

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Itovebi 3 mg filmom obalené tablety

Itovebi 9 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Itovebi 3 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 3 mg inavolisibu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 22 mg laktózy.

Itovebi 9 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 9 mg inavolisibu.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 66 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Itovebi 3 mg filmom obalené tablety

Červená, okrúhla filmom obalená tableta konvexného tvaru s vyrazeným nápisom „INA 3“ na jednej strane. Približný priemer: 6 mm.

Itovebi 9 mg filmom obalené tablety

Ružová, oválna filmom obalená tableta s vyrazeným nápisom „INA 9“ na jednej strane. Približná veľkosť: 13 mm (dĺžka), 6 mm (šírka).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liek Itovebi v kombinácii s palbociklibom a fulvestrantom je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s estrogénovým receptorom (ER)-pozitívnym, HER2-negatívnym, lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka s mutáciou génu *PIK3CA*, u ktorých došlo k recidíve ochorenia v priebehu 12 mesiacov po dokončení adjuvantnej endokrinnnej liečby (pozri časť 5.1).

Pacienti, predtým liečení inhibítorom CDK 4/6 v (neo)adjuvantnej liečbe, majú mať interval minimálne 12 mesiacov od ukončenia liečby inhibítorom CDK 4/6 a zachytením recidívy.

U premenopauzálnych alebo perimenopauzálnych žien a u mužov sa endokrinná liečba má kombinovať s agonistom hormónu uvoľňujúcim luteinizačný hormón (*luteinising hormone releasing hormone*, LHRH).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba liekom Itovebi sa má začať pod dohľadom kvalifikovaného lekára, ktorý má skúsenosti s používaním protinádorovej liečby.

Pacienti s ER-pozitívnym, HER2- negatívnym, lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka majú byť indikovaní na liečbu liekom Itovebi na základe prítomnosti jednej alebo viacerých mutácií génu *PIK3CA* vo vzorke tumoru alebo plazmy s použitím diagnostickej zdravotníckej pomôcky *in vitro* (IVD) s označením CE s príslušným účelom určenia (pozri časť 5.1). Ak nie je k dispozícii IVD s označením CE, má sa použiť alternatívny validovaný test. Ak sa mutácia nezistí v jednom type vzorky, mutácia sa môže zistiť v druhom type vzorky, ak je k dispozícii.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka lieku Itovebi je 9 mg a užíva sa perorálne jedenkrát denne s jedlom alebo bez jedla.

Liek Itovebi sa má podávať v kombinácii s palbociklibom a fulvestrantom. Odporúčaná dávka palbociklibu je 125 mg užívaných perorálne jedenkrát denne počas 21 po sebe nasledujúcich dní, po ktorých nasleduje 7 dní liečby, takže celý cyklus trvá 28 dní. Odporúčaná dávka fulvestrantu je 500 mg podávaných intramuskulárne v 1., 15. a 29. deň a potom raz mesačne. Ďalšie informácie nájdete v súhrne charakteristických vlastností lieku pre palbociklib a fulvestrant.

Liečba liekom Itovebi u premenopauzálnych alebo perimenopauzálnych žien a mužov má zahŕňať aj agonistu LHRH v súlade so štandardnou klinickou praxou.

Trvanie liečby

Odporúča sa, aby pacienti boli liečení liekom Itovebi až do progresie ochorenia alebo neakceptovateľnej toxicity.

Oneskorené alebo vynechané dávky

Pacientom sa má odporučiť, aby svoju dávku užívali každý deň približne v rovnakom čase. Ak sa dávka lieku Itovebi vynechá, môže sa užiť do 9 hodín od času, kedy sa zvyčajne užíva. Po viac ako 9 hodinách sa má dávka pre tento deň vynechať. Nasledujúci deň sa má liek Itovebi užiť vo zvyčajnom čase. Ak pacient po užití dávky lieku Itovebi vracia, nesmie v ten deň užiť ďalšiu dávku a má pokračovať vo zvyčajnom režime dávkovania v nasledujúci deň vo zvyčajnom čase.

Úpravy dávky

Zvládanie (manažment) nežiaducich reakcií si môže vyžadovať dočasné prerušenie, zníženie dávky alebo ukončenie liečby liekom Itovebi. Odporúčané pokyny na zníženie dávky v prípade nežiaducich reakcií sú uvedené v tabuľke 1.

Tabuľka 1: Pokyny na zníženie dávky v prípade nežiaducich reakcií

Úprava dávky	Dávkovanie
Počiatková dávka	9 mg jedenkrát denne
Prvé zníženie dávky	6 mg jedenkrát denne
Druhé zníženie dávky	3 mg jedenkrát denne ^a
^a Ak pacienti nie sú schopní tolerovať dennú dávku 3 mg, liečba liekom Itovebi sa má natrvalo ukončiť.	

Dávka lieku Itovebi sa môže na základe posúdenia klinického stavu pacienta ošetrojúcim lekárom znova zvýšiť na maximálnu dennú dávku 9 mg. Návod na úpravu dávky pre špecifické nežiaduce reakcie je uvedený v tabuľkách 2-4.

Hyperglykémia

Tabuľka 2: Úprava dávky a liečba pri hyperglykémii

Hladina glukózy nalačno ^a	Odporúčanie
> ULN až 160 mg/dl (> ULN až 8,9 mmol/l)	- Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky lieku Itovebi. - Zvážte úpravy stravy (napr. diétu s nízkym obsahom sacharidov) a zabezpečte dostatočnú hydratáciu. - Zvážte začatie alebo zintenzívnenie užívania perorálnej antihyperglykemickej liečby^b u pacientov s rizikovými faktormi pre hyperglykémiu^c.
> 160 až 250 mg/dl (> 8,9 – 13,9 mmol/l)	- Prerušte podávanie lieku Itovebi, až kým hladina glukózy nalačno neklesne na ≤ 160 mg/dl ($\leq 8,9$ mmol/l). - Začnite alebo zintenzívňte antihyperglykemickú liečbu^b. - Pokračujte v liečbe liekom Itovebi s rovnakou dávkou.. - Ak hladina glukózy nalačno pretrváva > 200 – 250 mg/dl (> 11,1 – 13,9 mmol/l) počas 7 dní pri vhodnej antihyperglykemickej liečbe, odporúča sa konzultácia so zdravotníckym pracovníkom, ktorý má skúsenosti s liečbou hyperglykémie.
> 250 až 500 mg/dl (> 13,9 – 27,8 mmol/l)	- Prerušte liečbu liekom Itovebi. - Začnite alebo zintenzívňte antihyperglykemickú liečbu^b. - V prípade potreby podajte vhodnú hydratáciu. - Ak sa hladina glukózy nalačno zníži na ≤ 160 mg/dl ($\leq 8,9$ mmol/l) v priebehu 7 dní, pokračujte v liečbe liekom Itovebi s rovnakou dávkou. - Ak sa hladina glukózy nalačno zníži na ≤ 160 mg/dl ($\leq 8,9$ mmol/l) v priebehu ≥ 8 dní, pokračujte v liečbe liekom Itovebi s niektorou z nižších dávok (pozri tabuľku 1). - Ak sa hladina glukózy nalačno > 250 až 500 mg/dl (> 13,9 – 27,8 mmol/l) znova objaví do 30 dní, prerušte podávanie lieku Itovebi, až kým hladina glukózy nalačno neklesne na ≤ 160 mg/dl ($\leq 8,9$ mmol/l). Pokračujte v liečbe liekom Itovebi s niektorou z nižších dávok na o jednu nižšiu úroveň dávky (pozri tabuľku 1).

Hladina glukózy nalačno ^a	Odporúčanie
> 500 mg/dl (> 27,8 mmol/l)	- Prerušte liečbu liekom Itovebi. - Začnite alebo zintenzívňte antihyperglykemickú liečbu^b. - Posúďte objemovú depléciu a ketózu a podajte vhodnú hydratáciu. - Ak sa hladina glukózy nalačno zníži na ≤ 160 mg/dl ($\leq 8,9$ mmol/l), pokračujte v liečbe liekom Itovebi s niektorou z nižších dávok (pozri tabuľku 1). - Ak sa hladina glukózy nalačno > 500 mg/dl (> 27,8 mmol/l) znova objaví do 30 dní, liečbu liekom Itovebi natrvalo ukončíte.
ULN = horná hranica normálu ^a Hladiny glukózy nalačno (glukóza nalačno v plazme [FPG] alebo glukóza nalačno v krvi [FBG]) sa musia skontrolovať pred začatím liečby. Hladiny glukózy nalačno uvedené v tejto tabuľke odzrkadľujú klasifikáciu hyperglykémie podľa spoločných terminologických kritérií pre nežiaduce udalosti (CTCAE), verzia 4.03. ^b Začnite podávať vhodné antihyperglykemické liečby, ako sú metformín, inhibítory sodík-glukózového kotransportéra-2 (SGLT2), senzitizery inzulínu (ako sú tiazolidíndióny), inhibítory dipeptidyl peptidázy-4 (DPP-4) alebo inzulín, a v príslušných informáciách o predpisovaní si pozrite odporúčania na dávkovanie a titráciu dávky vrátane miestnych pokynov na liečbu hyperglykémie. Metformín bol odporúčaný v štúdií INAVO120 ako preferovaná počiatočná látka. Pozrite si časti 4.4 a 4.8. ^c Pozrite si časť 4.4, ktorá obsahuje rizikové faktory pre hyperglykémiu.	

Stomatitída

Tabuľka 3: Úprava dávky a liečba pri stomatitíde

Stupeň ^a	Odporúčanie
Stupeň 1	- Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky lieku Itovebi. - Začnite alebo zintenzívňte vhodnú liečbu (napr. ústna voda s obsahom kortikosteroidov) podľa klinickej indikácie.
Stupeň 2	- Prerušte liečbu liekom Itovebi až do zotavenia sa na stupeň ≤ 1. - Začnite alebo zintenzívňte vhodnú liečbu. Pokračujte v liečbe liekom Itovebi s rovnakou dávkou. - Pri opakujúcej sa stomatitíde 2. stupňa prerušte liečbu liekom Itovebi až do zotavenia sa na stupeň ≤ 1 a potom pokračujte v liečbe liekom Itovebi s niektorou z nižších dávok (pozri tabuľku 1).
Stupeň 3	- Prerušte liečbu liekom Itovebi až do zotavenia sa na stupeň ≤ 1. - Začnite alebo zintenzívňte vhodnú liečbu. Pokračujte v liečbe liekom Itovebi s niektorou z nižších dávok (pozri tabuľku 1).
Stupeň 4	Natrvalo ukončíte liečbu liekom Itovebi.
^a Založené na CTCAE verzia 5.0.	

Iné nežiaduce reakcie

Tabuľka 4: Úprava dávky a liečba pri iných nežiaducich reakciách

Stupeň ^a	Odporúčanie
Pre všetky stupne: Začnite podpornú liečbu a monitorujte podľa klinickej indikácie.	
Stupeň 1	Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky lieku Itovebi.
Stupeň 2	Zvážte prerušenie podávania lieku Itovebi, ak je to klinicky indikované, až do zotavenia sa na stupeň ≤ 1.

Stupeň ^a	Odporúčanie
Pre všetky stupne: Začnite podpornú liečbu a monitorujte podľa klinickej indikácie.	
	Pokračujte v liečbe liekom Itovebi s rovnakou úrovňou dávky.
Stupeň 3, prvá udalosť	- Prerušte podávanie lieku Itovebi až do zotavenia sa na stupeň ≤ 1. - Pokračujte v liečbe liekom Itovebi s rovnakou dávkou alebo s niektorou z nižších dávok na základe klinického hodnotenia (pozri tabuľku 1).
Stupeň 3, opakované ALEBO Stupeň 4, život neohrozujúce	- Prerušte podávanie lieku Itovebi až do zotavenia sa na stupeň ≤ 1. - Pokračujte v liečbe liekom Itovebi s niektorou z nižších dávok (pozri tabuľku 1).
Stupeň 4, život ohrozujúce	Natrvalo ukončíte liečbu liekom Itovebi.
^a Založené na CTCAE verzia 5.0.	

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Itovebi u detí a dospievajúcich vo veku 0 – 17 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Staršie osoby

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy nie je u pacientov vo veku ≥ 65 rokov potrebná žiadna úprava dávky lieku Itovebi. K dispozícii sú obmedzené údaje u pacientov vo veku ≥ 65 rokov (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Odporúčaná úvodná dávka lieku Itovebi u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (eGFR 30 až < 60 ml/min na základe CKD-EPI) je 6 mg perorálne jedenkrát denne. U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (eGFR 60 až < 90 ml/min) sa nevyžaduje žiadna úprava dávky. Bezpečnosť a účinnosť lieku Itovebi neboli stanovené u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene sa nevyžaduje žiadna úprava dávky (celkový bilirubín $> \text{ULN}$ až $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ alebo AST $> \text{ULN}$ a celkový bilirubín $\leq \text{ULN}$). Bezpečnosť a účinnosť lieku Itovebi neboli stanovené u pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2).

Spôsob podávania

Liek Itovebi je určený na perorálne použitie. Tablety sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla. Tablety sa majú prehĺtať celé a nemajú sa žuvať, drviť, rozpúšťať ani deliť.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hyperglykémia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Itovebi sa nesledovali u pacientov s diabetom mellitus 1. typu alebo diabetom mellitus 2. typu, u ktorých je potrebná pokračujúca antihyperglykemická liečba, pretože títo pacienti boli vylúčení zo štúdie INAVO120. Iba 1 pacient s diabetom 2. typu bol zaradený do skupiny s Itovebi v štúdiu INAVO120, čo sa má zvážiť, keď sa Itovebi predpisuje pacientom s diabetom mellitus. U pacientov s anamnézou diabetu mellitus môže byť potrebná intenzívna antihyperglykemická liečba a častejšie meranie hladiny glukózy nalačno počas liečby liekom Itovebi. Liečba s Itovebi sa nemá začať skôr, ako sa optimalizuje hladina glukózy nalačno. Pred začatím liečby liekom Itovebi sa má zvážiť konzultácia so zdravotníckym pracovníkom so skúsenosťami s liečbou hyperglykémie.

U pacientov liečených liekom Itovebi bola často hlásená hyperglykémia. Vyskytli sa závažné prípady hyperglykémie vrátane ketoacidózy so smrteľnými komplikáciami.

V štúdiu INAVO120 sa hyperglykémia liečila pomocou antihyperglykemík a úpravou dávkovania lieku Itovebi podľa klinickej indikácie (pozri časť 4.8). Ako záchrannú liečbu hyperglykémie možno použiť krátkodobo podávaný inzulín. U pacientov liečených liekom Itovebi sú len obmedzené skúsenosti s podávaním inzulínu. Keď sa na liečbu hyperglykémie používajú antihyperglykemické lieky (napr. inzulín, sulfonylurea), pred prerušením alebo ukončením liečby liekom Itovebi sa musí zvážiť možnosť hypoglykémie.

Pred začatím liečby liekom Itovebi majú byť pacienti poučení o prejavoch a príznakoch hyperglykémie (napr. nadmerný smäd, častejšie močenie, rozmazané videnie, zmätenosť, ťažkosti s dýchaním alebo zvýšená chuť do jedla so znížením telesnej hmotnosti) a o tom, aby sa v prípade výskytu týchto príznakov ihneď obrátili na zdravotníckeho pracovníka. Pred liečbou a počas nej je potrebné udržiavať optimálnu hydratáciu.

Pacientom treba odmerať hladinu glukózy nalačno (FPG alebo FBG) a HbA_{1c} pred liečbou liekom Itovebi a v pravidelných intervaloch počas liečby (pozri tabuľku 5). U pacientov, ktorí majú rizikové faktory pre hyperglykémiu alebo u ktorých sa vyskytuje hyperglykémia, sa má zvážiť začatie monitorovania glukózy nalačno v domácom prostredí. U pacientov s rizikovými faktormi pre hyperglykémiu sa môže zvážiť premedikácia metformínom. Všetci pacienti majú byť poučení o zmenách životného štýlu (napr. zmeny stravovania, fyzická aktivita).

Tabuľka 5: Harmonogram monitorovania glukózy nalačno a HbA_{1C}

	Odporúčaný harmonogram monitorovania hladín glukózy nalačno a HbA_{1C} u všetkých pacientov liečených liekom Itovebi
Pri kontrole, pred začatím liečby liekom Itovebi	Odmerajte hladinu glukózy nalačno (FPG alebo FBG) a hladinu HbA _{1C} a optimalizujte hladinu glukózy v krvi pacienta (pozri tabuľku 2).
Po začatí liečby liekom Itovebi	Merajte/pacient si má merať hladinu glukózy nalačno raz za 3 dni počas prvého týždňa (1. až 7. deň), potom raz za týždeň počas ďalších 3 týždňov (8. až 28. deň), potom raz za 2 týždne počas nasledujúcich 8 týždňov, potom raz za 4 týždne a podľa klinickej indikácie*. Zvážte častejšie meranie/samokontrolu hladiny glukózy nalačno, ak je to klinicky indikované* u pacientov s rizikovými faktormi pre hyperglykémiu, okrem iného vrátane (pre)diabetu, HbA_{1C} ≥ 5,7 %, BMI ≥ 30 kg/m², ≥ 45 rokov, gestačného diabetu v anamnéze a diabetu mellitus v rodinnej anamnéze. Častejšie meranie hladiny glukózy nalačno je potrebné u pacientov so súbežným užívaním kortikosteroidov, interkurentnými infekciami alebo inými stavmi, ktoré si môžu vyžadovať intenzívnejšiu liečbu glykémie, aby sa zabránilo zhoršeniu poruchy metabolizmu glukózy a možným komplikáciám vrátane diabetickej ketoacidózy. U týchto pacientov sa odporúča merať okrem glukózy nalačno aj HbA_{1C} a ketóny (prednostne v krvi). Začnite alebo upravte antihyperglykemickú liečbu podľa potreby (pozri časť 4.2). HbA_{1C} sa má merať každé 3 mesiace.
Pri výskyte hyperglykémie po začatí liečby liekom Itovebi	Dôkladnejšie merajte hladinu glukózy nalačno podľa klinickej indikácie*. Podľa závažnosti hyperglykémie sa dávkovanie lieku Itovebi môže prerušiť, znížiť alebo ukončiť tak, ako je uvedené v tabuľke 2 (pozri časť 4.2). Počas antihyperglykemickojej liečby sa majú hladiny glukózy nalačno monitorovať najmenej raz týždenne počas 8 týždňov, potom raz za 2 týždne a podľa klinickej indikácie*.
* Všetky monitorovania glykémie sa majú vykonávať podľa uváženia lekára tak, ako je to klinicky indikované.	

Stomatitída

U pacientov liečených liekom Itovebi bola hlásená stomatitída (pozri časť 4.8). Podľa závažnosti stomatitídy sa dávkovanie lieku Itovebi môže prerušiť, znížiť alebo natrvalo ukončiť (pozri tabuľku 3).

V štúdií INAVO120 sa na profylaxiu stomatitídy odporúčala ústna voda s kortikosteroidmi. U pacientov, ktorí dostávali liek Itovebi v kombinácii s palbociklibom a fulvestrantom, sa u 19,1 % pacientov používala profylaxia obsahujúca dexametazón a u 1,2 % pacientov profylaxia obsahujúca triamcinolón.

Pacienti majú byť poučení, aby začali používať ústnu vodu s kortikosteroidmi bez obsahu alkoholu pri prvom prejave stomatitídy a aby sa vyhli ústnym vodám obsahujúcim alkohol alebo peroxid, pretože môžu zhoršiť stav (pozri časť 4.8). Má sa zvážiť úprava stravy (napr. vyhýbanie sa pikantným potravinám).

Použitie u pacientov predtým liečených inhibítorom CDK 4/6

Informácie o účinnosti Itovebi v kombinácii s palbociklibom a fulvestrantom sú veľmi obmedzené u pacientov predtým liečených inhibítorom CDK 4/6 v (neo)adjuvantnej alebo adjuvantnej liečbe. Účinnosť u týchto pacientov môže byť nižšia.

Laktóza

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkového deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej filmom obalenej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Inhibítory a induktory CYP

Výsledky klinických štúdií naznačovali, že prevládajúce metabolity inavolisibu nie sú sprostredkované enzýmami CYP a že hlavnou metabolickou dráhou bola hydrolýza. To naznačuje nízku pravdepodobnosť klinicky významných interakcií medzi inavolisibom a inhibítormi alebo induktormi CYP.

Substráty CYP

Inavolisib indukuje CYP3A a je časovo závislým inhibítorom CYP3A *in vitro*. Preto sa má inavolisib používať s opatnosťou v kombinácii s citlivými substrátmi CYP3A4 s úzkym terapeutickým indexom (napr. alfentanil, astemizol, cisaprid, cyklosporín, chinidín, sirolimus, takrolimus), pretože inavolisib môže zvyšovať alebo znižovať systémovú expozíciu týchto substrátov.

Inavolisib okrem toho indukuje CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 a CYP2C19 *in vitro*. Inavolisib sa má preto používať s opatnosťou v kombinácii s citlivými substrátmi týchto enzýmov s úzkym terapeutickým indexom (napr. paklitaxel, warfarín, fenytoín, S-mefenytoín), pretože môže znižovať ich systémovú expozíciu a následne viesť k zníženej účinnosti.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Ženy

Pacientky majú byť poučené, aby používali účinnú nehormonálnu antikoncepciu počas liečby liekom Itovebi a 1 týždeň po poslednej dávke lieku Itovebi.

Muži

Nie je známe, či je inavolisib prítomný v sperme. Aby sa zabránilo novej expozícii plodu počas gravidity, musia pacienti mužského pohlavia s partnerkami vo fertilnom veku alebo gravidnými partnerkami používať kondóm počas liečby liekom Itovebi a 1 týždeň po poslednej dávke lieku Itovebi.

Gravidita

Pred začatím liečby liekom Itovebi sa má overiť gravidita žien vo fertilnom veku. Gravidné ženy majú byť jasne informované o možnom riziku pre plod.

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití inavolisibu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Liek Itovebi sa neodporúča používať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa inavolisib/metabolity vylučuje/vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Dojčenie sa má prerušiť počas liečby liekom Itovebi a 1 týždeň po poslednej dávke lieku Itovebi.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje u ľudí týkajúce sa účinku inavolisibu na fertilitu. Na základe štúdií na zvieratách môže inavolisib ovplyvniť fertilitu žien a mužov v reprodukčnom veku (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Liek Itovebi má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje, pretože počas liečby s Itovebi bola hlásená únava.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce reakcie u pacientov, ktorí užívali liek Itovebi, boli hyperglykémia (59,9 %), stomatitída (51,2 %), hnačka (48,1 %), trombocytopénia (48,1 %), únava (37,7 %), anémia (37 %), nauzea (27,8 %), znížená chuť do jedla (23,5 %), vyrážka (22,8 %), bolesť hlavy (21 %), zníženie telesnej hmotnosti (17,3 %), vracanie (14,8 %) a infekcia močových ciest (13 %).

Najčastejšie závažné nežiaduce reakcie hlásené u pacientov, ktorí dostávali liek Itovebi, boli anémia (1,9 %), hnačka (1,2 %) a infekcia močových ciest (1,2 %).

Trvalé ukončeniu liečby liekom Itovebi pre nežiaducu reakciu bolo u 3,1 % pacientov. Nežiaduce reakcie vedúce k trvalému ukončeniu liečby liekom Itovebi boli hyperglykémia (1,2 %), stomatitída (0,6 %), zvýšenie alanínaminotransaminázy (ALT) (0,6 %) a zníženie telesnej hmotnosti (0,6 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie lieku na základe údajov 162 pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka, ktorí užívali liek Itovebi v kombinácii s palbociklibom a fulvestrantom v randomizovanej štúdii fázy 3 INAVO120 a z pozorovania po uvedení lieku na trh, sú uvedené podľa tried orgánových systémov MedDRA v tabuľke 6. Medián trvania liečby liekom Itovebi v čase analýzy bol 9,2 mesiaca (rozsah: 0 až 38,8 mesiaca).

V rámci jednotlivých tried orgánových systémov sú nežiaduce reakcie zoradené podľa frekvencie, pričom najčastejšie reakcie sú uvedené ako prvé. Zodpovedajúca kategória frekvencie pre každú nežiaducu reakciu je založená na nasledovnej konvencii: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých frekvenčných skupín sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 6: Nežiaduce reakcie na liek pozorované u pacientov liečených liekom Itovebi

Trieda orgánových systémov Nežiaduca reakcia	Itovebi + palbociklib + fulvestrant N = 162		
	Katégoria frekvencie (všetky stupne)	Všetky stupne (%)	3. – 4. stupeň (%)
Infekcie a nákazy			
Infekcia močových ciest	veľmi časté	13	1,2*
Poruchy krvi a lymfatického systému			
Trombocytopénia	veľmi časté	48,1	14,2
Anémia	veľmi časté	37	6,2*
Poruchy metabolizmu a výživy			
Hyperglykémia ^a	veľmi časté	59,9	5,6*
Znížená chuť do jedla	veľmi časté	23,5	0
Hypokaliémia	veľmi časté	16	2,5
Hypokalciémia	časté	8,6	1,2*
Ketoacidóza	zriedkavé ^b	–	–
Poruchy nervového systému			
Bolesť hlavy	veľmi časté	21	0
Poruchy oka			
Suché oko	časté	8,6	0
Poruchy gastrointestinálneho traktu			
Stomatitída ^c	veľmi časté	51,2	5,6*
Hnačka	veľmi časté	48,1	3,7*
Nauzea	veľmi časté	27,8	0,6*
Bolesť brucha	veľmi časté	15,4	0,6*
Vracanie	veľmi časté	14,8	0,6*
Dysgeúzia	časté	8,6	0
Dyspepsia	časté	8	0
Poruchy kože a podkožného tkaniva			
Vyrážka ^d	veľmi časté	22,8	0
Alopécia	veľmi časté	18,5	0
Suchá koža ^e	veľmi časté	13	0
Dermatitída ^f	časté	2,5	0
Folikulitída	časté	1,2	0
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			
Únava	veľmi časté	37,7	1,9*

Trieda orgánových systémov Nežiaduca reakcia	Itovebi + palbociklib + fulvestrant N = 162		
	Kategória frekvencie (všetky stupne)	Všetky stupne (%)	3. – 4. stupeň (%)
Laboratórne a funkčné vyšetrenia			
Zvýšená hladina alanínaminotransferázy	veľmi časté	17,3	3,7*
Zníženie telesnej hmotnosti	veľmi časté	17,3	3,7*
Zvýšená hladina inzulínu v krvi	časté	6,2	0
Klasifikácia podľa kritérií CTCAE verzia 5.0. * Nepozorovali sa žiadne udalosti 4. stupňa. ^a Zahŕňa hyperglykémiu, zvýšenú hladinu glukózy v krvi, hyperglykemickú krízu, zvýšenú hladinu glykovaného sérového proteínu, zhoršenú glukózovú toleranciu, diabetes mellitus, diabetes mellitus 2. typu a zvýšenie glykozylovaného hemoglobínu. ^b Nežiaduca reakcia hlásená po uvedení lieku na trh. Kategória frekvencie bola odhadnutá ako horná hranica 95 % intervalu spoľahlivosti vypočítaného na základe celkového počtu pacientov vystavených lieku Itovebi v klinických štúdiách. ^c Zahŕňa aftózy, vred, glositídu, glosodýniu, ulceráciu pery, ulceráciu úst, zápal sliznice a stomatitídu. ^d Zahŕňa vyrážku, erytematóznu vyrážku, makulopapulárnu vyrážku, papulárnu vyrážku, pruritickú vyrážku a pustulárnu vyrážku. ^e Zahŕňa suchú kožu, kožné trhliny, xerózu a xerodermu. ^f Zahŕňa dermatitídu, akneiformnú dermatitídu a bulóznú dermatitídu.			

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Hyperglykémia

V štúdií INAVO120 bola hyperglykémia ktoréhokoľvek stupňa hlásená u 59,9 % pacientov liečených liekom Itovebi v kombinácii s palbociklibom a fulvestrantom. Prípady 2. stupňa boli hlásené u 38,3 % a prípady 3. stupňa u 5,6 % pacientov (na základe kritérií CTCAE verzia 5.0). U pacientov, u ktorých sa vyskytla hyperglykémia, bol najvyšší výskyt prvých hyperglykemických príhod počas prvých dvoch mesiacov liečby s mediánom času do prvého výskytu 7 dní (rozsah: 2 až 955 dní).

Z 97 pacientov, ktorí užívali liek Itovebi v kombinácii s palbociklibom a fulvestrantom a zaznamenali hyperglykémiu, užívalo 74,2 % (72/97) antihyperglykemické lieky vrátane inhibítorov SGLT2, tiazolidíndiónov a inhibítorov DPP-4 na profylaxiu alebo liečbu hyperglykémie. Všetci pacienti, ktorí dostávali antihyperglykemické lieky užívali metformín v monoterapii alebo v kombinácii s inými antihyperglykemickými liekmi (t. j. inzulín, inhibítory DPP-4 a sulfonyleureu) a 11,3 % (11/97) dostávalo inzulín (pozri časť 4.4).

U pacientov, ktorí mali hladinu glukózy nalačno > 160 mg/dl (> 8,9 mmol/l) so zlepšením hladiny glukózy v krvi nalačno aspoň o jednu úroveň (n = 52) (pozri tabuľku 2), bol medián času do zlepšenia 8 dní (rozsah: 2 až 43 dní).

Hyperglykémia viedla k prerušeniu liečby liekom Itovebi u 27,8 %, k zníženiu dávky lieku Itovebi u 2,5 % a k ukončeniu liečby liekom Itovebi u 1,2 % pacientov.

Stomatitída

Stomatitída bola hlásená u 51,2 % pacientov liečených liekom Itovebi v kombinácii s palbociklibom a fulvestrantom. Udalosti 1. stupňa boli hlásené u 32,1 % pacientov, udalosti 2. stupňa u 13,6 % pacientov a udalosti 3. stupňa u 5,6 % pacientov. Medzi pacientmi, u ktorých sa vyskytla stomatitída, bol medián času do prvého výskytu 13 dní (rozsah: 1 až 610 dní).

Stomatitída viedla k prerušeniu liečby liekom Itovebi u 9,9 %, k zníženiu dávky lieku Itovebi u 3,7 % a k ukončeniu liečby liekom Itovebi u 0,6 % pacientov.

U pacientov, ktorí užívali liek Itovebi v kombinácii s palbociklibom a fulvestrantom, 24,1 % používalo na liečbu stomatitídy ústnu vodu obsahujúcu dexametazón (pozri časť 4.4).

Hnačka

Hnačka bola hlásená u 48,1 % pacientov liečených liekom Itovebi v kombinácii s palbociklibom a fulvestrantom. Udalosti 1. stupňa boli hlásené u 27,8 % pacientov, udalosti 2. stupňa u 16,7 % pacientov a udalosti 3. stupňa u 3,7 % pacientov. Medzi pacientmi, u ktorých sa vyskytla hnačka, bol medián času do prvého výskytu 15 dní (rozsah: 2 až 602 dní).

Hnačka viedla k prerušeniu liečby liekom Itovebi u 6,8 %, k zníženiu dávky lieku Itovebi u 1,2 % pacientov a u žiadneho pacienta nevedla k ukončeniu liečby liekom Itovebi.

Lieky proti hnačke (napr. loperamid) užívalo 28,4 % pacientov, ktorí užívali liek Itovebi v kombinácii s palbociklibom a fulvestrantom na zvládnutie príznakov.

Starší

Analýza bezpečnosti lieku Itovebi porovnávajúca pacientov vo veku ≥ 65 rokov (14,8 %) s mladšími pacientmi (85,2 %) naznačuje častejšie úpravy dávky/prerušenia liečby liekom Itovebi (79,2 % oproti 68,1 %).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Najvyššia dávka lieku Itovebi podaná v štúdií INAVO120 jednému pacientovi bola 18 mg. Táto udalosť náhodného predávkovania bola vyriešená v priebehu jedného dňa a nevyžadovala si liečbu ani nevedla k úprave dávky skúšaných liekov.

Pacientov, u ktorých dôjde k predávkovaniu, je potrebné starostlivo monitorovať a poskytnúť podpornú starostlivosť. Nie sú známe žiadne antidotá lieku Itovebi.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antineoplastické látky, inhibítory PI3K, ATC kód: **zatiaľ nepridelený**

Mechanizmus účinku

Inavolisib je inhibítor katalytickej proteínovej izoformy podjednotky alfa fosfatidylinozitol-4,5-bisfosfát 3-kinázy (PI3K) (p110 α , kódovaná génom *PIK3CA*). Okrem toho inavolisib podporuje degradáciu mutovanej izoformy p110 α . Signálna dráha PI3K je pri HR-pozitívnom karcinóme prsníka často nesprávne regulovaná, často v dôsledku aktivácie mutácií *PIK3CA*. Inavolisib vďaka svojmu dvojitému mechanizmu účinku inhibuje aktivitu cieľov zostupných dráh PI3K vrátane AKT, čo vedie k zníženiu bunkovej proliferácie a indukcii apoptózy v bunkových líniiach karcinómu prsníka s mutáciou *PIK3CA*.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Lokálne pokročilý alebo metastatický karcinóm prsníka

Pacienti v tejto skupine sú na základe údajov zo štúdie INAVO120 definovaní ako endokrinne rezistentní pacienti (recidíva ochorenia do 12 mesiacov po skončení adjuvantnej endokrinnej liečby), ktorí neboli predtým liečení na lokálne pokročilé alebo metastatické ochorenie.

INAVO120

Účinnosť lieku Itovebi v kombinácii s palbociklibom a fulvestrantom sa hodnotila v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii fázy 3 u dospelých pacientov s HR-pozitívnym, HER2-negatívnym, lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka s mutáciou *PIK3CA*, ktorých ochorenie progredovalo v priebehu 12 mesiacov po skončení adjuvantnej endokrinnej liečby (endokrinne rezistentní) a ktorí predtým neabsolvovali systémovú liečbu lokálne pokročilého alebo metastatického ochorenia. Štúdia zahŕňala pacientov, ktorí predtým dostávali (neo)adjuvantnú endokrinnú liečbu vrátane inhibítora CDK4/6, s progresiou > 12 mesiacov od ukončenia liečby inhibítorom CDK4/6 v rámci (neo)adjuvantnej liečby a ktorí mali HbA_{1C} < 6 % a hladiny glukózy v krvi nalačno < 126 mg/dl. Zo štúdie boli vylúčení pacienti s diabetom mellitus 1. typu alebo diabetom mellitus 2. typu, ktorí na začiatku skúšania potrebovali pokračujúcu antihyperglykemickú liečbu, pacienti, ktorí predtým dostávali liečbu fulvestrantom (okrem prípadov, kedy bola súčasťou neoadjuvantnej liečby s trvaním $\leq$ 6 mesiacov) a pacienti so známymi a neliečenými alebo aktívnymi metastázami CNS (progredujúcimi alebo vyžadujúcimi antikonvulzíva alebo kortikosteroidy na symptomatickú kontrolu).

Stav mutácie PIK3CA bol prospektívne stanovený testovaním cirkulujúcej tumorovej DNA (ctDNA) pochádzajúcej z plazmy pomocou skúšky sekvenovania novej generácie (NGS) (FoundationOne® Liquid CDx assay alebo PredicineCARE™) vykonanej v centrálnom laboratóriu (87,4 %) alebo v lokálnych laboratóriách (12,6 %) pomocou rôznych validovaných skúšok polymerázových reťazových reakcií (PCR) alebo NGS na nádorovom tkanive alebo plazme. Nasledujúce mutácie *PIK3CA* v uvedených polohách aminokyselín boli vhodné na zaradenie: 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 a M1043I/T/V. Najmenej jedna vhodná mutácia *PIK3CA* bola identifikovaná v aspoň jednej z týchto polôh aminokyselín v každej vzorke zaradených pacientov. Na základe výsledkov z centrálného testu FoundationOne® Liquid CDx boli najbežnejšími zmenami *PIK3CA* krátke varianty v aminokyselinách H1047 (n = 115, 42,6 %), E545 (n = 58, 21,5 %) a E542 (n = 39, 14,4 %). U 25 pacientov vzorky obsahovali viac ako jednu zmenu *PIK3CA* (t. j. viaceré mutácie *PIK3CA*) a u 33 pacientov vzorky obsahovali menej časté zmeny *PIK3CA*.

Celkovo bolo 325 pacientov randomizovaných v pomere 1 : 1 dostávajúcich 9 mg lieku Itovebi (n = 161) alebo placebo (n = 164) perorálne jedenkrát denne v kombinácii s palbociklibom a fulvestrantom, až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity. Premenopauzálna alebo perimenopauzálna ženy a muži navyše počas liečby dostávali agonistu LHRH. Randomizácia bola stratifikovaná podľa prítomnosti viscerálneho ochorenia (áno alebo nie), endokrinnnej rezistencie (primárna alebo sekundárna) a geografickej oblasti (Severná Amerika/Západná Európa, Ázia, iné).

Východiskové demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia boli: medián veku 54 rokov (rozsah: 27 až 79 rokov, 18,2 % bolo vo veku $\geq$ 65 rokov); 98,2 % žien; 38,2 % premenopauzálnych alebo perimenopauzálnych žien; 58,8 % belochov, 38,2 % Ázijcov, 2,5 % neznámej rasy, 0,6 % černochoch alebo Afroameričanov, 6,2 % hispánskeho alebo latinského pôvodu a výkonnostný stav podľa Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) bol 0 (63,4 %) alebo 1 (36,3 %). Najčastejšie používané adjuvantné endokrinné liečby boli tamoxifén (56,9 %) a inhibítory aromatázy (50,2 %). Traja (0,9 %) pacienti predtým dostávali liečbu inhibítormi CDK4/6. Demografické charakteristiky a východiskové charakteristiky ochorenia boli vyvážené a porovnateľné medzi skupinami v štúdiu.

Primárnym cieľom účinnosti bolo prežívanie bez progresie (PFS) hodnotené skúšajúcim (INV) podľa kritérií hodnotenia odpovede pre solídne nádory (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST*), verzia 1.1. Sekundárne ciele účinnosti zahŕňali celkové prežívanie (OS), mieru objektívnej odpovede (ORR), najlepšiu celkovú odpoveď (BOR), mieru klinického prínosu (CBR), trvanie odpovede (DOR) a čas do potvrdeného zhoršenia (TTCD) bolesti, fyzického fungovania, role a celkového zdravotného stavu/kvality života súvisiaceho so zdravím (HRQoL).

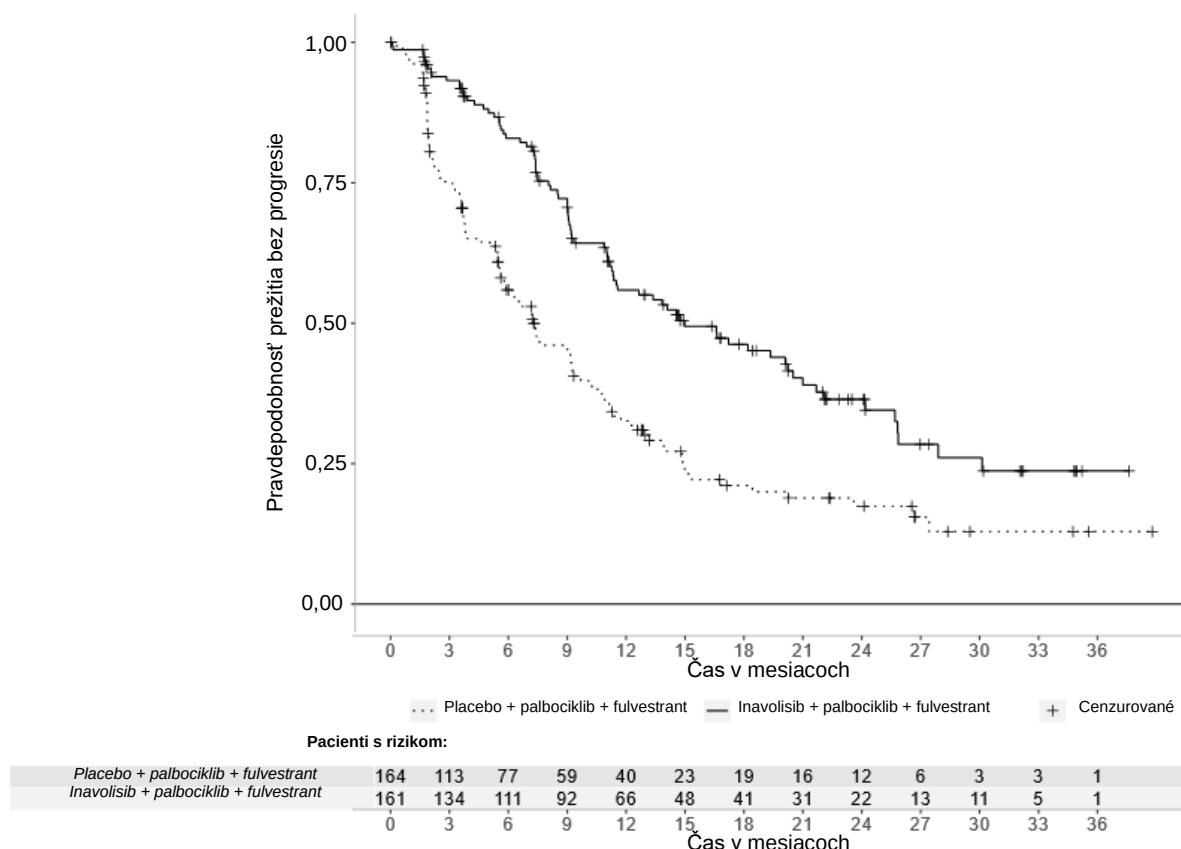
Výsledky účinnosti sú zhrnuté v tabuľke 7, na obrázku 1 a na obrázku 2. Výsledky PFS hodnotené INV boli podporené konzistentnými výsledkami zo zaslepeného hodnotenia nezávislým centrálnym preskúmaním (BICR).

Tabuľka 7: Výsledky účinnosti u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka v štúdiu INAVO120

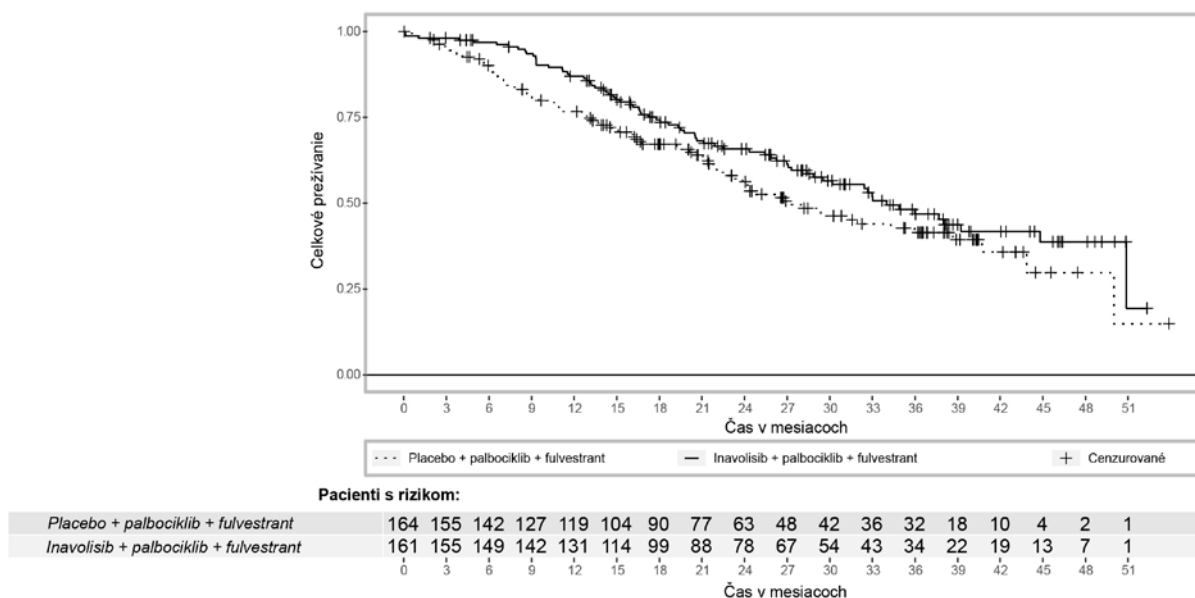
Ukazovateľ účinnosti	Itovebi + palbociklib + fulvestrant N = 161	Placebo + palbociklib + fulvestrant N = 164
Prežívanie bez progresie hodnotené INV ^a		
Pacienti s udalosťou, n (%)	82 (50,9)	113 (68,9)
Medián, mesiace (95 % IS)	15 (11,3; 20,5)	7,3 (5,6; 9,3)
Pomer rizika (95 % IS)	0,43 (0,32; 0,59)	
Hodnota p	< 0,0001	
Celkové prežívanie ^{b,c}		
Pacienti s udalosťou, n (%)	72 (44,7)	82 (50)
Medián, mesiace (95 % IS)	34 (28,4; 44,8)	27 (22,8; 38,7)
Pomer rizika (95 % IS)	0,67 (0,48; 0,94)	
Hodnota p	0,0190	
Miera objektívnej odpovede ^{b,d}		
Pacienti s CR alebo PR, n (%)	101 (62,7)	46 (28)
95 % IS	(54,8; 70,2)	(21,3; 35,6)
Hodnota p	< 0,0001	

Ukazovateľ účinnosti	Itovebi + palbociklib + fulvestrant N = 161	Placebo + palbociklib + fulvestrant N = 164
Trvanie odpovede^b		
Medián DOR, mesiace (95 % IS)	19,2 (14,7; 28,3)	11,1 (8,5; 20,2)
IS = interval spoľahlivosti, CR = úplná odpoveď, PR = čiastočná odpoveď ^a Podľa RECIST verzia 1.1. Na základe primárnej analýzy (dátum ukončenia zhromažďovania klinických údajov: 29. september 2023). ^b Na základe analýzy konečného celkového prežívania (dátum ukončenia zhromažďovania klinických údajov: 15. november 2024). ^c Vopred špecifikovaná hranica pre štatistickú významnosť bola $p < 0,0469$. ^d Podľa RECIST verzia 1.1. ORR sa definuje ako podiel pacientov s CR alebo PR pri dvoch po sebe nasledujúcich príležitostiach s odstupom ≥ 4 týždne na základe stanovenia skúšajúcim.		

Obrázok 1: Prežívanie bez progresie hodnotené INV u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka v štúdií INAVO120



Obrázok 1 Celkové prežívanie u pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka v štúdií INAVO120



Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Itovebi vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre karcinóm prsníka (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika inavolisibu bola charakterizovaná u zdravých účastníkov a u pacientov s lokálne pokročilými alebo metastatickými solidnými nádormi s mutáciou *PIK3CA* vrátane karcinómu prsníka s použitím perorálneho režimu dávkovania v rozsahu od 6 mg do 12 mg jedenkrát denne a u zdravých účastníkov s použitím jednorazovej dávky 9 mg.

Farmakokinetika inavolisibu je prezentovaná ako geometrický priemer (geometrický koeficient variácie [geo CV]%) po podaní schválenej odporúčanej dávky, pokiaľ nie je uvedené inak. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy bola hodnota AUC inavolisibu v rovnovážnom stave 1 019 h*ng/ml (29 %) a hodnota $C_{\max}$ bola 67 ng/ml (28 %). Predpokladalo sa, že rovnovážny stav koncentrácií sa dosiahne do 5. dňa.

Pri dávkovaní 9 mg jedenkrát denne bol geometrický priemer miery akumulácie približne 2-násobný.

Absorpcia

Čas potrebný na dosiahnutie maximálnej koncentrácie v plazme ($T_{\max}$) sa dosiahol po mediáne 3 hodiny (rozsah: 0,5 až 4 hodiny) v rovnovážnom stave po podávaní inavolisibu 9 mg jedenkrát denne nalačno.

Absolútna perorálna biologická dostupnosť inavolisibu bola 76 %.

Účinok jedla

Nepozoroval sa žiadny klinicky významný účinok jedla na expozíciu inavolisibu. Pomer geometrického priemeru (GMR) (90 % IS) pre AUC₀₋₂₄ pri porovnaní stavov po jedle a nalačno bol 0,895 (0,737 – 1,09) po podaní jednorazovej dávky a 0,876 (0,701 – 1,09) v rovnovážnom stave. Pomer GMR (90 % IS) pre $C_{\max}$ pri porovnaní stavov po jedle a nalačno bol 0,925 (0,748 – 1,14) po podaní jednorazovej dávky a 0,910 (0,712 – 1,16) v rovnovážnom stave.

Distribúcia

Väzba inavolisibu na plazmatické proteíny u ľudí je 37 % a nezdá sa, že by bola závislá od koncentrácie v testovanom rozsahu koncentrácií (0,1 – 10 µM). U ľudí je odhadovaný perorálny distribučný objem v rovnovážnom stave 155 l (26 %) na základe populačnej farmakokinetickej analýzy.

Biotransformácia

Po perorálnom podaní jednej 9 mg dávky inavolisibu označenej rádioaktívnym izotopom zdravým účastníkom bol pôvodný liek najvýznamnejšou látkou súvisiacou s liekom v plazme a moči. Hlavnou metabolickou dráhou bola hydrolýza. Nezistili sa žiadne špecifické enzýmy hydrolýzy, ktoré by sa podieľali na metabolizme inavolisibu.

Eliminácia

Po perorálnom podaní jednej 9 mg dávky inavolisibu označenej rádioaktívnym izotopom zdravým účastníkom sa 48,5 % podanej dávky vylúčilo v moči (40,4 % nezmenených) a 48 % v stolici (10,8 % nezmenených).

V klinických štúdiách na základe populačnej farmakokinetickej analýzy bol geometrický priemer odhadov individuálneho polčasu eliminácie pre inavolisib 15 hodín (24 %) po jednorazovej dávke 9 mg. Odhadovaný celkový klírens inavolisibu je 8,8 l/hod (29 %).

Linearita/nelinearita

Obmedzené údaje naznačujú úmernosť dávky v testovanom rozsahu dávok (6 až 12 mg) pre hodnoty C_{max} a AUC_{0-24} v prípade jednorazovej dávky a pre hodnotu AUC_{0-24} v rovnovážnom stave. V prípade hodnoty C_{max} v rovnovážnom stave však údaje naznačujú neúmernosť.

Liekové interakcie

Výsledky klinických štúdií naznačujú, že dominantné metabolity inavolisibu nie sú sprostredkované enzýmami CYP, čo naznačuje nízku pravdepodobnosť klinicky významných interakcií medzi inavolisibom a inhibítormi alebo induktormi CYP. Okrem toho, *in vitro* výsledky naznačujú, že inavolisib neinhibuje enzýmy CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 alebo CYP2D6.

In vitro štúdie ukázali, že inavolisib zrejme nemá potenciál inhibovať žiadny z testovaných relevantných liekových transportérov. Okrem toho je inavolisib substrátom P-glykoproteínu (P-gp) a proteínu rezistencie voči karcinómu prsníka (BCRP) *in vitro*. Na základe celkových farmakokinetických charakteristík inavolisibu sa však nepredpokladá, že inhibítory alebo induktory P-gp a/alebo BCRP spôsobujú klinicky relevantnú liekovú interakciu s inavolisibom.

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy sa nezistili žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike inavolisibu medzi pacientmi vo veku 65 rokov a staršími a pacientmi mladšími ako 65 rokov. Zo 162 pacientov, ktorí užívali Itovebi v štúdií INAVO120, bolo 24 pacientov vo veku ≥ 65 rokov.

Porucha funkcie obličiek

Populačné farmakokinetické analýzy ukázali, že mierna porucha funkcie obličiek nie je klinicky relevantným kovariátom expozície inavolisibu. Farmakokinetika inavolisibu u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (eGFR 60 až < 90 ml/min) bola podobná, ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Hodnota AUC a C_{max} inavolisibu boli o 73 % a 11 % vyššie u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek (eGFR ≥ 90 ml/min), v uvedenom poradí. Vplyv závažnej poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku inavolisibu nebol stanovený.

Porucha funkcie pečene

Populačné farmakokinetické analýzy ukázali, že mierna porucha funkcie pečene nie je klinicky relevantným kovariátom expozície inavolisibu. Farmakokinetika inavolisibu u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín > ULN až $\leq 1,5 \times$ ULN alebo AST > ULN a celkový bilirubín $\leq$ ULN) bola podobná, ako u pacientov s normálnou funkciou pečene. Vplyv stredne závažnej až závažnej poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku inavolisibu sa neskúmal.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Genotoxicita

Inavolisib nebol mutagénny v skúške bakteriálnej mutagenézy.

Inavolisib preukázal klastogenicitu *in vitro*. V štúdií mikrojadier a „kométovom“ teste sa však u potkanov nepreukázala genotoxicita *in vivo* indukovaná inavolisibom (klastogenita, aneugenita alebo poškodenie DNA) pri dávkach až do maximálnej tolerovanej dávky (MTD), teda 16-násobku expozície pri klinickej dávke 9 mg.

Karcinogenicita

Neuskutočnili sa žiadne štúdie karcinogenicity s inavolisibom.

Vývinová toxicita

V štúdií embryofetálneho vývinu u potkanov Sprague-Dawley sa zistili od dávky závislé účinky inavolisibu na embryofetálny vývin, ktoré zahŕňali zníženie telesnej hmotnosti plodu a hmotnosti placenty, poimplantačnú stratu, nižšiu životaschopnosť plodu a teratogenicitu (vonkajšie, viscerálne a skeletálne malformácie plodu), pričom expozícia matky pri NOAEL bola 0,2-násobkom expozície pri klinickej dávke 9 mg.

Fertilita

Neuskutočnili sa špecializované štúdie fertility s inavolisibom.

U samcov potkanov sa pozorovala atrofia prostaty a semenných vačkov závislá od dávky a znížená hmotnosť orgánov bez mikroskopického korelátu v nadsemenníkoch a semenníkoch (pri NOAEL $\geq 0,4$ -násobok expozície pri klinickej dávke 9 mg). Tieto zistenia boli reverzibilné. U samcov psov sa po 4 týždňoch podávania dávky (pri ≥ 2 -násobku expozície pri klinickej dávke 9 mg) pozorovalo fokálne zahustenie obsahu semenotvorných tubulov a viacjadrových spermatidov v semenníkoch a epiteliálna degenerácia/nekróza v nadsemenníkoch. Po 3 mesiacoch podávania dávky zodpovedajúcej až 1,2-násobku expozície pri klinickej dávke 9 mg bol pozorovaný reverzibilný pokles celkového počtu spermii pri hladine bez pozorovaného nežiaduceho účinku (*No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) 0,4-násobku expozície pri klinickej dávke 9 mg, nevyskytli sa však mikroskopické nálezy súvisiace s inavolisibom v semenníkoch alebo nadsemenníkoch ani účinky na koncentráciu, motilitu ani morfológiu.

U samíc potkanov sa pozorovala minimálna až mierna atrofia maternice a vagíny, znížený počet ovariálnych folikulov a nálezy naznačujúce prerušenie/zmenu estrálneho cyklu (pri $\geq 1,2$ -násobku expozície pri klinickej dávke 9 mg), pričom hodnota NOAEL bola 0,5-násobkom expozície pri klinickej dávke 9 mg. Tieto zistenia sa nepozorovali po období zotavenia v 4-týždňovej štúdií toxicity. Zotavenie sa nezhodovalo v 3-mesačnej štúdií u potkanov.

Iné

Nežiaduce reakcie, ktoré neboli pozorované v klinických štúdiách, ale boli pozorované u zvierat pri expozíciách podobných klinickým a s možným významom pre klinické použitie, zahŕňali zápal u psov a degeneráciu očných šošoviek u potkanov. Zápal je v súlade s očakávanými farmakologickými účinkami inhibície PI3K a bol vo všeobecnosti závislý od dávky a reverzibilný. Minimálna degenerácia vlákien šošovky pozorovaná u niektorých potkanov (pri $\geq 3,6$ -násobku expozície pri klinickej dávke 9 mg) sa považovala za ireverzibilnú.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety Itovebi 3 mg a 9 mg

Monohydrát laktózy
Stearát horečnatý (E 470b)
Mikrokryštalická celulóza (E 460)
Karboxymetylškrob, sodná soľ

Filmový obal Itovebi 3 mg

Polyvinylalkohol, čiastočne hydrolyzovaný
Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol
Mastenec (E 553b)
Červený oxid železitý (E 172)

Filmový obal Itovebi 9 mg

Polyvinylalkohol, čiastočne hydrolyzovaný
Oxid titaničitý (E 171)
Makrogol
Mastenec (E 553b)
Červený oxid železitý (E 172)
Žltý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatability

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Alu/Alu (hliník/hliník) perforované blistre s jednotlivými dávkami v škatulkách po 28 × 1 filmom obalených tabliet.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽKA****1. NÁZOV LIEKU**

Itovebi 3 mg filmom obalené tablety
inavolisib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 3 mg inavolisibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aj laktózu. **Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

28 × 1 filmom obalených tablet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa
Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/25/1942/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

itovebi 3 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Itovebi 3 mg tablety
inavolisib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Roche Registration GmbH

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Po Ut St Št Pi So Ne

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽKA****1. NÁZOV LIEKU**

Itovebi 9 mg filmom obalené tablety
inavolisib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 9 mg inavolisibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aj laktózu. **Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

28 × 1 filmom obalených tablet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa
Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/25/1942/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

itovebi 9 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Itovebi 9 mg tablety
inavolisib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Roche Registration GmbH

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Po Ut St Št Pi So Ne

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Itovebi 3 mg filmom obalené tablety

Itovebi 9 mg filmom obalené tablety

inavolisib

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Itovebi a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Itovebi
3. Ako užívať Itovebi
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Itovebi
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Itovebi a na čo sa používa

Čo je Itovebi

Liek Itovebi obsahuje liečivo inavolisib, ktoré patrí do skupiny liekov nazývaných inhibítory PI3K.

Na čo sa Itovebi používa

Liek Itovebi sa používa na liečbu dospelých s typom nádorového ochorenia prsníka, ktorý sa označuje ako:

- ER-pozitívny (pozitívny na estrogénový receptor),
- HER2-negatívny (negatívny na receptor ľudského epidermálneho rastového faktora 2).

Používa sa u pacientov, ktorým sa nádorové ochorenie vrátilo počas užívania hormonálnej protinádorovej liečby alebo do 12 mesiacov od ukončenia hormonálnej protinádorovej liečby. Liek Itovebi sa používa u pacientov s nádorovým ochorením:

- ktorí majú zmenu (mutáciu) v géne nazývanom „*PIK3CA*“ a
- ktorým sa rozšírilo do okolitého tkaniva alebo lymfatických uzlín alebo do iných častí tela („metastatické“).

U pacientov, ktorí boli predtým liečení liekom „inhibítor CDK 4/6“ a ktorým sa nádorové ochorenie prsníka vrátilo, má od ukončenia liečby liekom „inhibítor CDK 4/6“ uplynúť minimálne 12 mesiacov.

Pred začatím liečby liekom Itovebi lekár otestuje vaše nádorové ochorenie na mutáciu *PIK3CA*.

Ako Itovebi pôsobí

Liek Itovebi blokuje účinky proteínu nazývaného „p110 alfa“. Tento proteín sa vytvára pomocou génu *PIK3CA*. Mutácia v tomto géne môže spôsobiť, že nádorové bunky budú rásť a množiť sa rýchlejšie. Zablokovaním tohto proteínu môže liek Itovebi znížiť rast a šírenie nádorového ochorenia a pomôcť zničiť nádorové bunky.

S akými ďalšími liekmi sa liek Itovebi podáva

Liek Itovebi sa používa v kombinácii s „palbociklibom“ a „fulvestrantom“, čo sú lieky používané na liečbu nádorového ochorenia prsníka.

U žien pred menopauzou a u mužov bude liečba liekom Itovebi tiež kombinovaná s užívaním lieku nazývaným agonista hormónu uvoľňujúceho luteinizačný hormón (LHRH).

Prečítajte si, prosím, písomnú informáciu pre používateľa pre tieto lieky, aby získali ďalšie informácie.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Itovebi

Neužívajte Itovebi

- ak ste alergický na inavolisib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať liek Itovebi, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika, ak sa u vás niekedy vyskytli:

- vysoká hladina cukru v krvi, cukrovka alebo prejavy vysokej hladiny cukru v krvi (hyperglykémia), ako je pocit veľkého smädu a sucho v ústach, častejšie močenie ako zvyčajne, tvorba väčšieho objemu moču ako zvyčajne, pocit únavy, pocit nevoľnosti (nauzea), zvýšená chuť do jedla so znížením telesnej hmotnosti, rozmazané videnie a/alebo pocit závratu,
- problémy s obličkami.

Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás počas užívania lieku Itovebi objavia príznaky niektorých z nasledujúcich vedľajších účinkov (ďalšie informácie nájdete v časti 4 „Závažné vedľajšie účinky“):

- vysoká hladina cukru v krvi (hyperglykémia) – váš lekár vám môže povedať, aby ste počas liečby Itovebi pili viac vody
- zápal sliznice úst (stomatitída)

Váš lekár možno bude musieť liečiť tieto príznaky, pozastaviť vašu liečbu, znížiť vašu dávku alebo natrvalo ukončiť vašu liečbu liekom Itovebi.

Monitorovanie počas liečby liekom Itovebi

Váš lekár vám urobí krvné testy pred liečbou liekom Itovebi a pravidelne počas liečby. Slúžia na sledovanie hladiny cukru v krvi.

Váš lekár vás tiež môže požiadať, aby ste si počas liečby liekom Itovebi sledovali hladinu cukru v krvi doma.

- Váš lekár vám povie, kedy presne si máte skontrolovať hladinu cukru v krvi.
- Bude to potrebné častejšie počas prvých 4 týždňov liečby. Ak si nie ste istý, ako si testovať hladinu cukru v krvi, porozprávajte sa s lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou.

Na základe týchto výsledkov váš lekár urobí všetky potrebné opatrenia – napríklad vám predpíše liek na zníženie hladiny cukru v krvi. Ak je to potrebné, váš lekár sa môže rozhodnúť prerušiť liečbu

liekom Itovebi alebo znížiť vašu dávku lieku Itovebi, aby sa vaša hladina cukru v krvi znížila. Váš lekár tiež môže rozhodnúť o trvalom ukončení liečby liekom Itovebi.

Deti a dospievajúci

Tento liek sa nesmie podávať deťom a dospievajúcim mladším ako 18 rokov. Je to preto, lebo liek Itovebi sa v tejto vekovej skupine neskúmal.

Iné lieky a Itovebi

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Je to preto, lebo Itovebi môže zvýšiť alebo znížiť účinnosť niektorých liekov. Týka sa to aj liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis a rastlinných liekov.

Predovšetkým povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak užívate:

- alfentanil (liek na liečbu bolesti a na anestéziu)
- astemizol (liek na liečbu alergií)
- cisaprid (liek na liečbu pálenia záhy a refluxu kyseliny)
- paklitaxel (liek na liečbu rôznych druhov nádorových ochorení)
- chinidín (liek na liečbu určitých typov nepravidelného srdcového tepu)
- warfarín (liek na liečbu alebo prevenciu vzniku krvných zrazenín)
- lieky na prevenciu záchvatov alebo kŕčov (ako je fenytoín a S-mefenytoín)
- lieky, ktoré ovplyvňujú imunitný systém (cyklosporín, sirolimus a takrolimus)

Tu uvedené lieky nemusia byť jediné, ktoré môžu interagovať (vzájomne reagovať) s Itovebi. Ak si nie ste istý, či váš liek patrí medzi lieky uvedené vyššie, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

Tehotenstvo

- Ak ste tehotná, nesmiete užívať liek Itovebi. Je to preto, že je možné, že liek Itovebi môže poškodiť vaše nenarodené dieťa.
- Ak môžete otehotnieť, váš lekár pred začatím liečby liekom Itovebi skontroluje, či už nie ste tehotná. To môže zahŕňať vykonanie tehotenského testu.
- Ak otehotniete počas užívania tohto lieku, ihneď to povedzte svojmu lekárovi.
- Ak vy alebo váš partner/vaša partnerka plánujete mať dieťa, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom skôr, ako začnete užívať tento liek.

Antikoncepcia pre mužov a ženy

- Ak ste žena ktorá môže otehotnieť, musíte počas liečby a 1 týždeň po skončení liečby liekom Itovebi používať nehormonálnu metódu antikoncepcie. Opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika, aké metódy sú vhodné.
- Ak ste muž a máte partnerku, ktorá je tehotná alebo môže otehotnieť, musíte používať kondóm počas liečby a 1 týždeň po skončení liečby liekom Itovebi.

Dojčenie

- Počas užívania lieku Itovebi a 1 týždeň po skončení užívania lieku Itovebi nesmiete dojčiť. Je to preto, lebo nie je známe, či tento liek môže prejsť do materského mlieka a poškodiť vaše dieťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Liek Itovebi môže ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak sa cítite počas užívania lieku Itovebi unavený, buďte zvlášť opatrný pri vedení vozidiel, používaní nástrojov alebo

obsluhu strojov. Nemali by ste viesť vozidlá ani obsluhovať stroje, kým si nie ste istý, že vaša schopnosť vykonávať tieto činnosti nie je ovplyvnená.

Itovebi obsahuje laktózu a sodík

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej filmom obalenej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Itovebi

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Koľko lieku Itovebi sa má užiť

Zvyčajná úvodná dávka lieku Itovebi je 9 mg užívaných jedenkrát denne.

Váš lekár rozhodne o správnej dávke pre vás. Môže vám však byť predpísaných:

- 6 mg jedenkrát denne alebo
- 3 mg jedenkrát denne.

V závislosti od vašej odpovede na liečbu liekom Itovebi môže lekár upraviť vašu dávku lieku Itovebi. Ak máte určité vedľajšie účinky, váš lekár vás môže požiadať, aby ste prešli na nižšiu dávku, dočasne prerušili liečbu alebo ukončili liečbu.

Ako užívať Itovebi

Užívajte liek Itovebi raz denne s jedlom alebo bez jedla. Užívanie lieku Itovebi v rovnakom čase každý deň vám pomôže zapamätať si, kedy máte liek užívať.

Tablety Itovebi sa majú prehĺtať celé. Nemajú sa pred prehĺtnutím žuvať, drviť ani deliť. Neprehltnite tabletu, ktorá je zlomená, prasknutá alebo inak poškodená, pretože možno neužijete celú dávku.

Ako dlho sa má Itovebi užívať

Pokračujte v užívaní lieku Itovebi každý deň tak dlho, ako vám povie váš lekár.

Toto je dlhodobá liečba – môže trvať mesiace alebo roky. Väš lekár bude pravidelne sledovať váš zdravotný stav, aby zistil, či má liečba požadovaný účinok.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa dĺžky užívania lieku Itovebi, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

Ak užijete viac Itovebi, ako máte

Ak užijete viac lieku Itovebi, ako máte, ihneď to povedzte svojmu lekárovi alebo choďte do nemocnice. Vezmite si so sebou balenie lieku a písomnú informáciu pre používateľa.

Ak zabudnete užiť Itovebi

Ak vynecháte dávku lieku Itovebi, stále ju môžete užiť v priebehu 9 hodín od času, kedy ste ju mali užiť.

- Ak uplynulo viac ako 9 hodín od času, kedy ste ju mali užiť, vynechajte dávku pre tento deň.
- Nasledujúci deň užite dávku vo zvyčajnom čase.

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak vraciate hneď po užití dávky lieku Itovebi

Ak vraciate po užití dávky lieku Itovebi, v ten deň už neužívajte ďalšiu dávku. Pravidelnú dávku lieku Itovebi užite nasledujúci deň vo zvyčajnom čase.

Ak prestanete užívať Itovebi

Neprestaňte užívať liek Itovebi, pokiaľ vám lekár nepovie, aby ste prestali, alebo pokiaľ nemáte závažné vedľajšie účinky (pozrite si časť 4 „Možné vedľajšie účinky“). Je to preto, že ukončenie liečby môže zhoršiť vaše ochorenie.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak sa u vás počas liečby liekom Itovebi vyskytnú nasledujúce vedľajšie účinky, povedzte to svojmu lekárovi. Váš lekár možno bude musieť liečiť tieto príznaky, dočasne prerušiť liečbu, znížiť vašu dávku alebo natrvalo ukončiť liečbu liekom Itovebi.

Závažné vedľajšie účinky

Ak máte niektorý z týchto vedľajších účinkov, prestaňte užívať tento liek a ihneď to povedzte svojmu lekárovi:

- vysoká hladina cukru v krvi (hyperglykémia) (veľmi časté, môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb), príznaky zahŕňajú:
 - ťažkosti s dýchaním,
 - nevoľnosť a vracanie (trvajúce viac ako 2 hodiny),
 - bolesť žalúdka, pocit veľkého smädu alebo sucho v ústach,
 - častejšie močenie ako zvyčajne alebo vylučovanie väčšieho množstva moču ako zvyčajne,
 - rozmazané videnie,
 - nezvyčajne zvýšená chuť do jedla,
 - zníženie telesnej hmotnosti, ovocný zápach z úst,
 - začervenanie tváre a suchá koža a pocit nezvyčajnej ospalosti alebo únavy.
- zápal sliznice úst (stomatitída), (veľmi časté, môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb), príznaky zahŕňajú:
 - bolesť,
 - začervenanie,
 - opuch,
 - vredy v ústach.
- závažná komplikácia vysokej hladiny cukru v krvi, ktorá zahŕňa vysokú hladinu ketónov v krvi, čo môže zapríčiniť, že je krv kyslejšia (ketoacidóza) (menej časté; môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb), príznaky môžu zahŕňať:
 - ťažkosti s dýchaním,
 - bolesť hlavy,
 - nevoľnosť,
 - vracanie.

Ďalšie vedľajšie účinky

Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak spozorujete niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov alebo ak sa zhoršia:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- hnačka,
- nízky počet krvných doštičiek (pomáhajú zrážaniu krvi), ktorý môže spôsobiť nezvyčajné podliatiny alebo krvácanie (trombocytopénia),
- únava,
- nízka hladina červených krviniek (anémia), ktorá môže spôsobiť únavu, pocit choroby a bledú kožu,
- nevoľnosť (nauzea),
- vyrážka,
- strata chuti do jedla,
- bolesť hlavy,
- vypadávanie vlasov alebo rednutie vlasov (alopécia),
- zníženie telesnej hmotnosti,
- zvýšená hladina alanínaminotransferázy (typ pečeneového enzýmu) pozorovaná v krvných testoch,
- nízka hladina draslíka pozorovaná v krvných testoch,
- bolesť brucha,
- vracanie,
- suchá koža,
- infekcia močových ciest.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- nízka hladina vápnika pozorovaná v krvných testoch,
- suché oko,
- tráviace ťažkosti (dyspepsia),
- vysoká hladina inzulínu (hormón, ktorý pomáha telu využívať cukor na energiu) pozorovaná v krvných testoch,
- porucha vnímania chuti (dysgeúzia),
- zápal kože s vyrážkou (dermatitída),
- infekcia alebo zápal vlasových váčkov (folikulitída).

Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak spozorujete niektorý z týchto vedľajších účinkov alebo ak sa zhoršia.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Itovebi

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete akékoľvek poškodenie obalu alebo akékoľvek známky jeho narušenia, alebo ak je tableta zlomená, prasknutá alebo inak porušená.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Itovebi obsahuje

- Liečivo je inavolisib.
- Každá 3 mg filmom obalená tableta obsahuje 3 mg inavolisibu.
- Každá 9 mg filmom obalená tableta obsahuje 9 mg inavolisibu.

Ďalšie zložky sú:

- jadro tablety (3 mg a 9 mg filmom obalené tablety): monohydrát laktózy, stearát horečnatý (E 470b), mikrokryštalická celulóza (E 460), karboxymetylškrob, sodná soľ (pozri časť 2 „Itovebi obsahuje laktózu a sodík“),
- filmový obal (3 mg filmom obalené tablety): čiastočne hydrolyzovaný polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E 171), makrogol, mastenec (E 553b) a červený oxid železitý (E 172),
- filmový obal (9 mg filmom obalené tablety): čiastočne hydrolyzovaný polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E 171), makrogol, mastenec (E 553b), červený oxid železitý (E 172) a žltý oxid železitý (E 172).

Ako vyzerá Itovebi a obsah balenia

Itovebi 3 mg filmom obalené tablety (tablety) sú červené, okrúhle a konvexného tvaru s vyrazeným nápisom „INA 3“ na jednej strane. Približný priemer: 6 mm.

Itovebi 9 mg filmom obalené tablety (tablety) sú ružové a oválneho tvaru s vyrazeným nápisom „INA 9“ na jednej strane. Približná veľkosť: 13 mm (dĺžka), 6 mm (šírka).

Itovebi filmom obalené tablety sa dodávajú v škatuliach obsahujúcich 28 × 1 filmom obalených tabliet v perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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

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

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

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

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

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

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

Hrvatska
Roche d.o.o.
Tel: +385 1 4722 333

Ireland, Malta
Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland
Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

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

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

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

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

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

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

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

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

Slovenija
Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika
Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland
Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<https://www.ema.europa.eu>.