia skóry, nadmierne rogowacenie skóry i skóra pergaminowa. ^f W tym zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry i pęcherzowe zapalenie skóry.			

Opis wybranych działań niepożądanych

Hiperglikemia

W badaniu INAVO120 hiperglikemię dowolnego stopnia zgłoszono u 59,9% pacjentów leczonych produktem leczniczym Itovebi w skojarzeniu z palbocyklibem i fulwestrantem; zdarzenia Stopnia 2. i 3. zgłoszono odpowiednio u 38,3% i 5,6% pacjentów (według CTCAE w wersji 5.0). Wśród pacjentów, u których wystąpiła hiperglikemia, częstość występowania nowych przypadków hiperglikemii była największa podczas pierwszych dwóch miesięcy leczenia, a mediana czasu do pojawienia się pierwszych objawów wyniosła 7 dni (zakres: 2 do 955 dni).

Spośród 97 pacjentów, którzy otrzymywali produkt leczniczy Itovebi w skojarzeniu z palbocyklibem i fulwestrantem i u których wystąpiła hiperglikemia, 74,2% (72/97) otrzymywało leki przeciwcukrzycowe, w tym inhibitory SGLT2, tiazolidynodiony i inhibitory DPP-4, w ramach profilaktyki lub leczenia hiperglikemii. Wszyscy pacjenci, którzy przyjmowali leki przeciwcukrzycowe otrzymywało metforminę w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami

przeciwcukrzycowymi (tj. insuliną, inhibitorami DPP-4 i pochodnymi sulfonilomocznika); a 11,3% (11/97) otrzymywało insulinę (patrz punkt 4.4).

U pacjentów ze stężeniem glukozy na czczo >160 mg/dl ($>8,9$ mmol/l), u których nastąpiła poprawa stężenia glukozy we krwi na czczo o co najmniej jeden poziom (patrz Tabela 2) ($n=52$), mediana czasu do poprawy wyniosła 8 dni (zakres: 2 do 43 dni).

Hiperglikemia była przyczyną wstrzymania podawania produktu leczniczego Itovebi u 27,8% pacjentów, zmniejszenia dawki produktu leczniczego Itovebi u 2,5% pacjentów i trwałego zakończenia leczenia produktem leczniczym Itovebi u 1,2% pacjentów.

Zapalenie jamy ustnej

Zapalenie jamy ustnej zgłoszono u 51,2% pacjentów leczonych produktem leczniczym Itovebi w skojarzeniu z palbocyklibem i fulwestrantem; zdarzenia Stopnia 1. zgłoszono u 32,1% pacjentów, zdarzenia Stopnia 2. u 13,6% pacjentów, a zdarzenia Stopnia 3. u 5,6% pacjentów. Wśród pacjentów, u których wystąpiło zapalenie jamy ustnej, mediana czasu do pojawienia się pierwszych objawów wyniosła 13 dni (zakres: 1 do 610 dni).

Zapalenie jamy ustnej było przyczyną wstrzymania podawania produktu leczniczego Itovebi u 9,9% pacjentów, zmniejszenia dawki produktu leczniczego Itovebi u 3,7% pacjentów i trwałego zakończenia leczenia produktem leczniczym Itovebi u 0,6% pacjentów.

W leczeniu zapalenia jamy ustnej 24,1% pacjentów, którzy otrzymywali produkt leczniczy Itovebi w skojarzeniu z palbocyklibem i fulwestrantem, stosowało płyn do płukania jamy ustnej zawierający deksametazon (patrz punkt 4.4).

Biegunka

Biegunkę zgłoszono u 48,1% pacjentów leczonych produktem leczniczym Itovebi w skojarzeniu z palbocyklibem i fulwestrantem; zdarzenia Stopnia 1. zgłoszono u 27,8% pacjentów, zdarzenia Stopnia 2. u 16,7% pacjentów, a zdarzenia Stopnia 3. u 3,7% pacjentów. Wśród pacjentów, u których wystąpiła biegunka, mediana czasu do wystąpienia pierwszych objawów wyniosła 15 dni (zakres: 2 do 602 dni).

Biegunka prowadziła do wstrzymania podawania produktu leczniczego Itovebi u 6,8% pacjentów, do zmniejszenia dawki produktu leczniczego Itovebi u 1,2% pacjentów i nie doprowadziła do przerwania leczenia produktem leczniczym Itovebi u żadnego pacjenta.

W celu leczenia objawów leki przeciwbiegunkowe (np. loperamid) stosowano u 28,4% pacjentów, którzy otrzymywali produkt leczniczy Itovebi w skojarzeniu z palbocyklibem i fulwestrantem.

Pacjenci w podeszłym wieku

Analiza bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Itovebi, porównująca pacjentów w wieku ≥ 65 lat (14,8%) z młodszymi pacjentami (85,2%), wskazuje na większą częstość modyfikacji dawki produktu leczniczego Itovebi lub przerywania leczenia (79,2% w porównaniu z 68,1%).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Największa dawka produktu leczniczego Itovebi podana w badaniu INAVO120 wyniosła 18 mg u jednego pacjenta. To zdarzenie w postaci przypadkowego przedawkowania ustąpiło w ciągu jednej doby i nie wymagało leczenia ani nie prowadziło do modyfikacji dawki któregośkolwiek z badanych leków.

Pacjenci, u których wystąpi przedawkowanie, wymagają ścisłego nadzoru i wdrożenia leczenia wspomagającego. Nie istnieje znane antidotum dla produktu leczniczego Itovebi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory PI3K, kod ATC: **jeszcze nie przydzielony**

Mechanizm działania

Inawolisyb jest inhibitorem izoformy alfa katalitycznej podjednostki kinazy-3 4,5-bisfosforanu fosfatydyloinozytolu (ang. *phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase*, PI3K) białka (p110 α ; kodowanego przez gen *PIK3CA*). Ponadto inawolisyb przyspiesza degradację zmutowanego białka p110 α (*mutant degrader*). Szlak sygnałowy PI3K jest często rozregulowany w HR-dodatnim raku piersi, często z powodu aktywujących mutacji *PIK3CA*. Dzięki podwójnemu mechanizmowi działania inawolisyb hamuje aktywność dalszych celów szlaku PI3K, w tym AKT, co prowadzi do zmniejszenia proliferacji komórkowej i indukcji apoptozy w liniach komórkowych raka piersi z mutacją *PIK3CA*.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Miejscowo zaawansowany lub rozsiany rak piersi

Na podstawie danych z badania INAVO120 pacjentów w tym wskazaniu zdefiniowano jako pacjentów z opornością na leczenie hormonalne (wznowa choroby w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia hormonoterapii adjuwantowej), którzy nie byli wcześniej leczeni z powodu choroby miejscowo zaawansowanej lub rozsianej.

Badanie INAVO120

Skuteczność produktu leczniczego Itovebi w skojarzeniu z palbocyklibem i fulwestrantem oceniano w randomizowanym badaniu fazy III prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo z udziałem dorosłych pacjentów z HR-dodatnim, HER2-ujemnym miejscowo zaawansowanym lub rozsianym rakiem piersi z mutacją w genie *PIK3CA*, u których doszło do progresji choroby w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia adjuwantowego leczenia hormonalnego (rak oporny na leczenie hormonalne) i którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia systemowego z powodu choroby miejscowo zaawansowanej lub rozsianej. Do badania włączono pacjentów, którzy otrzymali wcześniej (neo)adjuwantową terapię hormonalną, w tym inhibitor CDK4/6, jeśli progresja wystąpiła >12 miesięcy od zakończenia (neo)adjuwantowej terapii inhibitorem CDK4/6 i u których stężenie HbA_{1C} wynosiło <6%, a stężenie glukozy na czczo wynosiło <126 mg/dl. Z badania wykluczono pacjentów z cukrzycą typu 1 lub cukrzycą typu 2 wymagających stałego leczenia przeciwcukrzycowego w momencie rozpoczęcia leczenia w ramach badania, pacjentów którzy byli wcześniej leczeni fulwestrantem (z wyjątkiem terapii neoadjuwantowej trwającej ≤6 miesięcy) oraz pacjentów ze stwierdzonymi i nieleczonymi lub aktywnymi przerzutami

do OUN (z progresją choroby lub wymagających stosowania leków przeciwdrgawkowych lub kortykosteroidów w celu kontroli objawów).

Status mutacji *PIK3CA* określono prospektywnie za pomocą badań krążącego DNA guza (ctDNA) w próbce osocza przy użyciu metody sekwencjonowania nowej generacji (NGS) (test FoundationOne® Liquid CDx lub PredicineCARE™) wykonywanej w laboratorium centralnym (87,4%) lub w laboratoriach lokalnych (12,6%) przy użyciu różnych zwalidowanych metod łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR) lub NGS na tkance guza lub w osoczu. Do badania kwalifikowali się pacjenci z następującymi mutacjami *PIK3CA* we wskazanych pozycjach aminokwasów: H1047D/I/L/N/P/Q/R/T/Y, G1049A/C/D/R/S, E545A/D/G/K/L/Q/R/V, E453A/D/G/K/Q/V, E542A/D/G/K/Q/R/V, K111N/R/E, Q546E/H/K/L/P/R, G106A/D/R/S/V, N345D/H/I/K/S/T/Y, G118D, C420R, R88Q i M1043I/T/V. W każdej z włączonych od pacjentów próbek zidentyfikowano co najmniej jedną kwalifikującą się mutację *PIK3CA* w co najmniej jednej z tych pozycji aminokwasowych.

Na podstawie oznaczenia w laboratorium centralnym testem FoundationOne® Liquid CDx, najczęstszymi zmianami *PIK3CA* były krótkie warianty przy aminokwasach H1047 (n=115, 42,6%), E545 (n=58, 21,5%) i E542 (n=39, 14,4%). W próbkach u 25 pacjentów stwierdzono więcej niż jedną zmianę *PIK3CA* (tj. liczne mutacje *PIK3CA*), a u 33 - mniej powszechne zmiany *PIK3CA*.

Łącznie 325 pacjentów zostało losowo przydzielonych w stosunku 1:1 do dwóch ramion, w których pacjenci otrzymywali doustnie, raz na dobę produkt leczniczy Itovebi w dawce 9 mg (n=161) lub placebo (n=164), w skojarzeniu z palbocyklibem i fulwestrantem, do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Ponadto, kobiety w wieku przed- i okołomenopauzalnym oraz mężczyźni otrzymywali agonistę LHRH przez cały okres leczenia. Randomizacja była stratyfikowana w zależności od obecności choroby trzewnej (tak lub nie), oporności na leczenie hormonalne (pierwotnej lub wtórnej) i regionu geograficznego (Ameryka Północna/Europa Zachodnia, Azja, inny).

Wyjściowe dane demograficzne i charakterystyka choroby były następujące: mediana wieku 54 lata (zakres: 27 do 79 lat, 18,2% było w wieku ≥ 65 lat); 98,2% kobiet; 38,2% w okresie przed lub okołomenopauzalnym; 58,8% rasy białej, 38,2% rasy azjatyckiej, 2,5% rasy nieznanej, 0,6% rasy czarnej lub Afroamerykańskiej; 6,2% pochodzenia hiszpańskiego lub latynoskiego; oraz stan sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) wynoszący 0 (63,4%) lub 1 (36,3%). Lekami najczęściej stosowanymi jako hormonoterapia adjuwantowa były tamoksyfen (56,9%) i inhibitory aromatazy (50,2%). Trzech (0,9%) pacjentów otrzymywało wcześniej leczenie inhibitorem CDK4/6. Dane demograficzne i wyjściowa charakterystyka choroby były zrównoważone i porównywalne między ramionami badania.

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był czas przeżycia wolny od progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS) w ocenie badacza według kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych (ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST) w wersji 1.1. Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności obejmowały przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS), odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. *objective response rate*, ORR), najlepszą odpowiedź całkowitą (ang. *best overall response*, BOR), wskaźnik korzyści klinicznych (ang. *clinical benefit rate*, CBR), czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR) i czas do potwierdzonego pogorszenia (ang. *time to confirmed deterioration*, TTCD) bólu, funkcjonowania fizycznego, funkcjonowania w roli społecznej i ogólnego stanu zdrowia/jakości życia związanej ze stanem zdrowia (HRQoL).

Wyniki dotyczące skuteczności podsumowano w Tabeli 7, na Rycinie 1 oraz na Rycinie 2. Wyniki dotyczące PFS w ocenie badacza zostały potwierdzone przez spójne wyniki uzyskane w ramach niezależnej oceny centralnej bez znajomości przydzielonego leczenia (BICR).

Tabela 7: Wyniki dotyczące skuteczności u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiazanym rakiem piersi w badaniu INAVO120

Punkt końcowy oceny skuteczności	Itovebi + palbocyklib + fulwestrant N=161	Placebo + palbocyklib + fulwestrant N=164
Czas przeżycia bez progresji choroby w ocenie badacza ^a		
Pacjenci ze zdarzeniem, n (%)	82 (50,9)	113 (68,9)
Mediana, miesiące (95% CI)	15 (11,3; 20,5)	7,3 (5,6; 9,3)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,43 (0,32; 0,59)	
Wartość p	<0,0001	
Przeżycie całkowite ^{b,c}		
Pacjenci ze zdarzeniem, n (%)	72 (44,7)	82 (50)
Mediana, miesiące (95% CI)	34 (28,4; 44,8)	27 (22,8; 38,7)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,67 (0,48; 0,94)	
Wartość p	0,0190	
Odsetek obiektywnych odpowiedzi ^{b,d}		
Pacjenci z CR lub PR, n (%)	101 (62,7)	46 (28)
95% CI	(54,8; 70,2)	(21,3; 35,6)
Wartość p	<0,0001	
Czas trwania odpowiedzi ^b		
Mediana DOR, miesiące (95% CI)	19,2 (14,7; 28,3)	11,1 (8,5; 20,2)

CI = przedział ufności; CR = odpowiedź całkowita; PR = odpowiedź częściowa

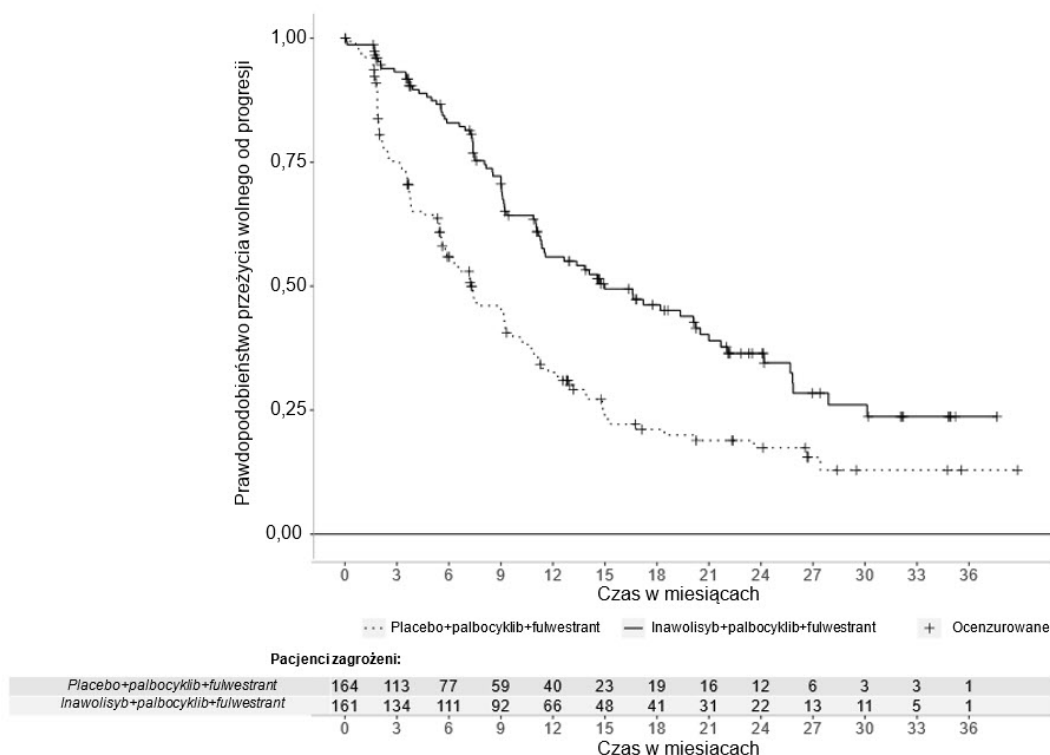
^a Według kryteriów RECIST w wersji 1.1. Na podstawie analizy pierwotnej (data odcięcia danych klinicznych: 29 września 2023).

^b Na podstawie analizy końcowej całkowitego przeżycia (data odcięcia danych klinicznych: 15 listopada 2024)

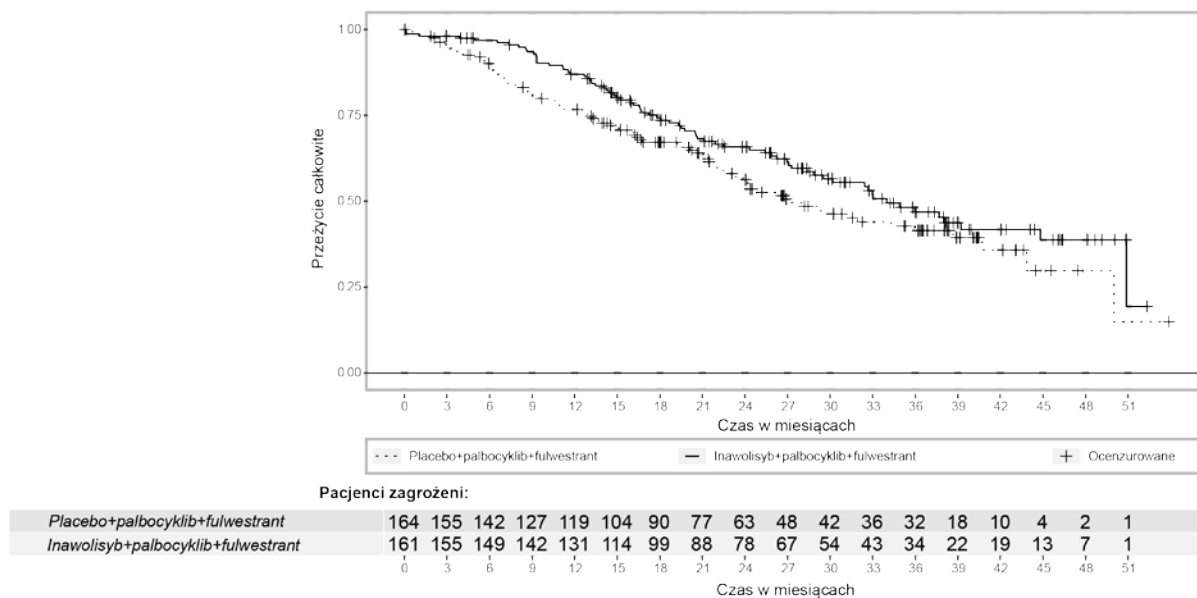
^c Za wstępnie ustaloną granicę istotności statystycznej przyjęto wartość $p < 0,0469$.

^d Według kryteriów RECIST w wersji 1.1. ORR definiuje się jako odsetek pacjentów z CR lub PR przy dwóch kolejnych okazjach w odstępie ≥ 4 tygodni, zgodnie z oceną badacza.

Rycina 1: Czas przeżycia wolnego od progresji choroby w ocenie badacza u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym rakiem piersi w badaniu INAVO120



Rycina 1 Przeżycie całkowite u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym rakiem piersi w badaniu INAVO120



Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Itovebi we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w raku piersi (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę inawolisybu oceniano u zdrowych ochotników oraz u pacjentów z guzami litymi, w tym z rakiem piersi, z mutacją *PIK3CA* w stadium miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym, w

schemacie dawkowania doustnego w zakresie od 6 mg do 12 mg na dobę oraz u zdrowych ochotników w pojedynczej dawce 9 mg.

Farmakokinetykę inawolisylu przedstawiono jako średnią geometryczną (geometryczny współczynnik zmienności [geo CV]%) po podaniu zalecanej dawki, o ile nie określono inaczej. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że AUC inawolisylu w stanie stacjonarnym wyniosło 1019 h*ng/ml (29%), a C_{max} wyniosło 67 ng/ml (28%). Przewiduje się, że stężenie w stanie stacjonarnym zostanie osiągnięte do 5 dnia.

Przy podawaniu dawki 9 mg raz na dobę średnia geometryczna współczynnika kumulacji wyniosła w przybliżeniu 2-krotność.

Wchłanianie

Mediana czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu (T_{max}) wyniosła 3 godziny (zakres: 0,5 do 4 godzin) w stanie stacjonarnym przy podawaniu inawolisylu na czczo w dawce 9 mg na dobę.

Bezwzględna biodostępność inawolisylu po podaniu doustnym wyniosła 76%.

Wpływ pokarmu

Nie obserwowano klinicznie istotnego wpływu pokarmu na ekspozycję na inawolisyl. Stosunek średnich geometrycznych (ang. *geometric mean ratio*, GMR) (90% CI) dla AUC₀₋₂₄, porównujący przyjmowanie leku po posiłku ze stanem na czczo, wynosił 0,895 (0,737-1,09) po podaniu dawki pojedynczej oraz 0,876 (0,701-1,09) w stanie stacjonarnym. Wartość GMR (90% CI) dla C_{max} przy porównaniu stanu po posiłku ze stanem na czczo wyniosła 0,925 (0,748-1,14) po podaniu pojedynczej dawki i 0,910 (0,712-1,16) w stanie stacjonarnym.

Dystrybucja

Stopień wiązania inawolisylu z białkami osocza u ludzi wynosi 37% i nie wydaje się być zależny od stężenia w badanym zakresie stężeń (0,1-10 μ M). U ludzi szacowana objętość dystrybucji po podaniu doustnym w stanie stacjonarnym wynosi 155 l (26%) na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej.

Metabolizm

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki 9 mg inawolisylu znakowanego radioaktywnie osobom zdrowym, lek macierzysty był związkiem o największym stężeniu w osoczu i moczu. Głównym szlakiem metabolicznym była hydroliza. Nie zidentyfikowano specyficznych enzymów hydrolitycznych biorących udział w metabolizmie inawolisylu.

Eliminacja

Po doustnym podaniu zdrowym ochotnikom pojedynczej znakowanej radioaktywnie dawki 9 mg inawolisylu, 48,5% podanej dawki zostało wykryte w moczu (40,4% w postaci niezmienionej), a 48% w kale (10,8% w postaci niezmienionej).

W badaniach klinicznych, na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej, średnia geometryczna poszczególnych szacunkowych wartości okresu półtrwania w fazie eliminacji inawolisylu wyniosła 15 godzin (24%) po podaniu pojedynczej dawki 9 mg. Szacowany całkowity klirens inawolisylu wynosi 8,8 l/h (29%).

Liniowość lub nielineowość

Ograniczone dane sugerują proporcjonalność dawki w zakresie badanych dawek (6 do 12 mg) dla $C_{\max}$ i AUC_{0-24} po podaniu pojedynczej dawki oraz AUC_{0-24} w stanie stacjonarnym; jednakże w przypadku $C_{\max}$ w stanie stacjonarnym dane sugerują nieproporcjonalność.

Interakcje lekowe

Wyniki badań klinicznych wykazały, że główne metabolity inawolisylu nie są metabolizowane przez enzymy CYP, co sugeruje niewielkie prawdopodobieństwo wystąpienia klinicznie istotnych interakcji między inawolisylbem a inhibitorami lub induktorami CYP. Ponadto wyniki badań *in vitro* wykazały, że inawolisylb nie hamuje enzymów CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ani CYP2D6.

Badania *in vitro* wykazały, że inawolisylb nie wydaje się wykazywać potencjału do hamowania żadnego z badanych istotnych transporterów leków. Ponadto w warunkach *in vitro* inawolisylb jest substratem glikoproteiny P (P-gp) i białka oporności raka piersi (ang. *breast cancer resistance protein*, BCRP). Jednak na podstawie ogólnej charakterystyki farmakokinetycznej inawolisylu nie oczekuje się, aby inhibitory lub induktory P-gp i (lub) BCRP powodowały klinicznie istotne interakcje z inawolisylbem.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce inawolisylu między pacjentami w wieku 65 lat i starszymi, a pacjentami w wieku poniżej 65 lat. Spośród 162 pacjentów, którzy otrzymywali produkt leczniczy Itovebi w badaniu INAVO120, 24 pacjentów było w wieku ≥ 65 lat.

Zaburzenia czynności nerek

Analizy farmakokinetyki populacyjnej wykazały, że łagodne zaburzenia czynności nerek nie stanowią klinicznie istotnej współzmiennnej w odniesieniu do ekspozycji na inawolisylb. Farmakokinetyka inawolisylu u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR 60 do <90 ml/min) była podobna do farmakokinetyki u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Wartości AUC oraz $C_{\max}$ inawolisylu były odpowiednio o 73% i 11% większe u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek (eGFR ≥ 90 ml/min). Nie ustalono wpływu ciężkich zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę inawolisylu.

Zaburzenia czynności wątroby

Analizy farmakokinetyki populacyjnej wykazały, że łagodne zaburzenia czynności wątroby nie są klinicznie istotną współzmienną w odniesieniu do ekspozycji na inawolisylb. Farmakokinetyka inawolisylu u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej $>GGN$ do $\leq 1,5 \times GGN$ lub AspAT $>GGN$ oraz stężenie bilirubiny całkowitej $\leq GGN$) była podobna do farmakokinetyki u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Nie badano wpływu umiarkowanych ani ciężkich zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę inawolisylu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Genotoksyczność

Inawolisylb nie wykazywał działania mutagennego w teście mutagenyzy bakteryjnej.

Inawolisyb wykazywał działanie klastogenne w warunkach *in vitro*; jednak nie wykazano genotoksyczności indukowanej inawolisybem w warunkach *in vivo* (klastogenność, aneugeniczność lub uszkodzenie DNA) w teście mikrojądrowym i kometowym u szczurów w dawkach do maksymalnej dawki tolerowanej (MTD) wynoszącej 16-krotność ekspozycji przy dawce klinicznej wynoszącej 9 mg.

Rakotwórczość

Nie przeprowadzono badań rakotwórczości inawolisybu.

Toksyczny wpływ na rozwój potomstwa

W badaniu rozwoju zarodka i płodu prowadzonym na szczurach rasy Sprague-Dawley zidentyfikowano zależny od dawki inawolisybu wpływ na rozwój zarodka i płodu, który obejmował zmniejszenie masy ciała płodu i masy łożyska, wpływ na wskaźnik utraty zarodka po zagnieżdżeniu, niższą żywotność płodu i teratogenność (wady zewnętrzne, wady rozwojowe narządów trzewnych i szkieletu płodu), przy czym ekspozycja matki przy NOAEL była 0,2 razy większa niż ekspozycja przy dawce klinicznej 9 mg.

Płodność

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu inawolisybu na płodność.

U samców szczurów zaobserwowano zależny od dawki zanik stercza i pęcherzyków nasiennych oraz zmniejszenie masy narządów bez mikroskopowej korelacji w najądrzu i jądrach (przy ekspozycji $\geq$ NOAEL 0,4 razy większej od ekspozycji klinicznej przy dawce klinicznej 9 mg). Zmiany te były odwracalne. U samców psów po 4 tygodniach podawania (przy ekspozycji $\geq$ 2 razy większej niż ekspozycja przy dawce klinicznej 9 mg) obserwowano ogniskowe zagęszczenie zawartości kanalików nasiennych i obecność wielojądrzastych spermatyd w jądrach oraz zwyrodnienie lub martwicę nabłonka najądrza. Po 3 miesiącach podawania leku w dawce do 1,2 razy większej od ekspozycji przy dawce klinicznej 9 mg zaobserwowano odwracalne zmniejszenie całkowitej liczby plemników przy poziomie ekspozycji, przy którym nie obserwuje się żadnych działań niepożądanych (NOAEL, ang. *no observed adverse effect level*) 0,4 razy większym od ekspozycji przy dawce klinicznej 9 mg, jednakże nie stwierdzono związanych z inawolisybem zmian mikroskopowych w jądrach ani najądrzach, ani wpływu na stężenie, ruchliwość lub morfologię plemników.

U samic szczurów obserwowano minimalny lub łagodny zanik macicy i pochwy, zmniejszenie liczby pęcherzyków jajnikowych oraz obserwacje wskazujące na przerwanie lub zmianę cyklu rujowego (przy ekspozycji $\geq$ 1,2 raza większej od ekspozycji przy dawce klinicznej 9 mg), przy NOAEL 0,5 razy większym od ekspozycji przy dawce klinicznej 9 mg. Obserwacji tych nie stwierdzono po okresie rekonwalescencji w 4-tygodniowym badaniu toksyczności. Nie oceniano rekonwalescencji w 3-miesięcznym badaniu na szczurach.

Inne

Działania niepożądane, których nie obserwowano w badaniach klinicznych, a które występowały u zwierząt przy poziomach ekspozycji podobnych do ekspozycji klinicznej i które mogą mieć znaczenie w praktyce klinicznej, obejmowały stan zapalny u psów oraz zwyrodnienie soczewki oka u szczurów. Stan zapalny jest zgodny z przewidywanymi efektami farmakologicznymi hamowania PI3K, był zasadniczo zależny od dawki i odwracalny. Minimalne zwyrodnienie włókien soczewki obserwowane u niektórych szczurów (przy ekspozycji $\geq$ 3,6 raza większej od ekspozycji po podaniu dawki klinicznej 9 mg) uznano za nieodwracalne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Itovebi 3 mg i 9 mg rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian (E 470b)
Celuloza mikrokrystaliczna (E 460)
Glikolan sodowy skrobi

Itovebi 3 mg otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy, częściowo hydrolizowany
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol
Talk (E 553b)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Itovebi 9 mg otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy, częściowo hydrolizowany
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol
Talk (E 553b)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry perforowane Alu/Alu (aluminium/aluminium) podzielne na dawki pojedyncze w pudełkach tekturowych zawierających 28 × 1 tabletek powlekanych.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Itovebi 3 mg tabletki powlekane
inawolisyb

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 3 mg inawolisybu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera także laktozę. Więcej informacji, patrz ulotka dołączona do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

28 × 1 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1942/001

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

itovebi 3 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Itovebi 3 mg tabletki
inawolisyb

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration GmbH

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Pon. Wt. Śr. Czw. Pt. Sob. Niedz.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Itovebi 9 mg tabletki powlekane
inawolisyb

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 9 mg inawolisybu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera także laktozę. Więcej informacji, patrz ulotka dołączona do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

28 × 1 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1942/002

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

itovebi 9 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Itovebi 9 mg tabletki
inawolisyb

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration GmbH

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Pon. Wt. Śr. Czw. Pt. Sob. Niedz.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Itovebi 3 mg tabletki powlekane Itovebi 9 mg tabletki powlekane inawolisyb

▼ Niniejszy produkt będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Itovebi i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Itovebi
3. Jak przyjmować lek Itovebi
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Itovebi
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Itovebi i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Itovebi

Lek Itovebi zawiera substancję czynną inawolisyb, która należy do grupy leków zwanych inhibitorami PI3K.

W jakim celu stosuje się lek Itovebi

Lek Itovebi jest stosowany w leczeniu osób dorosłych z rakiem piersi określanym jako:

- ER-dodatni (z obecnością receptorów estrogenowych)
- HER2-ujemny (bez obecności receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2)

Lek stosuje się u pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby podczas przyjmowania hormonalnej terapii przeciwnowotworowej lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia hormonalnej terapii przeciwnowotworowej. Lek Itovebi stosuje się, gdy nowotwór:

- ma zmianę (mutację) w genie o nazwie *PIK3CA* oraz
- rozprzestrzenił się do pobliskich tkanek lub węzłów chłonnych lub do innych części ciała („rozsiany”).

U pacjentów, którzy wcześniej byli leczeni lekiem zawierającym inhibitor CDK 4/6, musi upłynąć co najmniej 12 miesięcy od zakończenia leczenia lekiem zawierającym inhibitor CDK 4/6 do pojawienia się nawrotu raka piersi.

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Itovebi lekarz zleci wykonanie badania pod kątem obecności mutacji *PIK3CA* w komórkach nowotworowych.

Jak działa lek Itovebi

Lek Itovebi działa poprzez blokowanie działania białka o nazwie „p110 alfa”. Białko to jest wytwarzane przez gen *PIK3CA*. Mutacja w tym genie może spowodować szybszy wzrost i namnażanie się komórek nowotworowych. Blokując to białko, lek Itovebi może ograniczyć wzrost i rozprzestrzenianie się nowotworu, jak również pomóc w niszczeniu komórek nowotworowych.

Jakie inne leki są stosowane razem z lekiem Itovebi

Lek Itovebi stosuje się w skojarzeniu z palbocyklibem i fulwestrantem, które są lekami stosowanymi w leczeniu raka piersi.

U kobiet, u których nie wystąpiła jeszcze menopauza, jak również u mężczyzn, leczenie lekiem Itovebi będzie stosowane w skojarzeniu z lekiem zwanym agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH).

W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z ulotką dołączoną do opakowań tych leków.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Itovebi

Kiedy nie przyjmować leku Itovebi

- Jeśli pacjent ma uczulenie na inawolisyb lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Itovebi należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą, jeśli u pacjenta kiedykolwiek występowały:

- wysokie stężenia cukru we krwi, cukrzyca lub objawy wysokiego stężenia cukru (hiperglikemia), takie jak uczucie silnego pragnienia i suchość w ustach, potrzeba częstszego niż zwykle oddawania moczu, oddawanie większej ilości moczu niż zwykle, uczucie zmęczenia, nudności (mdłości), zwiększony apetyt z utratą masy ciała, niewyraźne widzenie i (lub) uczucie oszołomienia
- problemy z nerkami

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli podczas przyjmowania leku Itovebi u pacjenta wystąpi którykolwiek z objawów następujących działań niepożądanych (więcej informacji, patrz „Ciężkie działania niepożądane” w punkcie 4):

- Wysokie stężenie cukru we krwi (hiperglikemia) – podczas leczenia lekiem Itovebi lekarz może zalecić picie większej ilości wody
- Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (zapalenie jamy ustnej)

Lekarz może zdecydować o konieczności leczenia tych objawów, wstrzymaniu terapii, zmniejszeniu dawki lub trwałym zakończeniu leczenia lekiem Itovebi.

Monitorowanie podczas leczenia lekiem Itovebi

Przed rozpoczęciem stosowania leku Itovebi i regularnie w trakcie leczenia lekarz będzie zlecał wykonanie badań krwi. Ma to na celu monitorowanie stężenia cukru we krwi.

Podczas leczenia lekiem Itovebi lekarz może również zalecić pacjentowi kontrolowanie stężenia cukru we krwi w domu.

- Lekarz dokładnie poinformuje pacjenta, kiedy należy wykonać badania stężenia cukru we krwi.
- Będzie to konieczne częściej w pierwszych 4 tygodniach leczenia. W razie wątpliwości w jaki sposób zmierzyć stężenie cukru we krwi, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Na podstawie tych wyników lekarz podejmie wszelkie niezbędne działania, np. przepisze lek obniżający stężenie cukru we krwi. W razie konieczności lekarz może podjąć decyzję o przerwaniu leczenia lekiem Itovebi lub zmniejszeniu dawki leku Itovebi, w celu zmniejszenia stężenia cukru we krwi. Lekarz może również podjąć decyzję o trwałym zakończeniu leczenia lekiem Itovebi.

Dzieci i młodzież

Tego leku nie należy podawać dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Wynika to z faktu, że nie badano stosowania leku Itovebi w tej grupie wiekowej.

Lek Itovebi a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Lek Itovebi może zwiększać lub zmniejszać skuteczność niektórych leków. Dotyczy to także leków dostępnych bez recepty i leków ziołowych.

W szczególności należy poinformować lekarza lub farmaceutę o przyjmowaniu:

- alfentanylu (leku stosowanego w leczeniu bólu i w celu znieczulenia)
- astemizolu (leku stosowanego w leczeniu alergii)
- cyzaprydu (leku stosowanego w leczeniu zgagi i refluksu żołądkowego)
- paklitakselu (leku stosowanego w leczeniu różnych typów nowotworów)
- chinidyny (leku stosowanego w leczeniu niektórych rodzajów zaburzeń rytmu serca)
- warfaryny (leku stosowanego w leczeniu lub zapobieganiu powstawaniu zakrzepów krwi)
- leków zapobiegających występowaniu drgawek lub napadów padaczkowych (takich jak fenytoina i S-mefenytoina)
- leków wpływających na układ odpornościowy (cyklosporyny, syrolimusu i takrolimusu)

Leki wymienione tutaj mogą nie być jedynymi, które mogą wchodzić w interakcje z lekiem Itovebi. W razie wątpliwości, czy lek przyjmowany przez pacjenta jest jednym z wyżej wymienionych leków, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Ciąża

- Nie należy przyjmować leku Itovebi, jeśli pacjentka jest w ciąży. Lek Itovebi może mieć szkodliwy wpływ na nienarodzone dziecko.
- Jeśli pacjentka może zajść w ciążę, lekarz sprawdzi czy pacjentka nie jest w ciąży przed rozpoczęciem leczenia lekiem Itovebi. Może to obejmować wykonanie testu ciążowego.
- Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas przyjmowania tego leku, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.
- Jeśli pacjentka lub partnerka pacjenta planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Antykoncepcja dla kobiet i mężczyzn

- Jeśli pacjentka jest w wieku rozrodczym i może zajść w ciążę, powinna stosować niehormonalną metodę antykoncepcji podczas leczenia i przez 1 tydzień po zakończeniu przyjmowania leku Itovebi. Należy zapytać lekarza lub farmaceutę o odpowiednie metody.
- Mężczyźni, których partnerki są w ciąży lub mogą zajść w ciążę, powinni stosować prezerwatywę podczas leczenia i przez 1 tydzień po zakończeniu przyjmowania leku Itovebi.

Karmienie piersią

- Nie należy karmić piersią podczas przyjmowania leku Itovebi i przez 1 tydzień po zakończeniu przyjmowania leku Itovebi. Nie wiadomo, czy ten lek przenika do mleka matki i czy może zaszkodzić dziecku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Lek Itovebi może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Jeśli pacjent odczuwa zmęczenie podczas przyjmowania leku Itovebi, należy zachować szczególną ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwania narzędzi lub maszyn. Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn do czasu uzyskania pewności, że zdolność pacjenta do wykonywania tych czynności nie jest zaburzona.

Lek Itovebi zawiera laktozę i sól

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem tego leku.

Produkt zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę powlekana, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Itovebi

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Jaką dawkę leku Itovebi należy przyjąć

Zwykle dawka początkowa leku Itovebi wynosi 9 mg przyjmowane raz na dobę.

Lekarz zdecyduje o odpowiedniej dawce dla pacjenta. Jednakże lekarz może przepisać:

- 6 mg raz na dobę lub
- 3 mg raz na dobę

W zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie lekiem Itovebi, lekarz może dostosować dawkę leku. W przypadku wystąpienia pewnych działań niepożądanych lekarz może zalecić zmianę na mniejszą dawkę, wstrzymanie leczenia na pewien czas lub zakończenie leczenia.

Jak przyjmować lek Itovebi

Lek Itovebi należy przyjmować raz na dobę z posiłkiem lub niezależnie od posiłku. Przyjmowanie leku Itovebi o tej samej porze każdego dnia ułatwi pamiętanie o jego przyjęciu.

Tabletki leku Itovebi należy połykać w całości; nie należy ich żuć, kruszyć ani dzielić przed połknięciem. Nie należy połykać tabletek, które są przełamane, popękane lub w inny sposób uszkodzone, ponieważ istnieje ryzyko, że nie zostanie przyjęta pełna dawka.

Jak długo przyjmować lek Itovebi

Lek Itovebi należy przyjmować codziennie, tak długo, jak to zalecił lekarz.

Jest to długotrwałe leczenie, które może potrwać kilka miesięcy lub lat. Lekarz będzie regularnie kontrolował stan pacjenta, aby sprawdzić, czy leczenie przynosi pożądane efekty.

W razie wątpliwości co do tego, jak długo przyjmować leki Itovebi, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Itovebi

W przypadku przyjęcia większej niż zalecana dawki leku Itovebi należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub udać się do szpitala. Należy zabrać ze sobą opakowanie z lekiem i ulotkę dla pacjenta.

Pominięcie przyjęcia leku Itovebi

W razie pominięcia dawki leku Itovebi można ją przyjąć do 9 godzin po czasie, w którym należało ją przyjąć.

- Jeśli upłynęło więcej niż 9 godzin od czasu, w którym należało ją przyjąć, należy pominąć tę dawkę w danym dniu.
- Następnego dnia należy przyjąć dawkę leku o zwykłej porze.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Wystąpienie wymiotów bezpośrednio po przyjęciu dawki leku Itovebi

Jeśli wystąpią wymioty po przyjęciu dawki leku Itovebi, nie należy przyjmować tego dnia dodatkowej dawki. Należy przyjąć zwykłą dawkę leku Itovebi o zwykłej porze następnego dnia.

Przerwanie przyjmowania leku Itovebi

Nie należy przerywać przyjmowania leku Itovebi, chyba że lekarz zaleci przerwanie leczenia lub u pacjenta wystąpią ciężkie działania niepożądane (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”). Jest to ważne, ponieważ przerwanie leczenia może spowodować pogorszenie przebiegu choroby.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy poinformować lekarza, jeśli podczas stosowania leku Itovebi u pacjenta wystąpią następujące działania niepożądane. Lekarz może zdecydować o konieczności leczenia tych objawów, tymczasowym wstrzymaniu leczenia, zmniejszeniu dawki lub całkowitemu przerwaniu leczenia lekiem Itovebi.

Ciężkie działania niepożądane

Jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z następujących działań niepożądanych, należy przerwać stosowanie leku i natychmiast poinformować o tym lekarza:

- Wysokie stężenie cukru we krwi (hiperglikemia) (bardzo często; może wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób), objawy obejmują:
 - trudności w oddychaniu
 - nudności i wymioty (utrzymujące się dłużej niż 2 godziny)
 - ból brzucha, uczucie silnego pragnienia lub suchość w ustach
 - częstsze niż zwykle oddawanie moczu lub oddawanie większej ilości moczu niż zwykle
 - niewyraźne widzenie
 - nietypowo zwiększony apetyt
 - utratę masy ciała, oddech przypominający zapach owoców
 - zaczerwienienie twarzy i suchość skóry oraz nietypowe uczucie senności lub zmęczenia
- Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (zapalenie jamy ustnej) (bardzo często; może wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób), objawy obejmują:
 - ból
 - zaczerwienienie
 - obrzęk
 - owrzodzenie jamy ustnej
- Ciężkie powikłanie związane z wysokim stężeniem cukru we krwi, w tym wysokie stężenie ciał ketonowych we krwi, co może powodować zwiększenie kwasowości krwi (kwasica ketonowa) (niezbyt często; może wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób), objawy mogą obejmować:
 - trudności w oddychaniu
 - ból głowy
 - nudności
 - wymioty

Inne działania niepożądane

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę, jeśli pacjent zauważy u siebie niżej wymienione działania niepożądane lub jeśli działania te się nasilą:

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- biegunka
- mała liczba płytek krwi (które pomagają w krzepnięciu krwi), co może powodować nietypową skłonność do powstawania siniaków lub krwawienia (małopłytkowość)
- zmęczenie
- mała liczba czerwonych krwinek (niedokrwistość), co może powodować zmęczenie, złe samopoczucie i bladość skóry
- nudności (mdłości)
- wysypka
- utrata apetytu
- ból głowy
- wypadanie lub przerzedzenie włosów (łysienie)
- utrata masy ciała
- zwiększenie poziomu aminotransferazy alaninowej (rodzaj enzymu wątrobowego) widoczne w badaniach krwi
- niskie stężenie potasu widoczne w badaniach krwi
- ból brzucha
- wymioty
- suchość skóry
- zakażenie dróg moczowych

Często (mogą wystąpić u 1 na 10 osób)

- niskie stężenie wapnia widoczne w badaniach krwi
- zespół suchego oka
- niestrawność
- wysokie stężenie insuliny (hormonu, który pomaga organizmowi wykorzystywać cukier do wytwarzania energii) widoczne w badaniach krwi
- zaburzenia smaku
- zapalenie skóry z wysypką
- zakażenie lub zapalenie mieszków włosowych

Należy poinformować lekarza lub farmaceutę, jeśli pacjent zauważy u siebie te działania niepożądane lub jeśli działania te się nasilą.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Itovebi

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku oraz na blistrze po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się jakiegokolwiek uszkodzenie opakowania lub oznaki jego naruszenia, lub jeśli tabletką jest przełamana, pęknięta lub uszkodzona w inny sposób.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Itovebi

- Substancją czynną leku jest inawolisyb.
- Każda tabletką powlekana 3 mg zawiera 3 mg inawolisybu.
- Każda tabletką powlekana 9 mg zawiera 9 mg inawolisybu.

Pozostałe składniki to:

- Rdzeń tabletki (tabletki powlekane 3 mg i 9 mg): laktoza jednowodna, magnezu stearynian (E 470b), celuloza mikrokrystaliczna (E 460), glikolan sodowy skrobi (patrz punkt 2 „Lek Itovebi zawiera laktozę i sól”).
- Otoczka tabletki (tabletki powlekane 3 mg): alkohol poliwinylowy, częściowo hydrolizowany, tytanu dwutlenek (E 171), makrogol, talk (E 553b) i żelaza tlenek czerwony (E 172).

- Otoczka tabletki (tabletki powlekane 9 mg): alkohol poliwinylowy, częściowo hydrolizowany, tytanu dwutlenek (E 171), makrogol, talk (E 553b), żelaza tlenek czerwony (E 172) i żelaza tlenek żółty (E 172).

Jak wygląda lek Itovebi i co zawiera opakowanie

Lek Itovebi 3 mg tabletki powlekane (tabletki) to czerwone i okrągłe, wypukłe tabletki z wytłoczonym napisem „INA 3” na jednej stronie. Przybliżona średnica: 6 mm.

Lek Itovebi 9 mg tabletki powlekane (tabletki) to różowe, owalne tabletki z wytłoczonym napisem „INA 9” na jednej stronie. Przybliżony rozmiar: 13 mm (długość), 6 mm (szerokość).

Lek Itovebi tabletki powlekane dostarczany jest w pudełkach tekturowych zawierających 28 × 1 tabletek powlekanych w blistrach perforowanych podzielnych na dawki pojedyncze.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**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

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

Irlandia,

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>