

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Itovebi 3 mg comprimate filmate

Itovebi 9 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Itovebi 3 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține inavolisib 3 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 22 mg.

Itovebi 9 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține inavolisib 9 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 66 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Itovebi 3 mg comprimate filmate

Comprimat filmat roșu, rotund, convex, marcat cu „INA 3” pe una din fețe. Diametru aproximativ: 6 mm.

Itovebi 9 mg comprimate filmate

Comprimat filmat roz, oval, marcat cu „INA 9” pe o față. Dimensiuni aproximative: 13 mm (lungime), 6 mm (lățime).

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Itovebi, în asociere cu palbociclib și fulvestrant, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer mamar avansat local sau metastazat, cu status pozitiv pentru receptori estrogenici (ER), cu status negativ HER2, cu mutație *PIK3CA*, după recidivă a bolii survenită în timpul sau într-un interval de 12 luni de la finalizarea tratamentului endocrin adjuvant (vezi pct. 5.1).

Pacienții tratați anterior cu un inhibitor CDK 4/6 în cadrul terapiei (neo)adjuvante trebuie să respecte un interval de timp de cel puțin 12 luni între întreruperea tratamentului cu inhibitorul CDK 4/6 și apariția unei recidive.

La femeile în pre-/perimenopauză și la bărbați, terapia endocrină trebuie combinată cu un agonist al hormonului de eliberare al hormonului luteinizant (LHRH).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Itovebi trebuie inițiat de un medic cu experiență în utilizarea terapiei antineoplazice.

Pacienții cu cancer mamar avansat local sau metastazat, ER-pozitiv, HER2-negativ, trebuie selectați pentru tratamentul cu Itovebi în funcție de prezența uneia sau mai multor mutații ale genei *PIK3CA* într-un eșantion tumoral sau plasmatic, utilizând un dispozitiv medical pentru diagnostic *in vitro* (IVD) cu marcaj CE având indicația corespunzătoare (vezi pct. 5.1). Dacă nu este disponibil un IVD cu marcaj CE, trebuie utilizat un test alternativ validat. Dacă nu se detectează o mutație într-un tip de specimen, se poate detecta o mutație în celălalt tip de specimen.

Doze

Doza recomandată de Itovebi este de 9 mg, administrată pe cale orală, o dată pe zi, cu sau fără alimente.

Itovebi trebuie administrat în asociere cu palbociclib și fulvestrant. Doza recomandată de palbociclib este de 125 mg, administrată pe cale orală o dată pe zi, timp de 21 de zile consecutive, urmată de 7 zile fără tratament pentru a realiza un ciclu complet de 28 zile. Doza recomandată de fulvestrant este de 500 mg, administrată intramuscular în Zilele 1, 15 și 29, apoi o dată pe lună. Pentru mai multe informații, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) pentru palbociclib și fulvestrant.

Tratamentul cu Itovebi la femei în pre-/perimenopauză și la bărbați trebuie să includă și un agonist al LHRH, în conformitate cu practica clinică locală.

Durata tratamentului

Se recomandă ca pacienții să fie tratați cu Itovebi până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile.

Doze întârziate sau omise

Pacienții trebuie să fie încurajați să își ia doza la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Dacă este omisă o doză de Itovebi, aceasta poate fi administrată în decurs de 9 ore de la momentul în care este administrată de obicei. După mai mult de 9 ore, doza trebuie omisă în ziua respectivă. În ziua următoare, Itovebi trebuie administrat la ora obișnuită. Dacă pacientul prezintă vărsături după administrarea dozei de Itovebi, nu trebuie să ia o doză suplimentară în ziua respectivă și trebuie să reia schema de administrare obișnuită în ziua următoare, la ora obișnuită.

Modificări ale dozei

Gestionarea reacțiilor adverse poate necesita întreruperea temporară a administrării, reducerea dozei sau întreruperea tratamentului cu Itovebi. Recomandările privind reducerea dozei în caz de reacții adverse sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabelul 1: Recomandări privind reducerea dozei pentru reacții adverse

Nivel de dozare	Doza și schema de administrare
Doza inițială	9 mg pe zi

Nivel de dozare	Doza și schema de administrare
Prima reducerea a dozei	6 mg pe zi
A doua reducere a dozei	3 mg zilnic ^a
^a Tratamentul cu Itovebi trebuie întrerupt definitiv dacă pacienții nu pot tolera doza zilnică de 3 mg.	

Doza de Itovebi poate fi crescută din nou la o doză zilnică maximă de 9 mg, în funcție de evaluarea clinică a pacientului de către medicul curant. Recomandările privind modificarea dozei pentru reacțiile adverse specifice sunt prezentate în Tabelele 2-4.

Hiperglicemia

Tabelul 2: Modificarea dozei și abordarea hiperglicemiei

Valori ale glicemiei <i>à jeun</i> ^a	Recomandare
> LSN până la 160 mg/dl (> LSN până la 8,9 mmol/l)	- Nu este necesară ajustarea dozei de Itovebi. - Se iau în considerare modificările dietei (de exemplu, dieta cu conținut scăzut de carbohidrați) și asigurați o hidratare adecvată. - Se iau în considerare inițierea sau intensificarea tratamentului cu antihiperglicemice orale^b la pacienții cu factori de risc de hiperglicemie^c.
> 160 până la 250 mg/dl (> 8,9 - 13,9 mmol/l)	- Se întrerupe administrarea Itovebi până când valoarea glicemiei <i>à jeun</i> scade la ≤ 160 mg/dl (≤ 8,9 mmol/l). - Se inițiază sau se intensifică tratamentul antihiperglicemic^b. - Se reia administrarea Itovebi la același nivel al dozei. - Dacă valoarea glicemiei <i>à jeun</i> persistă > 200 - 250 mg/dl (> 11,1 - 13,9 mmol/l) timp de 7 zile sub tratament antihiperglicemic adecvat, se recomandă consultarea unui profesionist din domeniul sănătății cu experiență în tratamentul hiperglicemiei.
> 250 până la 500 mg/dl (> 13,9 - 27,8 mmol/l)	- Se întrerupe administrarea Itovebi. - Se inițiază sau se intensifică tratamentul antihiperglicemic^b. - Se va administra hidratarea adecvată dacă este necesar. - Dacă valoarea glicemiei <i>à jeun</i> scade la ≤ 160 mg/dl (≤ 8,9 mmol/l) în decurs de 7 zile, reluați administrarea Itovebi la același nivel al dozei. - Dacă valoarea glicemiei <i>à jeun</i> scade la ≤ 160 mg/dl (≤ 8,9 mmol/l) în ≥ 8 zile, reluați administrarea Itovebi la un nivel inferior al dozei (vezi Tabelul 1). - Dacă valoarea glicemiei <i>à jeun</i> > 250 până la 500 mg/dl (> 13,9 - 27,8 mmol/l) reappare în decurs de 30 zile, se întrerupe administrarea Itovebi până când valoarea glicemiei <i>à jeun</i> scade la ≤ 160 mg/dl (≤ 8,9 mmol/l). Administrarea Itovebi se reia la o doză mai mică (vezi Tabelul 1).

Valori ale glicemiei <i>à jeun</i> ^a	Recomandare
> 500 mg/dl (> 27,8 mmol/l)	• Se întrerupe administrarea Itovebi. • Se inițiază sau se intensifică tratamentul antihiperglicemic^b. • Se evaluează hipovolemia și cetoza și administrați hidratare adecvată. • Dacă valoarea glicemiei <i>à jeun</i> scade la ≤ 160 mg/dl ($\leq 8,9$ mmol/l), reluați administrarea Itovebi la un nivel inferior al dozei (vezi Tabelul 1). • Dacă valoarea glicemiei <i>à jeun</i> > 500 mg/dl (> 27,8 mmol/l) reapare în decurs de 30 zile, se întrerupe definitiv tratamentul cu Itovebi.
LSN = limita superioară normală ^a Înainte de inițierea tratamentului trebuie verificate valorile glicemiei <i>à jeun</i> (glicemie plasmatică <i>à jeun</i> [FPG] sau glicemie sanguină <i>à jeun</i> [FBG]). Valorile glicemiei <i>à jeun</i> menționate în acest tabel reflectă clasificarea hiperglicemiei în conformitate cu Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse (CTCAE) versiunea 4.03. ^b Inițiați tratamente antihiperglicemice aplicabile, de exemplu, metformină, inhibitori ai co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2), sensibilizatori ai insulinei (cum sunt tiazolidindionele), inhibitori ai dipeptidil peptidazei-4 (DPP-4) sau insulina și revizuiți informațiile de prescriere respective pentru recomandări privind dozele și ajustarea dozelor, inclusiv ghidurile de tratament pentru hiperglicemie locală. Metformina a fost recomandată în studiul INAVO120 ca agent inițial preferat. Vezi pct. 4.4 și 4.8. ^c Vezi pct. 4.4 pentru factorii de risc pentru hiperglicemie.	

Stomatita

Tabelul 3: Modificarea dozei și abordarea stomatitei

Grad ^a	Recomandare
Grad 1	• Nu este necesară ajustarea dozei de Itovebi. • Se inițiază sau se intensifică terapia medicală adecvată (de exemplu, apă de gură care conține corticosteroizi), conform indicațiilor clinice.
Grad 2	• Se întrerupe administrarea Itovebi până la revenirea la Gradul ≤ 1. • Se inițiază sau se intensifică terapia medicală adecvată. Se reia administrarea Itovebi la același nivel al dozei. • În cazul stomatitei recurente de Grad 2, întrerupeți administrarea Itovebi până la revenirea la Gradul ≤ 1, apoi reluați administrarea Itovebi la un nivel inferior al dozei (vezi Tabelul 1).
Grad 3	• Se întrerupe administrarea Itovebi până la revenirea la Gradul ≤ 1. • Se inițiază sau se intensifică terapia medicală adecvată. Administrarea Itovebi se reia la o doză mai mică (vezi Tabelul 1).
Grad 4	• Se întrerupe permanent Itovebi.
^a Conform CTCAE versiunea 5.0.	

Tabelul 4: Modificarea dozei și abordarea altor reacții adverse

Grad ^a	Recomandare
Pentru toate gradele: inițiați tratamentul de susținere și monitorizați conform indicațiilor clinice.	
Grad 1	Nu este necesară ajustarea dozei de Itovebi.
Grad 2	- Se ia în considerare întreruperea administrării Itovebi, dacă este indicat din punct de vedere clinic, până la recuperarea la Gradul ≤ 1. - Se reia administrarea Itovebi la același nivel al dozei.
Gradul 3, primul eveniment	- Se întrerupe administrarea Itovebi până la recuperarea la Gradul ≤ 1. - Se reia administrarea Itovebi la aceeași doză sau la o doză mai mică, pe baza evaluării clinice (vezi Tabelul 1).
Gradul 3, recurent SAU Gradul 4, care nu pune viața în pericol	- Se întrerupe administrarea Itovebi până la recuperarea la Gradul ≤ 1. - Se reia administrarea Itovebi la o doză mai mică (vezi Tabelul 1).
Gradul 4, care pune viața în pericol	Se întrerupe permanent Itovebi.
^a Conform CTCAE versiunea 5.0.	

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Itovebi la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 17 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Vârstnici

Pe baza analizei farmacocinetice populaționale, nu este necesară ajustarea dozei de Itovebi la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani. Sunt disponibile date limitate referitoare la pacienții cu vârsta > 65 de ani (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Doza inițială recomandată de Itovebi pentru pacienții cu insuficiență renală moderată (eGFR între 30 și < 60 ml/min pe baza CKD-EPI) este de 6 mg, administrată oral, o dată pe zi. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (eGFR între 60 până la < 90 ml/min). Siguranța și eficacitatea Itovebi nu au fost stabilite la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubina totală $> \text{LSN}$ până la $\leq 1,5 \text{ LSN}$ sau AST $> \text{LSN}$ și bilirubina totală $\leq \text{LSN}$). Siguranța și eficacitatea Itovebi nu au fost stabilite la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă (vezi pct. 5.2).

Mod de administrare

Itovebi se administrează pe cale orală. Comprimatele pot fi luate cu sau fără alimente. Comprimatele trebuie înghițite întregi și nu trebuie mestecate, zdrobite, dizolvate sau divizate.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hiperglicemie

Siguranța și eficacitatea Itovebi la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 sau diabet zaharat de tip 2 care necesită tratament antihiperglicemic continuu nu au fost studiate deoarece acești pacienți au fost excluși din studiul INAVO120. În brațul de tratament cu Itovebi al studiului INAVO120 a fost inclus doar 1 pacient cu diabet zaharat de tip 2, aspect care trebuie luat în considerare atunci când Itovebi este prescris la pacienți cu diabet zaharat. Pacienții cu antecedente de diabet zaharat pot necesita intensificarea tratamentului antihiperglicemic și testarea mai frecventă a glicemiei în condiții de repaus alimentar în timpul tratamentului cu Itovebi. Tratamentul cu Itovebi nu trebuie inițiat până când valorile glicemiei *à jeun* nu sunt optimizate. Înainte de inițierea tratamentului cu Itovebi, trebuie avută în vedere consultarea cu un profesionist din domeniul sănătății cu experiență în tratamentul hiperglicemiei.

La pacienții tratați cu Itovebi a fost raportată frecvent hiperglicemie. Au apărut cazuri severe de hiperglicemie, inclusiv cetoacidoza având complicații letale.

În studiul INAVO120, hiperglicemia a fost controlată prin administrarea tratamentului antihiperglicemic și prin ajustarea dozelor de Itovebi conform indicațiilor clinice (vezi pct. 4.8). Insulina pe termen scurt poate fi utilizată ca tratament de urgență pentru hiperglicemie. Există experiență limitată la pacienții cărora li se administrează insulină în timpul tratamentului cu Itovebi. Trebuie luat în considerare potențialul de apariție a hipoglicemiei în cazul utilizării medicamentelor antihiperglicemice (de exemplu insulină, sulfoniluree), atunci când acestea sunt utilizate pentru gestionarea hiperglicemiei, înainte ca tratamentul cu Itovebi să fie întrerupt sau oprit.

Înainte de inițierea tratamentului cu Itovebi, pacienții trebuie informați cu privire la semnele și simptomele hiperglicemiei (de exemplu, sete excesivă, urinare mai frecventă, vedere încețoșată, confuzie mentală, dificultăți de respirație sau apetit alimentar crescut cu scădere în greutate) și trebuie să contacteze imediat un profesionist din domeniul sănătății dacă apar aceste simptome. Trebuie menținută o hidratare optimă înainte de tratament și în timpul acestuia.

Pacienții trebuie testați pentru valorile glicemiei *à jeun* (FPG sau FBG) și HbA_{1c} înainte de tratamentul cu Itovebi și la intervale regulate în timpul tratamentului (vezi Tabelul 5). La pacienții care prezintă factori de risc pentru hiperglicemie sau care prezintă hiperglicemie trebuie avută în vedere inițierea monitorizării la domiciliu a glicemiei *à jeun*. La pacienții cu factori de risc pentru hiperglicemie, poate fi luată în considerare premedicația cu metformină. Toți pacienții trebuie instruiți cu privire la modificările stilului de viață (de exemplu, modificări ale regimului alimentar, activitate fizică).

Tabelul 5: Schema de monitorizare a glicemiei *à jeun* și HbA_{1c}

	Schema recomandată pentru monitorizarea valorilor glicemiei <i>à jeun</i> și HbA_{1c} la toți pacienții tratați cu Itovebi
La screening, înainte de inițierea tratamentului cu Itovebi	Testați pentru a determina valorile glicemiei <i>à jeun</i> (FPG sau FBG) și HbA _{1c} și optimizați valorile glicemiei pacientului (vezi Tabelul 2).
	Monitorizați/auto-monitorizați glicemia <i>à jeun</i> o dată la 3 zile în prima săptămână (Ziua 1 până la 7), apoi o dată pe săptămână în următoarele 3 săptămâni (Ziua 8 până la 28), apoi o dată la 2 săptămâni în următoarele

	Schema recomandată pentru monitorizarea valorilor glicemiei <i>à jeun</i> și HbA_{1C} la toți pacienții tratați cu Itovebi
După inițierea tratamentului cu Itovebi	8 săptămâni, apoi o dată la 4 săptămâni ulterior și conform indicațiilor clinice*. Aveți în vedere monitorizarea/auto-monitorizarea mai frecventă a glicemiei <i>à jeun</i> conform indicațiilor clinice* la pacienții cu factori de risc pentru hiperglicemie, incluzând, dar fără a se limita la (pre)diabet zaharat, HbA_{1C} ≥ 5,7%, IMC ≥ 30 kg/m², vârsta ≥ 45 ani, antecedente de diabet zaharat gestațional și antecedente familiale de diabet zaharat. Este necesară testarea mai frecventă a glicemiei <i>à jeun</i> la pacienții care utilizează concomitent corticosteroizi, care prezintă infecții intercurrente sau alte afecțiuni care pot necesita o gestionare intensificată a glicemiei pentru a preveni agravarea tulburărilor metabolismului glucidic și a complicațiilor potențiale, inclusiv cetoacidoza diabetică. La acești pacienți se recomandă monitorizarea HbA_{1C} și a cetonelor (de preferat din sânge), în plus față de glicemia <i>à jeun</i>. Inițiați sau ajustați tratamentul antihiperglicemic în funcție de cum este necesar (vezi pct. 4.2).
	HbA _{1C} trebuie monitorizat o dată la 3 luni.
Dacă apare hiperglicemia după inițierea tratamentului cu Itovebi	Monitorizați mai atent glicemia <i>à jeun</i>, conform indicațiilor clinice*. În funcție de severitatea hiperglicemiei, administrarea Itovebi poate fi întreruptă, redusă sau oprită, conform descrierii din Tabelul 2 (vezi pct. 4.2). În timpul tratamentului antihiperglicemic, valorile glicemiei <i>à jeun</i> trebuie monitorizate în continuare cel puțin o dată pe săptămână timp de 8 săptămâni, apoi o dată la 2 săptămâni și conform indicațiilor clinice*.
* Toată monitorizarea glicemiei trebuie efectuată la latitudinea medicului, conform indicațiilor clinice.	

Stomatita

Stomatita a fost raportată la pacienții tratați cu Itovebi (vezi pct. 4.8). În funcție de severitatea stomatitei, tratamentul cu Itovebi poate fi întrerupt, redus sau oprit definitiv (vezi Tabelul 3).

În studiul INAVO120, pentru profilaxia stomatitei s-a recomandat apă de gură cu corticosteroizi. În rândul pacienților cărora li s-a administrat Itovebi în asociere cu palbociclib și fulvestrant, a fost utilizată profilaxia conținând dexametazonă sau triamcinolonă la 19,1% și, respectiv, 1,2% dintre pacienți.

Pacienții trebuie sfătuiți să înceapă clătirea gurii cu corticosteroizi fără alcool la primul semn de stomatită și să evite apele de gură cu conținut de alcool sau peroxid, deoarece acestea pot exacerba boala (vezi pct. 4.8). Trebuie avute în vedere modificări ale regimului alimentar (de exemplu, evitarea alimentelor picante).

Utilizarea la pacienții cărora li s-a administrat anterior un inhibitor al CDK4/6

Informațiile privind eficacitatea administrării Itovebi în asociere cu palbociclib și fulvestrant este foarte limitată la pacientele cărora li s-a administrat anterior un inhibitor al CDK4/6 ca parte a tratamentului neoadjuvant sau adjuvant. Eficacitatea poate fi mai scăzută la acești pacienți.

Lactoză

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) de sodiu per comprimat filmat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Inhibitori și inductori ai CYP

Rezultatele studiilor clinice au indicat faptul că metaboliții predominanți ai inavolisibului nu sunt mediați de enzimele CYP și că principala cale de metabolizare a fost hidroliza. Acest lucru sugerează o probabilitate mică de interacțiuni relevante din punct de vedere clinic între inavolisib și inhibitorii sau inductorii CYP.

Substraturile CYP

Inavolisib induce CYP3A și este un inhibitor dependent de timp al CYP3A *in vitro*. Prin urmare, inavolisib trebuie utilizat cu precauție în combinație cu substraturile CYP3A4 sensibile, cu un indice terapeutic îngust (de exemplu, alfentanil, astemizol, cisapridă, ciclosporină, chinidină, sirolimus, tacrolimus), deoarece inavolisib poate crește sau reduce expunerea sistemică a acestor substraturi.

În plus, inavolisibul induce CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 și CYP2C19 *in vitro*. Prin urmare, inavolisibul trebuie utilizat cu precauție în asociere cu substraturi sensibile ale acestor enzime cu indice terapeutic îngust (de exemplu, paclitaxel, warfarină, fenitoină, S-mefenitoină), deoarece inavolisibul poate scădea expunerea sistemică și, în consecință, poate duce la scăderea eficacității.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei

Femei

Pacientele trebuie sfătuite să utilizeze metode contraceptive non-hormonale eficace în timpul tratamentului cu Itovebi și timp de 1 săptămână după administrarea ultimei doze de Itovebi.

Bărbați

Nu se cunoaște dacă inavolisib este prezent în spermă. Pentru a evita posibila expunere a fătului în timpul sarcinii, pacienții de sex masculin cu parteneri de sex feminin aflate la vârsta fertilă sau femeile gravide parteneri trebuie să utilizeze prezervativul în timpul tratamentului cu Itovebi și timp de 1 săptămână după ultima doză de Itovebi.

Sarcina

Anterior inițierii terapiei cu Itovebi trebuie verificat dacă femeile aflate la vârsta fertilă nu sunt gravide. Femeile gravide trebuie informate clar cu privire la riscul potențial pentru făt.

Datele provenite din utilizarea inavolisib la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Itovebi nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă inavolisib/metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Itovebi și timp de 1 săptămână după ultima doză de Itovebi.

Fertilitate

Nu există date disponibile obținute la om privind efectul inavolisib asupra fertilității. Pe baza studiilor la animale, inavolisib poate afecta fertilitatea la femeile și bărbații cu potențial fertil (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Itovebi are o influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, deoarece s-a raportat fatigabilitate în timpul tratamentului cu Itovebi.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse la pacienții cărora li s-a administrat Itovebi au fost hiperglicemie (59,9%), stomatită (51,2%), diaree (48,1%), trombocitopenie (48,1%), fatigabilitate (37,7%), anemie (37%), greață (27,8%), scăderea apetitului alimentar (23,5%), erupții cutanate tranzitorii (22,8%), cefalee (21%), scădere ponderală (17,3%), vărsături (14,8%) și infecții ale tractului urinar (13%).

Cele mai frecvente reacții adverse grave raportate la pacienții cărora li s-a administrat Itovebi au fost anemie (1,9%), diaree (1,2%) și infecții ale tractului urinar (1,2%).

Oprirea definitivă a administrării Itovebi din cauza unei reacții adverse a avut loc la 3,1% dintre pacienți. Reacțiile adverse care au dus la oprirea definitivă a administrării Itovebi au fost hiperglicemie (1,2%), stomatită (0,6%), creștere a valorilor alanin-transaminazei (ALT) (0,6%) și scădere ponderală (0,6%).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse la medicament, pe baza datelor provenite de la 162 de pacienți cu cancer mamar avansat local sau metastazat cărora li s-a administrat Itovebi în asociere cu palbociclib și fulvestrant în cadrul studiului randomizat, de fază 3 INAVO120 și din perioada de supraviețuire de după punerea pe piață, sunt enumerate în Tabelul 6, în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe. Durata mediană a tratamentului cu Itovebi la momentul analizei a fost de 9,2 luni (interval: 0 până la 38,8 luni).

În cadrul fiecărei clase de aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, cu cele mai frecvente reacții menționate mai întâi. Categoria corespunzătoare de frecvență pentru fiecare reacție adversă se bazează pe următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ până la $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$ până la $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10.000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 6: Reacții adverse la medicament observate la pacienții tratați cu Itovebi

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe Reacție adversă	Itovebi + palbociclib + fulvestrant N=162		
	Categoria de frecvență (toate gradele)	Toate gradele (%)	Gradul 3-4 (%)
Infecții și infestări			
Infecții ale tractului urinar	Foarte frecvente	13	1,2*
Tulburări hematologice și limfatice			
Trombocitopenie	Foarte frecvente	48,1	14,2
Anemie	Foarte frecvente	37	6,2*
Tulburări metabolice și de nutriție			
Hiperglicemie ^a	Foarte frecvente	59,9	5,6*
Scădere a apetitului alimentar	Foarte frecvente	23,5	0
Hipokaliemie	Foarte frecvente	16	2,5
Hipocalcemie	Frecvente	8,6	1,2*
Cetoacidoza	Frecvență necunoscută ^b	–	–
Tulburări ale sistemului nervos			
Cefalee	Foarte frecvente	21	0
Tulburări oculare			
Xeroftalmie	Frecvente	8,6	0
Tulburări gastro-intestinale			
Stomatită ^c	Foarte frecvente	51,2	5,6*
Diaree	Foarte frecvente	48,1	3,7*
Greață	Foarte frecvente	27,8	0,6*
Durere abdominală	Foarte frecvente	15,4	0,6*
Vărsături	Foarte frecvente	14,8	0,6*
Disgeuzie	Frecvente	8,6	0
Dispepsie	Frecvente	8	0
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			
Erupție cutanată tranzitorie ^d	Foarte frecvente	22,8	0
Alopecie	Foarte frecvente	18,5	0
Xerodermie ^e	Foarte frecvente	13	0
Dermatită ^f	Frecvente	2,5	0

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe Reacție adversă	Itovebi + palbociclib + fulvestrant N=162		
	Categoria de frecvență (toate gradele)	Toate gradele (%)	Gradul 3-4 (%)
Foliculită	Frecvente	1,2	0
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			
Fatigabilitate	Foarte frecvente	37,7	1,9*
Investigații			
Creștere a valorii alanin aminotransferazei	Foarte frecvente	17,3	3,7*
Scădere în greutate	Foarte frecvente	17,3	3,7*
Creșterea concentrației de insulină din sânge	Frecvente	6,2	0
Clasificare conform CTCAE versiunea 5.0. * Nu au fost observate evenimente de Gradul 4. ^a Include hiperglicemie, creșterea glicemiei, crize hiperglicemice, creșterea valorilor proteinelor glicate din ser, afectarea toleranței la glucoză, diabet zaharat, diabet zaharat de tip 2 și creșterea valorilor de hemoglobină glicozilată. ^b Reacție adversă raportată în timpul experienței de după punerea pe piață. Categoria de frecvență a fost estimată ca limita superioară a intervalului de încredere 95 %, calculată pe baza numărului total de pacienți expuși la Itovebi în studiile clinice. ^c Include ulcer aftos, glosită, glosodinie, leziune la nivelul buzei, ulcerații bucale, inflamații ale mucoaselor și stomatită. ^d Include erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată eritematoasă, erupție cutanată maculo-papulară, erupție cutanată papulară, erupție cutanată pruriginoasă și erupție cutanată pustulară. ^e Include xerodermie, fisuri cutanate, xeroză și xerodermie. ^f Include dermatită, dermatită acneiformă și dermatită buloasă.			

Descrierea reacțiilor adverse la medicament selectate

Hiperglicemie

În cadrul studiului INAVO120, hiperglicemia de orice grad a fost raportată la 59,9% dintre pacienții tratați cu Itovebi în asociere cu palbociclib și fulvestrant; evenimente de Grad 2 și Grad 3 au fost raportate la 38,3% și, respectiv, 5,6% dintre pacienți (conform CTCAE versiunea 5.0). În rândul pacienților care au prezentat hiperglicemie, frecvența debutului evenimentelor de hiperglicemie a fost cea mai mare pe parcursul primelor două luni de tratament cu un timp median până la primul debut de 7 zile (interval: de la 2 la 955 de zile).

Dintre cei 97 pacienți cărora li s-a administrat Itovebi în asociere cu palbociclib și fulvestrant și au prezentat hiperglicemie, la 74,2% (72/97) s-au administrat medicamente antihiperglicemice, inclusiv inhibitori SGLT2, tiazolidindione și inhibitori DPP-4 pentru profilaxia sau tratamentul hiperglicemiei; Toți pacienții care au primit medicamente antihiperglicemice au primit metformin în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente antihiperglicemice (de exemplu insulină, inhibitori DPP-4 și sulfoniluree); și la 11,3% (11/97) li s-a administrat insulină (vezi pct. 4.4).

La pacienții cu valori ale glicemiei *à jeun* > 160 mg/dl (> 8,9 mmol/l) cu cel puțin un nivel (vezi Tabelul 2) de îmbunătățire a valorilor glicemiei *à jeun* (n=52), timpul median până la ameliorare a fost de 8 zile (interval: 2 - 43 zile).

Hiperglicemia a dus la întreruperea tratamentului cu Itovebi la 27,8%, la reducerea dozei de Itovebi la 2,5% și la întreruperea tratamentului cu Itovebi la 1,2% dintre pacienți.

Stomatită

Stomatita a fost raportată la 51,2% dintre pacienții tratați cu Itovebi în asociere cu palbociclib și fulvestrant; evenimente de Gradul 1 au fost raportate la 32,1% dintre pacienți, evenimente de Gradul 2 la 13,6% dintre pacienți și evenimente de Gradul 3 la 5,6% dintre pacienți. La pacienții care au prezentat stomatită, timpul median până la primul debut a fost de 13 zile (interval: 1 - 610 zile).

Stomatita a dus la întreruperea tratamentului cu Itovebi la 9,9%, la reducerea dozei de Itovebi la 3,7% și la întreruperea tratamentului cu Itovebi la 0,6% dintre pacienți.

La pacienții cărora li s-a administrat Itovebi în asociere cu palbociclib și fulvestrant, 24,1% au utilizat o apă de gură care conținea dexametazonă pentru tratamentul stomatitei.

Diaree

Diareea a fost raportată la 48,1% dintre pacienții tratați cu Itovebi în asociere cu palbociclib și fulvestrant; evenimente de Gradul 1 au fost raportate la 27,8% dintre pacienți, evenimente de Gradul 2 la 16,7% dintre pacienți și evenimente de Gradul 3 la 3,7% dintre pacienți. În rândul pacienților care au prezentat diaree, timpul median până la primul debut a fost de 15 zile (interval: 2 - 602 zile).

Diareea a dus la întreruperea tratamentului cu Itovebi la 6,8%, la reducerea dozei de Itovebi la 1,2% și nu a dus la întreruperea tratamentului cu Itovebi la niciunul dintre pacienți.

Medicamentele antidiareice (de exemplu loperamidă) au fost utilizate la 28,4% dintre pacienții cărora li s-a administrat Itovebi în asociere cu palbociclib și fulvestrant pentru tratamentul simptomelor.

Vârstnici

Analiza siguranței Itovebi prin compararea pacienților cu vârsta ≥ 65 de ani (14,8%) cu pacienții mai tineri (85,2%) sugerează o incidență mai mare a modificării/întreruperilor dozei de Itovebi (79,2% comparativ cu 68,1%).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Cea mai mare doză de Itovebi administrată în studiul INAVO120 a fost de 18 mg la un pacient. Acest eveniment de supradozaj accidental s-a soluționat într-o zi și nu a necesitat tratament sau nu a dus la modificarea dozei a niciunui medicament din studiu.

Pacienții care prezintă supradozaj trebuie supravegheați cu atenție și trebuie instituit tratament de susținere. Nu se cunosc antidoturi pentru Itovebi.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice, inhibitori ai PI3K, codul ATC: încă nealocat

Mecanism de acțiune

Inavolisib este un inhibitor al subunității catalitice a proteinei izoenzimei alfa fosfatidilinozitol-4,5-bisfosfat 3-kinază (PI3K) (p110 α ; codificată de gena *PIK3CA*). În plus, inavolisib promovează degradarea p110 α mutante (degradator mutant). Calea de semnalizare a PI3K este frecvent dereglată în cancerul mamar HR-pozitiv, adesea din cauza activării mutațiilor *PIK3CA*. Datorită mecanismului său dual de acțiune, inavolisib inhibă activitatea țintelor în aval de calea PI3K, inclusiv AKT, ceea ce duce la proliferare celulară redusă și la inducerea apoptozei în liniile celulare de cancer mamar cu mutație *PIK3CA*.

Siguranță și eficacitate clinică

Cancer mamar avansat local sau metastizat

Pe baza datelor din studiul INAVO120, pacienții cu acest status sunt definiți ca pacienți rezistenți la tratament endocrin (recidivă a bolii la finalizarea tratamentului endocrin adjuvant sau în interval de 12 luni de la încheierea acestuia) cărora nu li s-a administrat tratament anterior pentru boala lor avansată local sau metastatică.

INAVO120

Eficacitatea Itovebi în asociere cu palbociclib și fulvestrant a fost evaluată într-un studiu de fază 3, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, la pacienți adulți cu cancer mamar avansat local sau metastizat, cu mutație *PIK3CA*, HR-pozitiv, HER2-negativ, a căror boală a progresat în timpul sau în decurs de 12 luni de la finalizarea tratamentului hormonal adjuvant (rezistent la tratament endocrin) și cărora nu li s-a administrat tratament sistemic anterior pentru boala avansată local sau metastatică. Studiul a inclus pacienți cărora li s-a administrat anterior terapie endocrină (neo)adjuvantă, incluzând un inhibitor CDK4/6 dacă progresia bolii a fost > 12 luni de la finalizarea terapiei (neo)adjuvante cu partea inhibitorului CDK4/6 și care au avut HbA_{1c} < 6% și glicemie *à jeun* < 126 mg/dl. Studiul a exclus pacienți cu diabet zaharat de tip 1 sau diabet zaharat de tip 2 care necesitau tratament antihiperglicemic continuu la începutul tratamentului de studiu, pacienți cărora li s-a administrat tratament anterior cu fulvestrant (cu excepția tratamentului neoadjuvant cu durată ≤ 6 luni) și pacienți cu metastaze cunoscute și netratate sau active ale SNC (cu progresie a bolii sau care necesitau anticonvulsive sau corticosteroizi pentru controlul simptomatic).

Statusul mutației *PIK3CA* a fost determinat prospectiv prin testarea ADN tumoral circulant (ADNtc) derivat din plasmă, utilizând o analiză de secvențiere de generație nouă (NGS) (testul FoundationOne® Liquid CDx sau PredicineCARE™) efectuat la un laborator central (87,4%) sau în laboratoare locale (12,6%), utilizând diverse teste validate de reacție în lanț a polimerazei (PCR) sau NGS pe țesut tumoral sau plasmă. Pentru includere au fost eligibile următoarele mutații *PIK3CA* la pozițiile indicate de aminoacizi: 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 și M1043I/T/V. Cel puțin o mutație *PIK3CA* eligibilă a fost identificată la fiecare poziție de aminoacizi din speciamentele de pacienți înrolate.

Pe baza rezultatelor testului central FoundationOne® Liquid CDx, cele mai frecvente modificări *PIK3CA* au fost variantele scurte ale aminoacizilor H1047 (n=115, 42,6 %), E545 (n=58, 21,5 %) și E542 (n=39, 14,4 %). Au existat 25 de pacienți ale căror probe au prezentat mai mult de o modificare *PIK3CA* (de exemplu, mutații multiple *PIK3CA*) și 33 de pacienți cu modificări mai puțin frecvente *PIK3CA*.

În total, 325 de pacienți au fost randomizați 1:1 pentru a li se administra fie Itovebi 9 mg (n=161), fie placebo (n=164) pe cale orală, o dată pe zi, în asociere cu palbociclib și fulvestrant, până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă. În plus, femeilor în pre-/perimenopauză și bărbaților li s-a administrat un agonist LHRH pe toată durata tratamentului. Randomizarea a fost stratificată în funcție de prezența bolii viscerale (da sau nu), rezistența la tratamentul endocrin (primară sau secundară) și regiunea geografică (America de Nord/Europa de Vest, Asia, altele).

Caracteristicile demografice și ale bolii la momentul inițial au fost: vârsta mediană de 54 ani (interval: de la 27 până la 79 ani, 18,2% au avut vârsta ≥ 65 ani); 98,2% femei; 38,2% pre/perimenopauză; 58,8% caucazieni, 38,2% asiatici, 2,5% rasa necunoscută, 0,6% rasă neagră sau afro-americani; 6,2% hispanici sau latino; și status de performanță conform Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 (63,4%) sau 1 (36,3%). Tamoxifen (56,9%) și inhibitorii de aromatază (50,2%) au fost cele mai frecvent utilizate terapii endocrine adjuvante. La trei pacienți (0,9%) li s-a administrat anterior tratament cu inhibitori ai CDK4/6. Datele demografice și caracteristicile inițiale ale bolii au fost echilibrate și comparabile între brațele studiului.

Criteriul final principal de evaluare a eficacității a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFP) evaluată de investigator (INV) conform Criteriilor de evaluare a răspunsului în tumorile solide (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST) versiunea 1.1. Criteriile secundare de evaluare a eficacității au inclus supraviețuirea generală (SG), rata de răspuns obiectiv (RRO), cel mai bun răspuns global (CBR), rata beneficiului clinic (RBC), durata răspunsului (DR) și timpul până la deteriorarea confirmată (TBC) a durerii, funcției fizice, limitările activităților cotidiene și stării generale de sănătate/calității vieții corelate cu starea de sănătate (HRQoL).

Rezultatele privind eficacitatea sunt rezumate în Tabelul 7, Figura 1 și Figura 2. Rezultatele SFP evaluate de INV au fost susținute de rezultate consecvente provenite din evaluarea Comisiei Centrale Independente de Analiză în Regim Orb (BICR).

Tabelul 7: Rezultatele privind eficacitatea la pacienții cu cancer mamar avansat local sau metastazat din studiul INAVO120

Criteriu final de evaluare a eficacității	Itovebi + palbociclib + fulvestrant N=161	Placebo + palbociclib + fulvestrant N = 164
Supraviețuirea fără progresie a bolii evaluată de INV ^a		
Pacienți cu evenimente, n (%)	82 (50,9)	113 (68,9)
Mediană, luni (Î 95%)	15 (11,3, 20,5)	7,3 (5,6, 9,3)
Rata de risc (Î 95%)	0,43 (0,32, 0,59)	
Valoarea p	< 0,0001	
Supraviețuirea generală ^{b,c}		
Pacienți cu evenimente, n (%)	72 (44,7)	82 (50)
Mediană, luni (Î 95%)	34 (28,4, 44,8)	27 (22,8, 38,7)
Rata de risc (Î 95%)	0,67 (0,48, 0,94)	
Valoarea p	0,0190	
Rata de răspuns obiectiv ^{b,d}		
Pacienți cu RC sau RP, n (%)	101 (62,7)	46 (28)
Î 95%	(54,8, 70,2)	(21,3, 35,6)
Valoarea p	<0,0001	

Criteriu final de evaluare a eficacității	Itovebi + palbociclib + fulvestrant N=161	Placebo + palbociclib + fulvestrant N = 164
Durata răspunsului^b		
DR mediană, luni (ÎÎ 95%)	19,2 (14,7, 28,3)	11,1 (8,5, 20,2)
ÎÎ = interval de încredere; RC = răspuns complet; NE = neevaluabil; RP = răspuns parțial ^a Conform RECIST versiunea 1.1. Pe baza analizei primare (data-limită clinică: 29 septembrie 2023). ^b Pe baza analizei de supraviețuire finale (data-limită clinică: 15 noiembrie 2024). ^c Limita prespecificată pentru semnificația statistică a fost $p < 0,0469$. ^d Conform RECIST versiunea 1.1. RRG este definită ca proporția de pacienți cu RC sau RP în două ocazii consecutive la interval ≥ 4 săptămâni, conform determinării investigatorului.		

Figura 1: Supraviețuirea fără progresie evaluată de INV la pacienții cu cancer mamar avansat local sau metastazat în cadrul studiului INAVO120

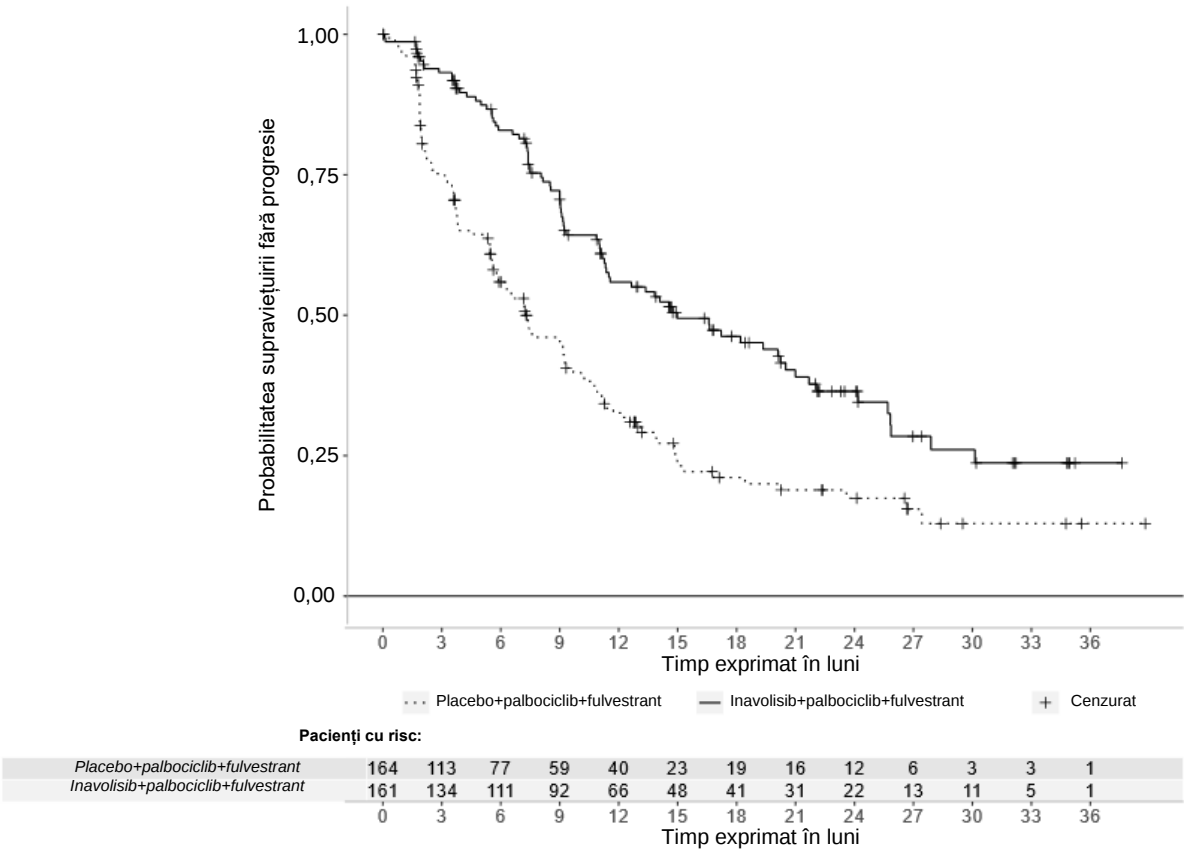
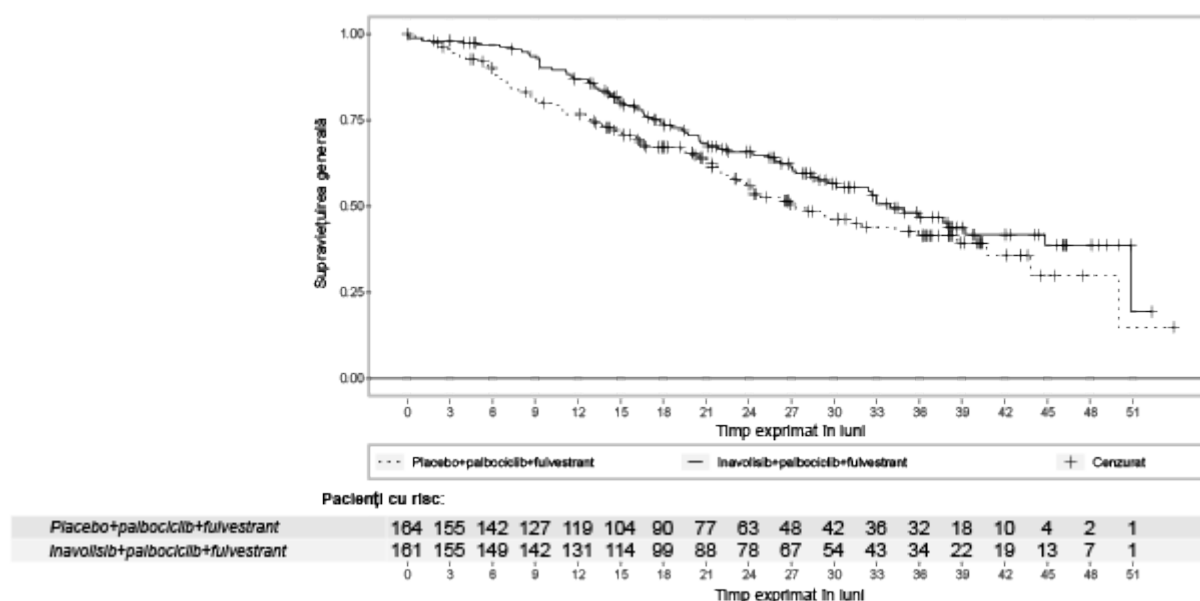


Figura 2 Supraviețuirea generală la pacienții cu cancer mamar local avansat sau metastazat în studiul INAVO120



Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Itovebi la toate subgrupele de copii și adolescenți în cancerul mamar (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica inavolisib a fost caracterizată la subiecți sănătoși și la pacienți cu tumori solide avansate local sau metastatic, cu mutație *PIK3CA*, inclusiv cancer mamar, în cazul administrării orale a unei doze variind între 6 mg și 12 mg pe zi, precum și la subiecți sănătoși în cazul administrării unei doze unice de 9 mg.

Farmacocinetica inavolisib este prezentată ca medie geometrică (coeficient de variație geometrică [geo CV]%) în urma administrării dozei recomandate aprobate, cu excepția cazului în care se specifică altfel. Pe baza analizei farmacocinetice populaționale, ASC pentru inavolisib la starea de echilibru a fost de 1019 ore*ng/ml (29%), iar C_{max} a fost de 67 ng/ml (28%). Concentrațiile la starea de echilibru au fost anticipate a fi atinse până în ziua 5.

În cazul administrării dozei de 9 mg o dată pe zi, media geometrică a raportului de acumulare a fost de aproximativ 2 ori.

Absorbție

Timpul până la atingerea concentrației plasmatice maxime (T_{max}) a fost atins după o perioadă mediană de 3 ore (interval: 0,5 până la 4 ore) la starea de echilibru, după administrarea dozei zilnice de inavolisib 9 mg, în condiții de repaus alimentar.

Biodisponibilitatea orală absolută a inavolisib a fost de 76%.

Efectul alimentelor

Nu s-a observat niciun efect semnificativ clinic al alimentelor asupra expunerii la inavolisib. Raportul mediei geometrice (RMG) (ÎI 90%) pentru ASC_{0-24} , comparând administrarea în condiții de repaus alimentar cu administrarea în condiții de repaus alimentar a fost de 0,895 (0,737 - 1,09) după o doză

unică și de 0,876 (0,701 - 1,09) în starea de echilibru. Valoarea RMG (Î 90%) pentru C_{max} , comparând valorile postprandiale cu cele ale perioadei de repaus alimentar, a fost de 0,925 (0,748 - 1,14) după o doză unică și de 0,910 (0,712 - 1,16) la starea de echilibru.

Distributie

Legarea inavolisib la proteinele plasmatică la om este de 37% și nu a părut să fie dependentă de concentrație pentru intervalul de concentrații testate (0,1 - 10 μ M). La om, volumul de distribuție oral estimat la starea de echilibru este de 155 l (26%), pe baza analizei farmacocinetice populaționale.

Metabolizare

După administrarea orală a unei doze unice de 9 mg inavolisib radiomarcant la subiecți sănătoși, medicamentul de bază a fost cel mai proeminent compus medicamentos în plasmă și urină. Principala cale de metabolizare a fost hidroliza. Nu au fost identificate enzime specifice de hidroliză implicate în metabolizarea inavolisibului.

Eliminare

După administrarea orală a unei doze unice de 9 mg inavolisib radiomarcant la subiecți sănătoși, 48,5% din doza administrată a fost recuperată în urină (40,4% nemodificată) și 48% în materiile fecale (10,8% nemodificată).

În studiile clinice, pe baza analizei farmacocinetice populaționale, media geometrică a estimărilor individuale ale timpului de înjumătățire prin eliminare pentru inavolisib a fost de 15 ore (24%) după administrarea unei doze unice de 9 mg. Clearance-ul total estimat al inavolisib este de 8,8 l/oră (29%).

Liniaritate/non-liniaritate

Datele limitate sugerează o relație de proporționalitate cu doza în intervalul de doze testat (6 - 12 mg) pentru C_{max} și ASC_{0-24} în cazul administrării unei doze unice și pentru ASC_{0-24} la starea de echilibru; cu toate acestea, pentru C_{max} la starea de echilibru, datele sugerează o relație de proporționalitate diferită.

Interacțiuni medicamentoase

Rezultatele studiilor clinice au indicat faptul că metaboliții predominanți ai inavolisibului nu sunt mediați de enzimele CYP, ceea ce sugerează o probabilitate mică de interacțiuni relevante din punct de vedere clinic între inavolisib și inhibitorii sau inductorii CYP. În plus, rezultatele *in vitro* au indicat faptul că inavolisibul nu inhibă enzimele CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 sau CYP2D6.

Studiile in vitro au demonstrat faptul că, inavolisib nu pare să aibă potențialul de a inhiba niciunul dintre transportatorii de medicament testați. În plus, inavolisib este un substrat al glicoproteinei P (P-gp) și al proteinei de rezistență în cancerul mamar (*breast cancer resistance protein*, BCRP) *in vitro*. Cu toate acestea, pe baza caracteristicilor farmacocinetice globale ale inavolisib, nu se anticipează ca inhibitorii sau inductorii P-gp și/sau BCRP să cauzeze o interacțiune medicamentoasă relevantă din punct de vedere clinic cu inavolisib.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Pe baza analizei farmacocinetice populaționale nu s-au observat diferențe relevante din punct de vedere clinic în ceea ce privește farmacocinetica inavolisib între pacienții cu vârsta de 65 ani și peste și cei cu vârsta sub 65 ani. Dintre cei 162 pacienți cărora li s-a administrat Itovebi în cadrul studiului INAVO120, 24 pacienți au avut vârsta ≥ 65 ani.

Insuficiență renală

Analizele farmacocinetice populaționale au indicat faptul că insuficiența renală ușoară nu este o covariabilă relevantă din punct de vedere clinic asupra expunerii la inavolisib. Farmacocinetica inavolisib la pacienții cu insuficiență renală ușoară (eGFR între 60 și < 90 ml/min) a fost similară cu cea observată la pacienții cu funcția renală normală. ASC și $C_{\max}$ ale inavolisib au fost cu 73% și, respectiv, 11% mai mari la pacienții cu insuficiență renală moderată comparativ cu pacienții cu funcția renală normală (eGFR $\geq$ 90 ml/min). Efectul insuficienței renale severe asupra farmacocineticii inavolisib nu a fost stabilit.

Insuficiență hepatică

Analizele farmacocinetice populaționale au indicat faptul că insuficiența hepatică ușoară nu este o covariabilă relevantă din punct de vedere clinic asupra expunerii la inavolisib. Farmacocinetica inavolisib la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubina totală > LSN până la $\leq 1,5 \times$ LSN sau AST > LSN și bilirubina totală $\leq$ LSN) a fost similară cu cea de la pacienții cu funcție hepatică normală. Efectul insuficienței hepatice moderate până la severe asupra farmacocineticii inavolisib nu a fost studiat.

5.3 Date preclinice de siguranță

Genotoxicitate

Inavolisib nu a fost mutagen în testul de mutagenză bacteriană.

Inavolisib a fost clastogenic *in vitro*; cu toate acestea, nu au existat dovezi de genotoxicitate indusă de inavolisib *in vivo* (clastogenitate, aneugenitate sau leziuni la nivelul ADN-ului) în studiul micronucleilor și cometelor efectuat la șobolan, la doze de până la o doză maximă tolerată (DMT) de 16 ori mai mare decât expunerea la o doză clinică de 9 mg.

Carcinogenitate

Nu s-au efectuat studii de carcinogenitate cu inavolisib.

Toxicitate asupra dezvoltării

Un studiu privind dezvoltarea embriofetală efectuat la șobolani Sprague-Dawley a identificat efecte dependente de doză ale inavolisib asupra dezvoltării embriofetale, care au inclus scăderi ale greutateii corporale fetale și ale greutateii placentare, pierderi post-implantare, viabilitate fetală scăzută și teratogenitate (malformații fetale externe, viscerale și scheletice), expunerea maternă la NOAEL fiind de 0,2 ori mai mare decât expunerea la o doză clinică de 9 mg.

Fertilitate

Nu s-au efectuat studii cu inavolisib privind fertilitatea.

La masculii de șobolan, s-a observat atrofia prostatei și a veziculelor seminale, dependent de doză și scăderea greutateii organelor, fără corelare microscopică, în epididim și testicule (la $\geq$ NOAEL de 0,4 ori expunerea la o doză clinică de 9 mg). Aceste rezultate au fost reversibile. La câinii masculi, după 4 săptămâni de administrare a dozelor, s-au observat inhalarea focală a conținutului tubilor seminiferi și a spermatidelor multinucleate în testicule și degenerarea/necroza epitelială la nivelul epididimului (la $\geq$ 2 ori expunerea la o doză clinică de 9 mg). După 3 luni de administrare a dozelor de până la 1,2 ori expunerea la o doză clinică de 9 mg, s-a observat o scădere reversibilă a numărului total de spermatozoizi, cu un nivel fără reacții adverse observabile (NOAEL) de 0,4 ori expunerea la o doză clinică de 9 mg, dar nu au existat constatări microscopice legate de inavolisib în testicule sau epididimi sau efecte asupra concentrației, motilității sau morfologiei spermei.

La femelele de șobolan au fost observate atrofia minimă până la ușoară la nivelul uterului și vaginului, foliculi ovarieni reduși și rezultate sugestive pentru o întrerupere/modificare a ciclului estral (la $\geq 1,2$ ori expunerea la o doză clinică de 9 mg), cu NOAEL de 0,5 ori expunerea la o doză clinică de 9 mg. Aceste rezultate nu au fost observate după perioada de recuperare din cadrul studiului de toxicitate cu durata de 4 săptămâni. Recuperarea nu a fost evaluată în studiul cu durata de 3 luni la șobolani.

Altele

Reacțiile adverse care nu au fost observate în studiile clinice, dar semnalate la animale la valori de expunere similare cu cele clinice și cu posibilă relevanță pentru utilizarea clinică, au inclus inflamație la câini și degenerarea cristalinului la șobolani. Inflamația este în concordanță cu efectele farmacologice anticipate ale inhibării PI3K, a fost în general dependentă de doză și reversibilă. Degenerarea minimă a fibrelor cristaline, observată la unii șobolani (la $\geq 3,6$ ori expunerea la o doză clinică de 9 mg) a fost considerată ireversibilă.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului de Itovebi 3 mg și 9 mg

Lactoză monohidrat
Stearat de magneziu (E 470b)
Celuloză microcristalină (E 460)
Glicolat de amidon sodiu

Învelișul comprimatului de Itovebi 3 mg

Alcool polivinilic, parțial hidrolizat
Dioxid de titan (E 171)
Macrogol
Talc (E 553b)
Oxid roșu de fier (E 172)

Învelișul comprimatului de Itovebi 9 mg

Alcool polivinilic, parțial hidrolizat
Dioxid de titan (E 171)
Macrogol
Talc (E 553b)
Oxid roșu de fier (E 172)
Oxid galben de fier (E 172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere de tip Alu/Alu (aluminiu/aluminiu) perforate pentru eliberarea unei unități dozate, în cutii cu 28 × 1 comprimate filmate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI/REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate referitoare la acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIILOR**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIILOR

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Itovebi 3 mg comprimate filmate
inavolisib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține inavolisib 3 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

28 × 1 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1942/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

itovebi 3 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
BLISTER**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Itovebi 3 mg comprimate
inavolisib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Roche Registration GmbH

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Lu. Mar. Mie. Jo. Vi. Sâmb. Dum.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Itovebi 9 mg comprimate filmate
inavolisib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține inavolisib 9 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

28 × 1 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1942/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

itovebi 9 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
BLISTER**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Itovebi 9 mg comprimate
inavolisib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Roche Registration GmbH

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Lu. Mar. Mie. Jo. Vi. Sâmb. Dum.

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Itovebi 3 mg comprimate filmate

Itovebi 9 mg comprimate filmate

inavolisib

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Itovebi și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Itovebi
3. Cum să luați Itovebi
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Itovebi
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Itovebi și pentru ce se utilizează

Ce este Itovebi

Itovebi conține substanța activă inavolisib, care aparține unui grup de medicamente numite inhibitori ai PI3K.

Pentru ce se utilizează Itovebi

Itovebi este utilizat pentru tratamentul adulților cu un tip de cancer de sân denumit:

- ER pozitiv (pozitiv pentru receptori de estrogen)
- HER2 negativ (negativ pentru receptorul 2 al factorului de creștere epidermică uman)

Este utilizat la pacienții la care cancerul a recidivat în timpul tratamentului hormonal anticancer sau în decurs de 12 luni de la terminarea tratamentului hormonal anticancer. Itovebi este utilizat atunci când cancerul unui pacient:

- prezintă o modificare (mutație) a unei gene numite „*PIK3CA*” și
- s-a răspândit la țesuturile sau ganglionii limfatici din apropiere sau în alte părți ale corpului („metastazat”).

La pacienții cărora li s-a administrat anterior tratament cu un medicament inhibitor CDK 4/6 trebuie să fie un interval de timp de cel puțin 12 luni între întreruperea tratamentului cu medicamentul inhibitor CDK 4/6 și apariția recidivei cancerului.

Înainte de a începe tratamentul cu Itovebi, medicul dumneavoastră vă va efectua un test pentru cancer, pentru a depista o mutație *PIK3CA*.

Cum acționează Itovebi

Itovebi acționează prin blocarea efectelor unei proteine numite „p110 alfa”. Această proteină este produsă de către gena *PIK3CA*. O mutație la nivelul acestei gene poate determina creșterea și multiplicarea mai rapidă a celulelor canceroase. Prin blocarea acestei proteine, Itovebi poate reduce creșterea și răspândirea cancerului și poate ajuta la distrugerea celulelor canceroase.

Cu ce alte medicamente se administrează Itovebi

Itovebi este utilizat în asociere cu „palbociclib” și „fulvestrant”, medicamente utilizate pentru a trata cancerul de sân.

La femeile care nu au ajuns la menopauză și la bărbați, tratamentul cu Itovebi va fi, de asemenea, combinat cu un medicament numit agonist al hormonului de eliberare al hormonului luteinizant (LHRH).

Vă rugăm să citiți prospectul acestor medicamente pentru informații suplimentare.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Itovebi

Nu luați Itovebi

- dacă sunteți alergic la inavolisib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Itovebi, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă ați avut vreodată:

- valori crescute ale zahărului în sânge, diabet zaharat sau semne de valori crescute ale zahărului în sânge (hiperglicemie), cum sunt senzație intensă de sete și uscăciune a gurii, nevoia de a urina mai frecvent decât de obicei, producerea unor cantități mai mari de urină decât de obicei, senzație de oboseală, senzație de rău (greață), poftă de mâncare crescută însoțită de pierdere în greutate, vedere încețoșată și/sau senzație de leșin
- probleme cu rinichii

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă dezvoltăți simptome pentru oricare dintre următoarele reacții adverse în timp ce luați Itovebi (pentru mai multe informații, vezi „Reacții adverse grave” de la pct. 4):

- Creșterea nivelului de zahăr din sânge (hiperglicemie) - medicul dumneavoastră vă poate spune să beți mai multă apă în timpul tratamentului cu Itovebi
- Inflamația mucoasei bucale (stomatită)

Poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă trateze aceste simptome, să vă întrerupă tratamentul, să vă reducă doza sau să vă oprească permanent tratamentul cu Itovebi.

Monitorizarea în timpul tratamentului cu Itovebi

Medicul dumneavoastră vă va efectua analize de sânge înaintea tratamentului cu Itovebi și în mod regulat în timpul tratamentului. Acest lucru este necesar pentru a monitoriza valorile zahărului din sânge.

De asemenea, medicul dumneavoastră vă poate cere să vă monitorizați glicemia la domiciliu în timpul tratamentului cu Itovebi.

- Medicul dumneavoastră vă va spune exact când trebuie să vă testați valoarea zahărului din sânge.
- Va fi necesar să faceți acest lucru mai frecvent în primele 4 săptămâni de tratament. Dacă nu sunteți sigur cum să vă testați glicemia, adresați-vă unui medic, farmacist sau asistentă medicală.

Pe baza rezultatelor, medicul dumneavoastră va lua orice măsuri necesare - cum ar fi prescrierea unui medicament pentru scăderea valorilor zahărului din sânge. Dacă este necesar, medicul dumneavoastră poate decide să întrerupă tratamentul cu Itovebi - sau să vă reducă doza de Itovebi, pentru a scădea valorile zahărului din sânge. De asemenea, medicul dumneavoastră poate decide să oprească permanent tratamentul cu Itovebi.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu trebuie administrat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Acest lucru este determinat de faptul că Itovebi nu a fost încă studiat la acest grup de vârstă.

Itovebi împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acest lucru este necesar deoarece Itovebi poate crește sau reduce eficacitatea anumitor medicamente. Acestea includ medicamente eliberate fără prescripție medicală și medicamente pe bază de plante.

În special, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați:

- alfentanil (medicament pentru tratamentul durerii și pentru anestezie)
- astemizol (medicament pentru tratamentul alergiilor)
- cisapridă (medicament pentru tratamentul arsurilor în capul pieptului și a refluxului de acid)
- paclitaxel (medicament pentru tratamentul diferitelor tipuri de cancer)
- chinidină (medicament pentru tratamentul anumitor tipuri de bătăi neregulate ale inimii)
- warfarină (medicament pentru tratamentul sau prevenirea cheagurilor de sânge)
- medicamente pentru prevenirea crizelor convulsive sau a convulsiilor (cum sunt fenitoină și S-mefenitoină)
- medicamente care afectează sistemul imunitar (ciclosporină, sirolimus și tacrolimus)

Este posibil ca medicamentele enumerate aici să nu fie singurele care pot interacționa cu Itovebi. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă nu sunteți sigur dacă medicamentul dumneavoastră este unul dintre medicamentele enumerate mai sus.

Sarcina

- Nu trebuie să luați Itovebi dacă sunteți gravidă. Acest lucru se datorează faptului că este posibil ca Itovebi să dăuneze copilului nenăscut.
- Dacă este posibil să rămâneți gravidă, medicul dumneavoastră va verifica dacă nu sunteți deja gravidă înainte de a începe tratamentul cu Itovebi. Aici se poate include efectuarea unui test de sarcină.
- Dacă rămâneți gravidă în timp ce luați medicamentul, spuneți imediat medicului dumneavoastră.
- Dacă dumneavoastră sau partenera dumneavoastră intenționați să aveți un copil, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Contracepția la bărbați și femei

- Dacă sunteți femeie și puteți rămâne gravidă, trebuie să utilizați o metodă non-hormonală de contracepție pe durata tratamentului și timp de 1 săptămână după întreruperea administrării Itovebi. Întrebați medicul sau farmacistul despre metodele adecvate.
- Dacă sunteți bărbat și aveți o parteneră care este sau poate rămâne gravidă, trebuie să utilizați un prezervativ în timpul tratamentului și timp de 1 săptămână după oprirea administrării Itovebi.

Alăptarea

- Nu trebuie să alăptați în timpul tratamentului cu Itovebi și timp de 1 săptămână după încetarea tratamentului cu Itovebi. Acest lucru se datorează faptului nu se cunoaște dacă acest medicament poate trece în laptele matern și dacă poate avea efecte dăunătoare asupra copilului dumneavoastră.

Conducerea și folosirea vehiculelor

Itovebi vă poate afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Dacă vă simțiți obosit în timpul tratamentului cu Itovebi, aveți grijă deosebită când conduceți vehicule sau folosiți utilaje. Nu trebuie să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje până când nu sunteți sigur că abilitatea dumneavoastră pentru aceste activități nu este afectată.

Itovebi conține lactoză și sodiu

Dacă medicul dumneavoastră v-a informat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, contactați-vă medicul înainte de a lua acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat filmat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Itovebi

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Cât de mult Itovebi să luați

Doza inițială uzuală de Itovebi este de 9 mg, o dată pe zi.

Medicul dumneavoastră va decide care este doza potrivită pentru dumneavoastră. Cu toate acestea, vi se pot prescrie:

- 6 mg o dată pe zi, sau
- 3 mg o dată pe zi, sau

În funcție de răspunsul dumneavoastră la tratamentul cu Itovebi, medicul dumneavoastră vă poate ajusta doza de Itovebi. Dacă prezentați anumite reacții adverse, medicul dumneavoastră vă poate cere să treceți la o doză mai mică, să întrerupeți tratamentul pentru un timp sau să opriți tratamentul.

Cum să luați Itovebi

Luați Itovebi o dată pe zi, cu sau fără alimente. Administrarea Itovebi la aceeași oră în fiecare zi vă va ajuta să vă amintiți când trebuie să luați medicamentul.

Comprimatele de Itovebi trebuie înghițite întregi; acestea nu trebuie mestecate, zdrobite sau divizate înainte de a fi înghițite. Nu trebuie să înghițiți niciun comprimat care este rupt, crăpat sau deteriorat în orice alt mod, deoarece este posibil să nu luați întreaga doză.

Cât timp trebuie să luați Itovebi

Luați Itovebi în fiecare zi atât timp cât vă spune medicul dumneavoastră.

Acesta este un tratament pe termen lung - posibil cu o durată de luni sau ani. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza periodic starea de sănătate pentru a verifica dacă tratamentul are efectul dorit.

Dacă aveți întrebări despre perioada cât trebuie să luați Itovebi, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă luați mai mult Itovebi decât trebuie

Dacă luați mai mult Itovebi decât trebuie, adresați-vă medicului dumneavoastră sau mergeți imediat la spital. Luați cu dumneavoastră ambalajul medicamentului și prospectul.

Dacă uitați să luați Itovebi

Dacă omiteți o doză de Itovebi, o puteți lua o perioadă de până la 9 ore de la momentul la care ar fi trebuit să o luați.

- Dacă au trecut mai mult de 9 ore de la ora la care ar fi trebuit să o luați, omiteți doza pentru ziua respectivă.
- În ziua următoare, luați doza la ora obișnuită.

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă vărsați imediat după ce luați o doză de Itovebi

Dacă vărsați după ce luați o doză de Itovebi, nu luați o doză suplimentară în ziua respectivă. Luați doza obișnuită de Itovebi la ora obișnuită în ziua următoare.

Dacă încetați să luați Itovebi

Nu încetați să luați Itovebi decât dacă medicul dumneavoastră vă spune să încetați sau dacă prezentați reacții adverse grave (vezi pct. 4 „Reacții adverse posibile”). Acest lucru este necesar deoarece întreruperea tratamentului vă poate agrava boala.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă prezentați următoarele reacții adverse în timpul tratamentului cu Itovebi. Poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă trateze aceste simptome, să vă întrerupă temporar tratamentul, să vă reducă doza sau să vă oprească definitiv tratamentul cu Itovebi.

Reacții adverse grave

Dacă prezentați oricare dintre aceste reacții adverse, opriți administrarea acestui medicament și spuneți imediat medicului dumneavoastră:

- Creșterea nivelului de zahăr din sânge (hiperglicemie) (foarte frecventă; poate afecta mai mult de 1 din 10 persoane), simptomele includ:
 - dificultăți la respirație
 - greață și vărsături (care durează mai mult de 2 ore)
 - dureri de stomac, senzație intensă de sete sau uscăciune a gurii
 - urinare mai frecventă decât de obicei sau eliminarea unui volum mai mare de urină decât de obicei
 - vedere încețoșată
 - poftă de mâncare neobișnuit de mare
 - scădere în greutate, respirație cu miros de fructe
 - înroșire a feței și uscăciune a pielii și senzație neobișnuită de somnolență sau oboseală
- Inflamație a mucoasei bucale (stomatită) (foarte frecventă; poate afecta mai mult de 1 din 10 persoane), simptomele includ:
 - durere,
 - înroșire,
 - umflare
 - ulceratii la nivelul gurii
- O complicație gravă a valorilor crescute ale glicemiei care implică valori mari ale acizilor din sânge (cetoacidoză) (rară; poate afecta până la 1 din 100 persoane), simptomele pot include:
 - dificultăți la respirație
 - durere de cap
 - greață
 - vărsături

Alte reacții adverse

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse sau dacă acestea se agravează:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- diaree
- număr scăzut de trombocite (ajută sângele să se coaguleze), care poate determina apariția unor vânătăi sau sângerări neobișnuite (trombocitopenie)
- oboseală
- număr scăzut de globule roșii în sânge (anemie), care poate cauza oboseală, stare generală de rău și paloare a pielii
- senzație de rău (greață)
- erupție trecătoare pe piele
- pierdere a poftei de mâncare
- durere de cap
- căderea sau subțierea părului (alopecie)
- pierdere în greutate
- valori crescute ale alanin aminotransferazei (un tip de enzimă hepatică), observate în testele de sânge
- valori scăzute ale potasiului, observate în testele de sânge
- durere abdominală
- vărsături
- uscăciunea pielii
- infecție a tractului urinar

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- valori scăzute ale calciului, observate în testele de sânge
- uscăciunea ochilor
- indigestie (dispepsie)
- valori crescute ale insulinei (un hormon care ajută organismul să utilizeze zahărul pentru energie), observate în testele de sânge
- modificări ale simțului gustului (disgeuzie)
- inflamație a pielii însoțită de erupție trecătoare pe piele (dermatită)
- infecție sau inflamație a foliculilor de păr (foliculită)

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă observați oricare dintre aceste reacții adverse sau dacă acestea se agravează.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Itovebi

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu utilizați acest medicament dacă observați orice deteriorare a ambalajului sau orice urme de manipulare, sau dacă comprimatul este rupt, crăpat sau nu este intact din alt motiv.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Itovebi

- Substanța activă este inavolisib.
- Fiecare comprimat filmat de 3 mg conține inavolisib 3 mg.
- Fiecare comprimat filmat de 9 mg conține inavolisib 9 mg.

Celelalte componente sunt:

- Nucleul comprimatului (comprimate filmate de 3 mg și 9 mg): lactoză monohidrat, stearat de magneziu (E 470b), celuloză microcristalină (E 460), amidonglicolat de sodiu (vezi pct. 2 „Itovebi conține lactoză și sodiu”).
- Învelișul comprimatului (comprimate filmate de 3 mg): alcool polivinilic parțial hidrolizat; dioxid de titan (E 171); macrogol; talc (E 553b); oxid roșu de fier (E 172).

- Îvelișul comprimatului (comprimate filmate de 9 mg): alcool polivinilic parțial hidrolizat; dioxid de titan (E 171); macrogol; talc (E 553b); oxid roșu de fier (E 172); și oxid galben de fier (E172).

Cum arată Itovebi și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate (comprimatele) de Itovebi 3 mg sunt roșii, rotunde, convexe, marcate cu „INA 3” pe una dintre fețe. Diametru aproximativ: 6 mm.

Comprimatele filmate (comprimatele) de Itovebi 9 mg sunt roz și de formă ovală, marcate cu „INA 9” pe una din fețe. Dimensiuni aproximative: 13 mm (lungime), 6 mm (lățime).

Comprimatele filmate de Itovebi sunt furnizate în cutii care conțin 28 × 1 comprimate filmate în blistere cu unități de dozare perforate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**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

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>