

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Itovebi 3 mg filmsko obložene tablete

Itovebi 9 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Itovebi 3 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 3 mg inavolisiba.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 22 mg laktoze.

Itovebi 9 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 9 mg inavolisiba.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 66 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Itovebi 3 mg filmsko obložene tablete

Rdeča, okrogla, konveksna filmsko obložena tableta z vtisnjeno oznako »INA 3« na eni strani tablete, premera približno 6 mm.

Itovebi 9 mg filmsko obložene tablete

Rožnata, ovalna filmsko obložena tableta z vtisnjeno oznako »INA 9« na eni strani tablete, približne velikosti: 13 mm (dolžina) x 6 mm (širina).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Itovebi je v kombinaciji s palbociklibom in fulvestrantom indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z lokalno napredujočim ali razsejanim rakom dojk s prisotno mutacijo PIK3CA, ki je pozitiven na estrogenske receptorje (ER-pozitiven) in HER2-negativen, po ponovitvi bolezni med adjuvantnim endokrinim zdravljenjem ali v 12 mesecih po koncu adjuvantnega endokrinega zdravljenja (glejte poglavje 5.1).

Pri bolnikih, ki so v okviru (neo)adjuvantnega zdravljenja prejeli zaviralce CDK 4/6, mora od prenehanja zdravljenja z zaviralcem CDK 4/6 do ponovitve bolezni preteči najmanj 12 mesecev.

Pri ženskah pred menopavzo/v perimenopavzi in moških je treba endokrino zdravljenje kombinirati z agonistom LHRH (LHRH – Luteinising Hormone-Releasing Hormone).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Itovebi mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje raka.

Bolnike z ER-pozitivnim, HER2-negativnim, lokalno napredovalim ali razsejanim rakom dojk je treba za zdravljenje z zdravilom Itovebi izbrati na podlagi prisotnosti ene ali več mutacij *PIK3CA* v vzorcu tumorja ali plazme z uporabo *in vitro* diagnostičnega medicinskega pripomočka z oznako CE z ustreznim predvidenim namenom uporabe (glejte poglavje 5.1). Če *in vitro* diagnostični medicinski pripomoček z oznako CE ni na voljo, je treba uporabiti drugo validirano metodo. Če mutacija v eni vrsti vzorca ni zaznana, jo je mogoče zaznati v drugi vrsti vzorca, če je ta na voljo.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Itovebi je 9 mg peroralno enkrat na dan s hrano ali brez nje.

Zdravilo Itovebi je treba dajati v kombinaciji s palbociklibom in fulvestrantom. Priporočeni odmerek palbocikliba je 125 mg peroralno enkrat na dan 21 zaporednih dni, čemur sledi 7 dni brez zdravljenja, kar obsega celoten cikel 28 dni. Priporočeni odmerek fulvestranta je 500 mg intramuskularno 1., 15. in 29. dan, nato pa enkrat mesečno. Za več informacij glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za palbociklib in fulvestrant.

Zdravljenje žensk pred menopavzo ali v perimenopavzi in moških z zdravilom Itovebi mora vključevati tudi agonist LHRH v skladu z lokalno klinično prakso.

Trajanje zdravljenja

Bolnike je priporočljivo zdraviti z zdravilom Itovebi do napredovanja bolezni ali do nesprejemljive toksičnosti.

Odloženi ali izpuščeni odmerki

Bolnike je treba spodbujati, da vzamejo odmerek vsak dan ob približno istem času. Če bolnik izpusti odmerek zdravila Itovebi, ga lahko vzame v 9 urah po času, ko ga običajno vzame. Po več kot 9 urah je treba odmerek za ta dan preskočiti. Naslednji dan je treba zdravilo Itovebi vzeti ob običajnem času. Če bolnik po zaužitju odmerka zdravila Itovebi bruha, na ta dan ne sme vzeti dodatnega odmerka in mora naslednji dan ob običajnem času nadaljevati z običajno shemo odmerjanja.

Prilagoditve odmerka

Obvladovanje neželenih učinkov lahko zahteva začasno prekinitev, zmanjšanje odmerka ali ukinitve zdravljenja z zdravilom Itovebi. Priporočene smernice za zmanjšanje odmerka pri neželenih učinkih so navedene v preglednici 1.

Preglednica 1: Smernice za zmanjšanje odmerka pri neželenih učinkih

Raven odmerka	Shema odmerjanja
Začetni odmerek	9 mg na dan
Prvo zmanjšanje odmerka	6 mg na dan
Drugo zmanjšanje odmerka	3 mg na dan ^a
^a Če bolniki ne prenašajo dnevnega odmerka 3 mg, je treba zdravljenje z zdravilom Itovebi dokončno ukiniti.	

Odmerek zdravila Itovebi lahko lečeči zdravnik na podlagi klinične ocene bolnika ponovno poveča na največji dnevni odmerek 9 mg. Smernice za prilagajanje odmerka pri specifičnih neželenih učinkih so predstavljene v preglednicah 2–4.

*Hiperglikemija***Preglednica 2: Prilagajanje odmerka in obvladovanje hiperglikemije**

Raven glukoze na tešče ^a	Priporočila
> ZMN do 160 mg/dl (> ZMN–8,9 mmol/l)	• Prilagajanje zdravljenja z zdravilom Itovebi ni potrebno. • Razmislek o spremembi prehrane (npr. dieti z malo ogljikovih hidratov) in zagotovitev ustrezne hidracije. • Pri bolnikih z dejavniki tveganja za hiperglikemijo^c razmislek o uvedbi ali povečanju odmerka peroralnega antihiperglikemičnega zdravljenja^b.
> 160 do 250 mg/dl (> 8,9–13,9 mmol/l)	• Prekinitev zdravljenja z zdravilom Itovebi, dokler se raven glukoze v krvi na tešče ne zniža na ≤ 160 mg/dl ($\leq 8,9$ mmol/l). • Uvedba ali okrepitev antihiperglikemičnega zdravljenja^b. • Nadaljevanje zdravljenja z zdravilom Itovebi z enakim odmerkom. • Če raven glukoze v krvi na tešče kljub ustreznemu antihiperglikemičnemu zdravljenju ostaja > 200–250 mg/dl (> 11,1–13,9 mmol/l) 7 dni, je priporočljiv posvet z zdravnikom, ki ima izkušnje z zdravljenjem hiperglikemije.
> 250 do 500 mg/dl (> 13,9–27,8 mmol/l)	• Prekinitev zdravljenja z zdravilom Itovebi. • Uvedba ali okrepitev antihiperglikemičnega zdravljenja^b. • Zagotovitev ustrezne hidracije, če je potrebno. • Če se raven glukoze na tešče v 7 dneh zniža na ≤ 160 mg/dl ($\leq 8,9$ mmol/l), nadaljevanje zdravljenja z zdravilom Itovebi z enakim odmerkom. • Če se raven glukoze na tešče v ≥ 8 dneh zniža na ≤ 160 mg/dl ($\leq 8,9$ mmol/l), nadaljevanje zdravljenja z zdravilom Itovebi v odmerku, manjšem za eno odmerno raven (glejte preglednico 1). • Če se raven glukoze na tešče v 30 dneh ponovno zviša na > 250 do 500 mg/dl (> 13,9–27,8 mmol/l), prekinitev zdravljenja z zdravilom Itovebi, dokler se raven glukoze na tešče ne zniža na ≤ 160 mg/dl ($\leq 8,9$ mmol/l). Nadaljevanje zdravljenja z zdravilom Itovebi v odmerku, manjšem za eno odmerno raven (glejte preglednico 1).

Raven glukoze na tešče ^a	Priporočila
> 500 mg/dl (> 27,8 mmol/l)	- Prekinitev zdravljenja z zdravilom Itovebi. - Uvedba ali okrepitev antihiperglikemičnega zdravljenja^b. - Ocenitev volumnskega stanja in nivoja ketonov ter zagotovitev ustrezne hidracije. - Če se raven glukoze na tešče zniža na ≤ 160 mg/dl ($\leq 8,9$ mmol/l), nadaljevanje zdravljenja z zdravilom Itovebi v odmerku, manjšem za eno odmernostno raven (glejte preglednico 1). - Če se raven glukoze na tešče v 30 dneh ponovno zviša na > 500 mg/dl (> 27,8 mmol/l), dokončna ukinitve zdravljenja z zdravilom Itovebi.
ZMN = zgornja meja normale ^a Pred začetkom zdravljenja je treba preveriti raven glukoze na tešče (raven glukoze v plazmi na tešče ali raven glukoze v krvi na tešče). Ravni glukoze na tešče, navedene v tej preglednici, odražajo razvrstitev hiperglikemije po merilih za poenoteno terminologijo neželenih dogodkov (CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events), različica 4.03. ^b Uvedba ustreznega antihiperglikemičnega zdravljenja, kot so metformin, zaviralci natrijevega glukoznega soprenašalca-2 (SGLT2), učinkovine, ki povečajo občutljivost za insulin (kot so tiazolidindioni), zaviralci dipeptidil peptidaze-4 (DPP-4) ali insulin, ter pregled ustreznih informacij o predpisovanju za priporočila glede odmerjanja in prilagajanja odmerka, vključno z lokalnimi smernicami za zdravljenje hiperglikemije. V študiji INAVO120 je bil metformin priporočen kot začetno zdravilo prve izbire. Glejte poglavji 4.4 in 4.8. ^c Za dejavnike tveganja za hiperglikemijo glejte poglavje 4.4.	

Stomatitis

Preglednica 3: Prilagajanje odmerka in obvladovanje stomatitisa

Stopnja ^a	Priporočila
1. stopnja	- Prilagajanje zdravila Itovebi ni potrebno. - Uvedba ali okrepitev ustreznega zdravljenja z zdravili (npr. ustna voda, ki vsebuje kortikosteroide), kot je klinično indicirano.
2. stopnja	- Odložitev zdravljenja z zdravilom Itovebi do izboljšanja na ≤ 1. stopnjo. - Uvedba ali okrepitev ustreznega zdravljenja. Nadaljevanje zdravljenja z zdravilom Itovebi z enakim odmerkom. - Pri ponavljajočem se stomatitisu 2. stopnje odložitev zdravljenja z zdravilom Itovebi, dokler se stanje ne izboljša na ≤ 1. stopnjo, nato pa nadaljevanje zdravljenja z zdravilom Itovebi v odmerku, manjšem za eno odmernostno raven (glejte preglednico 1).
3. stopnja	- Odložitev zdravljenja z zdravilom Itovebi do izboljšanja na ≤ 1. stopnjo. - Uvedba ali okrepitev ustreznega zdravljenja. Nadaljevanje zdravljenja z zdravilom Itovebi v odmerku, manjšem za eno odmernostno raven (glejte preglednico 1).
4. stopnja	Dokončna ukinitve zdravljenja z zdravilom Itovebi.
^a Na podlagi različice 5.0 meril CTCAE.	

Preglednica 4: Prilagajanje odmerka in obvladovanje drugih neželenih učinkov

Stopnja ^a	Priporočila
Za vse stopnje: uvedba podpornega zdravljenja in spremljanje, kot je klinično indicirano.	
1. stopnja	• Prilagajanje zdravila Itovebi ni potrebno.
2. stopnja	• Razmislek o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Itovebi, če je klinično indicirano, do izboljšanja na ≤ 1. stopnjo. • Nadaljevanje zdravljenja z zdravilom Itovebi z enakim odmerkom.
3. stopnja, prvi pojav	• Prekinitev zdravljenja z zdravilom Itovebi do izboljšanja na ≤ 1. stopnjo. • Na podlagi klinične ocene ponovna uvedba zdravila Itovebi v enakem odmerku ali odmerku, manjšem za eno odmerno raven (glejte preglednico 1).
3. stopnja, ponavljajoča ALI 4. stopnja, ki ni življenjsko ogrožajoča	• Prekinitev zdravljenja z zdravilom Itovebi do izboljšanja na ≤ 1. stopnjo. • Nadaljevanje zdravljenja z zdravilom Itovebi v odmerku, manjšem za eno odmerno raven (glejte preglednico 1).
4. stopnja, ki je življenjsko ogrožajoča	• Dokončna ukinitve zdravljenja z zdravilom Itovebi.
^a Na podlagi različice 5.0 meril CTCAE.	

Posebne populacije

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Itovebi pri otrocih in mladostnikih, starih od 0 do 17 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Starejši bolniki

Pri bolnikih, starih ≥ 65 let, odmerka zdravila Itovebi na osnovi populacijske farmakokinetične analize ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2). Za bolnike, stare ≥ 65 let, je na voljo malo podatkov (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Priporočeni začetni odmerek zdravila Itovebi pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (eGFR od 30 do < 60 ml/min glede na KLB-EPI) je 6 mg peroralno enkrat na dan, pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (eGFR < 30 ml/min glede na KLB-EPI) pa 3 mg peroralno enkrat na dan. Pri bolnikih z blago okvaro ledvic (eGFR od 60 do < 90 ml/min) odmerka ni treba prilagajati.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter (celokupni bilirubin od $> \text{ZMN}$ do $\leq 1,5 \text{ ZMN}$ ali AST $> \text{ZMN}$ in celokupni bilirubin $\leq \text{ZMN}$) odmerka ni treba prilagajati. Varnost in učinkovitost zdravila Itovebi pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter nista bili dokazani (glejte poglavje 5.2).

Način uporabe

Zdravilo Itovebi se jemlje peroralno. Tablete se lahko jemljejo s hrano ali brez nje. Tablete je treba pogoltniti cele in jih ni dovoljeno žvečiti, zdrobiti, raztopiti ali deliti.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in varnostni ukrepi

Hiperglikemija

Varnosti in učinkovitosti zdravila Itovebi pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 ali sladkorno boleznijo tipa 2, pri katerih je potrebno stalno antihiperglikemično zdravljenje, niso proučevali, ker so bili ti bolniki izključeni iz študije INAVO120. Samo 1 bolnik s sladkorno boleznijo tipa 2 je bil v študiji INAVO120 vključen v skupino, ki je prejela zdravilo Itovebi. To je treba upoštevati, preden se zdravilo Itovebi predpiše bolnikom s sladkorno boleznijo. Pri bolnikih z anamnezo sladkorne bolezni bo med zdravljenjem z zdravilom Itovebi morda potrebno okrepljeno antihiperglikemično zdravljenje in pogostejše spremljanje ravni glukoze na tešče. Zdravljenja z zdravilom Itovebi se ne sme pričeti, dokler se ravni glukoze na tešče ne optimizirajo. Pred uvedbo zdravila Itovebi se je treba posvetovati z zdravnikom, ki ima izkušnje z zdravljenjem hiperglikemije.

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Itovebi, so pogosto poročali o hiperglikemiji. Zabeležili so primere hude hiperglikemije, vključno s ketoacidozo s smrtnimi zapleti.

V študiji INAVO120 so hiperglikemijo obvladovali z antihiperglikemičnim zdravljenjem in prilagoditvijo odmerka zdravila Itovebi, kot je bilo klinično indicirano (glejte poglavje 4.8). Kot reševalno zdravljenje hiperglikemije se lahko uporabi kratkodelujoči insulin. Izkušenj z zdravilom Itovebi pri bolnikih, ki prejemajo insulin, je malo. Pri zdravljenju hiperglikemije je treba upoštevati možnost hipoglikemije zaradi antihiperglikemičnih zdravil (npr. insulina, sulfonilsečnin), pred prekinitvijo ali ukinitvijo zdravljenja z zdravilom Itovebi.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Itovebi je treba bolnike seznaniti z znaki in simptomi hiperglikemije (npr. prekomerna žeja, pogostejše uriniranje, zamegljen vid, zmedenost, oteženo dihanje ali povečan apetit ob sočasni izgubi telesne mase) in jim naročiti, naj nemudoma obvestijo zdravstvenega delavca v primeru pojava teh simptomov. Pred in med zdravljenjem je treba vzdrževati optimalno hidracijo.

Pri bolnikih je treba pred zdravljenjem z zdravilom Itovebi in v rednih intervalih med zdravljenjem preverjati raven glukoze na tešče (raven glukoze v plazmi na tešče [GPT] ali raven glukoze v krvi na tešče [GKT]) in vrednost HbA_{1c} (glejte preglednico 5). Pri bolnikih, ki imajo dejavnike tveganja za hiperglikemijo ali pri katerih se pojavi hiperglikemija, je treba razmisliti o spremljanju ravni glukoze na tešče v domačem okolju. Pri bolnikih z dejavniki tveganja za hiperglikemijo je smiselno razmisliti o premedikaciji z metforminom. Vse bolnike je treba poučiti o spremembah življenjskega sloga (npr. o spremembah prehrane, telesni aktivnosti).

Preglednica 5: Urnik merjenja glukoze na tešče in vrednosti HbA_{1C}

	Priporočena shema za spremljanje ravni glukoze na tešče in HbA_{1C} pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Itovebi
Ob presejanju, pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Itovebi	Meritev ravni GPT ali GKT in ravni HbA _{1C} ter optimizacija bolnikove ravni glukoze v krvi (glejte preglednico 2).
Po uvedbi zdravljenja z zdravilom Itovebi	Spremljanje/samokontrola ravni glukoze na tešče prvi teden (od 1. do 7. dne) enkrat na 3 dni, naslednje 3 tedne (od 8. do 28. dne) enkrat na teden, naslednjih 8 tednov enkrat na 2 tedna, nato enkrat na 4 tedne in kot je klinično indicirano.* Pri bolnikih z dejavniki tveganja za hiperglikemijo, ki med drugim vključujejo sladkorno bolezen (predstopnjo sladkorne bolezni), HbA_{1C} ≥ 5,7 %, ITM ≥ 30 kg/m², ≥ 45 let, anamnezo gestacijske sladkorne bolezni in družinsko anamnezo sladkorne bolezni, je treba razmisliti o pogostejšem spremljanju/samokontroli ravni glukoze na tešče, kot je klinično indicirano.* Pogostejše testiranje glukoze na tešče je potrebno pri bolnikih, ki sočasno prejemajo kortikosteroide, imajo sočasno okužbo ali druga stanja, pri katerih je morda potreben intenzivnejši nadzor nad uravnavanjem glikemije, da se prepreči poslabšanje motene presnove glukoze in morebitni zapleti, vključno z diabetično ketoacidozo. Pri teh bolnikih je poleg vrednosti glukoze na tešče priporočljivo spremljati tudi vrednost HbA_{1C} in raven ketonov (po možnosti v krvi). Po potrebi se lahko uvede ali prilagodi antihiperglikemično zdravljenje (glejte poglavje 4.2). Vrednost HbA_{1C} je treba spremljati vsake 3 mesece.
Če se po uvedbi zdravljenja z zdravilom Itovebi razvije hiperglikemija	Pogostejše spremljanje ravni glukoze na tešče, kot je klinično indicirano*. Glede na stopnjo hiperglikemije se lahko odmerjanje zdravila Itovebi prekine, zmanjša ali ukine, kot je opisano v preglednici 2 (glejte poglavje 4.2). Med antihiperglikemičnim zdravljenjem je treba še naprej spremljati raven glukoze v krvi na tešče 8 tednov vsaj enkrat na teden, nato vsaka 2 tedna in kot je klinično indicirano*.
* Vse meritve glukoze v krvi je treba opraviti po presoji zdravnika, kot je klinično indicirano.	

Stomatitis

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Itovebi, so poročali o stomatitisu (glejte poglavje 4.8). Glede na izrazitost stomatitisa se lahko odmerjanje zdravila Itovebi prekine, zmanjša ali dokončno ukine (glejte preglednico 3).

V študiji INAVO120 so za preprečevanje stomatitisa priporočali ustno vodo, ki vsebuje kortikosteroid. Med bolniki, ki so prejeli zdravilo Itovebi v kombinaciji s palbociklibom in fulvestrantom, je profilakso z deksametazonom prejelo 19,1 %, s triamcinolonom pa 1,2 % bolnikov.

Bolnikom je treba svetovati, naj ob prvih znakih stomatitisa začnejo z izpiranjem ust z ustno vodo, ki vsebuje kortikosteroide, in naj se izogibajo ustnim vodam, ki vsebujejo alkohol ali peroksid, saj z njihovo uporabo stanje lahko poslabšajo (glejte poglavje 4.8). Smiselno je svetovati tudi spremembe v prehrani (npr. izogibanje začinjeni hrani).

Uporaba pri bolnikih, ki so predhodno prejeli zaviralec CDK4/6

Podatkov o učinkovitosti kombinacije zdravila Itovebi, palbocikliba in fulvestranta je zelo malo pri bolnikih, ki so predhodno prejeli zaviralec CDK4/6 kot del neoadjuvantnega ali adjuvantnega zdravljenja. Učinkovitost je lahko pri takih bolnikih manjša.

Laktoza

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na filmsko obloženo tableto, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Zaviralci in induktorji CYP

Rezultati kliničnih študij kažejo, da za nastanek prevladujočih presnovkov inavolisiba niso odgovorni encimi CYP in da je glavna presnovna pot hidroliza. To kaže na majhno verjetnost klinično pomembnega medsebojnega delovanja med inavolisibom in zaviralci ali induktorji CYP.

Substrati CYP

Inavolisib inducira CYP3A in je časovno odvisen zaviralec CYP3A *in vitro*. Zato je treba inavolisib uporabljati previdno v kombinaciji z občutljivimi substrati CYP3A4 z ozkim terapevtskim oknom (npr. alfentanil, astemizol, cisaprid, ciklosporin, kinidin, sirolimus, takrolimus), saj lahko inavolisib poveča ali zmanjša sistemsko izpostavljenost tem substratom.

Poleg tega inavolisib inducira CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 in CYP2C19 *in vitro*. Zato je treba inavolisib uporabljati previdno v kombinaciji z občutljivimi substrati teh encimov z ozkim terapevtskim oknom (npr. paklitaksel, varfarin, fenitoin, s-mefenitoin), saj lahko inavolisib zmanjša sistemsko izpostavljenost tem substratom in posledično zmanjša učinkovitost.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske

Bolnicam je treba svetovati, naj med zdravljenjem z zdravilom Itovebi in še 1 teden po zadnjem odmerku zdravila Itovebi uporabljajo učinkovito metodo nehormonske kontracepcije.

Moški

Ni znano, ali je inavolisib prisoten v semenski tekočini. Da bi se izognili morebitni izpostavljenosti ploda med nosečnostjo, morajo moški bolniki s partnerkami v rodni dobi ali nosečimi partnerkami med zdravljenjem z zdravilom Itovebi in še 1 teden po zadnjem odmerku zdravila Itovebi uporabljati kondom.

Nosečnost

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Itovebi je treba preveriti, ali so ženske v rodni dobi noseče. Nosečnice je treba jasno seznaniti z možnim tveganjem za plod.

Podatkov o uporabi inavolisiba pri nosečnicah ni oziroma jih je malo. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Zdravila Itovebi ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Dojenje

Ni znano, ali se inavolisib/presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenčka/otroka ni mogoče izključiti. Med zdravljenjem z zdravilom Itovebi in še 1 teden po zadnjem odmerku zdravila Itovebi je treba prenehati z dojenjem.

Plodnost

Podatkov o vplivu inavolisiba na plodnost pri ljudeh ni na voljo. Na podlagi študij na živalih lahko inavolisib vpliva na plodnost pri samicah in samcih v rodni dobi (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Itovebi ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, saj so med zdravljenjem z zdravilom Itovebi poročali o utrujenosti.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Itovebi, so bili hiperglikemija (59,9 %), stomatitis (51,2 %), driska (48,1 %), trombocitopenija (48,1 %), utrujenost (37,7 %), anemija (37 %), navzea (27,8 %), zmanjšan apetit (23,5 %), izpuščaj (22,8 %), glavobol (21 %), zmanjšanje telesne mase (17,3 %), bruhanje (14,8 %) in okužbe sečil (13 %).

Najpogostejši resni neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Itovebi, so bili anemija (1,9 %), driska (1,2 %) in okužbe sečil (1,2 %).

Do trajne ukinitve zdravljenja z zdravilom Itovebi zaradi neželenega učinka je prišlo pri 3,1 % bolnikov. Neželeni učinki, zaradi katerih je bilo treba zdravljenje z zdravilom Itovebi dokončno ukiniti, so bili hiperglikemija (1,2 %), stomatitis (0,6 %), zvišanje alanin-transaminaze (ALT) (0,6 %) in zmanjšanje telesne mase (0,6 %).

Preglednica neželenih učinkov zdravila

Neželeni učinki zdravila, ki temeljijo na podatkih 162 bolnikov z lokalno napredovalim ali razsejanim rakom dojke, ki so v randomizirani študiji faze III INAVO120 in v obdobju po prihodu zdravila na trg prejeli zdravilo Itovebi v kombinaciji s palbociklibom in fulvestrantom, so navedeni po organskih sistemih MedDRA v preglednici 6. Mediana trajanja zdravljenja z zdravilom Itovebi v času analize je bila 9,2 meseca (razpon: od 0 do 38,8 meseca).

Znotraj vsakega organskega sistema so neželeni učinki razvrščeni po pogostnosti, pri čemer so najpogostejši učinki navedeni najprej. Ustrezna kategorija pogostnosti za vsak neželeni učinek temelji na naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 6: Neželeni učinki zdravila, opaženi pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Itovebi

Organski sistem Neželeni učinek	Zdravilo Itovebi + palbociklib + fulvestrant n = 162		
	kategorija pogostosti (vse stopnje)	vse stopnje, %	3. in 4. stopnja, %
Infekcijske in parazitske bolezni			
okužba sečil	zelo pogosti	13	1,2*
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			
trombocitopenija	zelo pogosti	48,1	14,2
anemija	zelo pogosti	37	6,2*
Presnovne in prehranske motnje			
hiperglikemija ^a	zelo pogosti	59,9	5,6*
zmanjšan apetit	zelo pogosti	23,5	0
hipokaliemija	zelo pogosti	16	2,5
hipokalcemija	pogosti	8,6	1,2*
ketoacidoza	občasni ^b	-	-
Bolezni živčevja			
glavobol	zelo pogosti	21	0
Očesne bolezni			
suho oko	pogosti	8,6	0
Bolezni prebavil			
stomatitis ^c	zelo pogosti	51,2	5,6*
driska	zelo pogosti	48,1	3,7*
navzea	zelo pogosti	27,8	0,6*
bolečina v trebuhu	zelo pogosti	15,4	0,6*
bruhanje	zelo pogosti	14,8	0,6*
disgevzija	pogosti	8,6	0
dispepsija	pogosti	8	0
Bolezni kože in podkožja			
izpuščaj ^d	zelo pogosti	22,8	0
alopecija	zelo pogosti	18,5	0
suha koža ^e	zelo pogosti	13	0
dermatitis ^f	pogosti	2,5	0
folikulitis	pogosti	1,2	0
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			
utrujenost	zelo pogosti	37,7	1,9*

Organski sistem Neželeni učinek	Zdravilo Itovebi + palbociklib + fulvestrant n = 162		
	kategorija pogostnosti (vse stopnje)	vse stopnje, %	3. in 4. stopnja, %
Preiskave			
zvišana raven alanin-aminotransferaze	zelo pogosti	17,3	3,7*
zmanjšanje telesne mase	zelo pogosti	17,3	3,7*
zvišana vrednost insulina v krvi	pogosti	6,2	0
Razvrstitev po merilih CTCAE, različica 5.0. * Dogodkov 4. stopnje niso opazili. ^a Vključuje hiperglikemijo, zvišano raven glukoze v krvi, hiperglikemično krizo, zvišano raven glikiranih serumskih beljakovin, okvarjeno toleranco za glukozo, sladkorno bolezen, sladkorno bolezen tipa 2 in zvišano raven glikoziliranega hemoglobina. ^b Neželeni učinki, o katerih so poročali po prihodu zdravila na trg. Kategorija pogostosti je bila ocenjena kot zgornja meja 95-% intervala zaupanja, izračunanega na podlagi skupnega števila bolnikov, ki so bili v kliničnih preskušanjih izpostavljeni zdravilu Itovebi. ^c Vključuje aftozno razjedo, glositis, glosodinijo, razjede ustnice, razjede v ustih, vnetje sluznic in stomatitis. ^d Vključuje izpuščaj, eritematozni izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj, papulozni izpuščaj, srbeč izpuščaj in pustulozni izpuščaj. ^e Vključuje suho kožo, kožne razpoke, kserozo in kseroderma. ^f Vključuje dermatitis, akneiformni dermatitis in bulozni dermatitis.			

Opis izbranih neželenih učinkov

Hiperglikemija

V študiji INAVO120 so o hiperglikemiji katere koli stopnje poročali pri 59,9 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Itovebi v kombinaciji s palbociklibom in fulvestrantom; o dogodkih 2. in 3. stopnje so poročali pri 38,3 % oziroma 5,6 % bolnikov (na podlagi meril CTCAE, različica 5.0). Pri bolnikih, pri katerih se je pojavila hiperglikemija, je bil delež novega pojava hiperglikemije največji v prvih dveh mesecih zdravljenja, mediana časa do prvega pojava je bila 7 dni (razpon: od 2 do 955 dni).

Od 97 bolnikov, ki so prejeli zdravilo Itovebi v kombinaciji s palbociklibom in fulvestrantom in so imeli hiperglikemijo, jih je 74,2 % (72/97) prejelo antihiperglikemična zdravila, vključno z zaviralci SGLT2, tiazolidindioni in zaviralci DPP-4 za profilakso ali zdravljenje hiperglikemije. Vsi bolniki, ki so prejeli antihiperglikemična zdravila, so prejeli metformin kot samostojno zdravilo ali v kombinaciji z drugimi antihiperglikemičnimi zdravili (t.j. z insulinom, zaviralci DPP-4 in sulfonilsečninami), 11,3 % (11/97) pa je prejelo insulin (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih z ravno glukoze v krvi na tešče > 160 mg/dl (> 8,9 mmol/l) z izboljšanjem ravni glukoze na tešče za vsaj eno stopnjo (glejte preglednico 2) (n = 52) je bila mediana časa do izboljšanja 8 dni (razpon: od 2 do 43 dni).

Hiperglikemija je privedla do prekinitve zdravljenja z zdravilom Itovebi pri 27,8 %, do zmanjšanja odmerka zdravila Itovebi pri 2,5 % in ukinitve zdravljenja z zdravilom Itovebi pri 1,2 % bolnikov.

Stomatitis

O stomatitisu so poročali pri 51,2 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Itovebi v kombinaciji s palbociklibom in fulvestrantom; o dogodkih 1. stopnje so poročali pri 32,1 % bolnikov, o dogodkih 2. stopnje pri 13,6 % bolnikov in o dogodkih 3. stopnje pri 5,6 % bolnikov. Pri bolnikih, pri katerih se je pojavil stomatitis, je bila mediana časa do prvega pojava 13 dni (razpon: od 1 do 610 dni).

Zaradi stomatitisa ob zdravljenju z zdravilom Itovebi je bilo treba zdravljenje prekiniti pri 9,9 %, odmerke je bilo treba zmanjšati pri 3,7 % in zdravljenje dokončno ukiniti pri 0,6 % bolnikov.

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Itovebi v kombinaciji s palbociklibom in fulvestrantom, je 24,1 % bolnikov za zdravljenje stomatitisa uporabljalo ustno vodo, ki je vsebovala deksametazon (glejte poglavje 4.4).

Driska

O driski so poročali pri 48,1 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Itovebi v kombinaciji s palbociklibom in fulvestrantom; o dogodkih 1. stopnje so poročali pri 27,8 % bolnikov, o dogodkih 2. stopnje pri 16,7 % bolnikov in o dogodkih 3. stopnje pri 3,7 % bolnikov. Pri bolnikih, ki so imeli drisko, je bila mediana časa do prvega pojava 15 dni (razpon: od 2 do 602 dni).

Zaradi driske ob zdravljenju z zdravilom Itovebi je bilo treba prekiniti zdravljenje pri 6,8 % bolnikov, odmerke pa zmanjšati pri 1,2 % bolnikov. Dokončna ukinitve zdravljenja z zdravilom Itovebi ni bila potrebna pri nobenem bolniku.

Antidiaroična zdravila (npr. loperamid) so za obvladovanje simptomov uporabili pri 28,4 % bolnikov, ki so zdravilo Itovebi prejeli v kombinaciji s palbociklibom in fulvestrantom.

Starejši bolniki

Primerjava varnosti zdravila Itovebi pri bolnikih, starih ≥ 65 let (14,8 %), z mlajšimi bolniki (85,2 %) kaže na večjo potrebo po prilagoditvah oziroma prekinitvah odmerjanja zdravila Itovebi (79,2 % v primerjavi z 68,1 %).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Največji odmerek zdravila Itovebi, uporabljen v študiji INAVO120, je bil pri enem bolniku 18 mg. To nenamerno preveliko odmerjanje je izzvenelo v enem dnevu in ni zahtevalo zdravljenja ali povzročilo spremembe odmerka katerega koli študijskega zdravila.

Bolnike, pri katerih pride do prevelikega odmerjanja, je treba skrbno spremljati in uvesti podporno oskrbo. Za zdravilo Itovebi ni znanih antidotov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), zaviralci PI3K, oznaka ATC: L01EM06

Mehanizem delovanja

Inavolisib je zaviralec alfa izoformne katalitične podenote beljakovine fosfatidilinozitol-4,5-bisfosfat 3-kinaze (PI3K) (p110 α ; kodira jo gen *PIK3CA*). Poleg tega inavolisib spodbuja razgradnjo mutirane p110 α (razgrajevalec mutirane podenote). Aktivnost signalne poti PI3K je pri HR-pozitivnem raku dojk pogosto motena, običajno zaradi aktivirajočih mutacij *PIK3CA*. Inavolisib z dvojnimi mehanizmom delovanja zavira aktivnost nadaljnjih tarč na poti PI3K, vključno z AKT, kar vodi v zmanjšano celično proliferacijo in indukcijo apoptoze v celičnih linijah raka dojk s prisotno mutacijo *PIK3CA*.

Klinična učinkovitost in varnost

Lokalno napredovali ali razsejani rak dojk

Na osnovi podatkov iz študije INAVO120 zgoraj navedena skupina bolnikov vključuje hormonsko neodzivne bolnike (ponovitev bolezni med adjuvantnim endokrinim zdravljenjem ali v 12 mesecih po zaključku adjuvantnega endokrinega zdravljenja), ki predhodno še niso bili zdravljeni zaradi lokalno napredovale ali razsejane bolezni.

INAVO120

Učinkovitost zdravila Itovebi v kombinaciji s palbociklibom in fulvestrantom so ocenjevali v randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji faze III pri odraslih bolnikih s HR-pozitivnim, HER2-negativnim, lokalno napredovalim ali razsejanim rakom dojk s prisotno mutacijo *PIK3CA*, pri katerih je bolezen napredovala med adjuvantnim endokrinim zdravljenjem ali v 12 mesecih po zaključenem adjuvantnem endokrinem zdravljenju (hormonsko rezistentni bolniki) in ki predhodno niso prejeli sistemskega zdravljenja za lokalno napredovalo ali razsejano bolezen. V študijo so bili vključeni bolniki, ki so predhodno prejeli (neo)adjuvantno endokrino zdravljenje, vključno z zaviralcem CDK4/6, če je do napredovanja prišlo v > 12 mesecih od zaključka (neo)adjuvantnega zdravljenja z zaviralcem CDK4/6, in ki so imeli vrednost HbA_{1c} < 6 % in raven glukoze v krvi na tešče < 126 mg/dl. V študijo niso bili vključeni bolniki s sladkorno boleznijo tipa 1 ali sladkorno boleznijo tipa 2, pri katerih je bilo ob uvedbi študijskega zdravljenja potrebno antihiperglikemično zdravljenje, bolniki, ki so bili predhodno zdravljeni s fulvestrantom (razen v okviru neoadjuvantnega zdravljenja, ki je trajalo ≤ 6 mesecev), in bolniki z znanimi in nezdravljenimi ali aktivnimi zasevki v centralnem živčnem sistemu (ki so v napredovanju ali zahtevajo za obvladovanje simptomov zdravljenje z antikonvulzivi ali kortikosteroidi).

Status mutacije *PIK3CA* so prospektivno določili z analizo cirkulirajoče tumorske DNA (ctDNA), pridobljene iz plazme, z uporabo testa sekvenciranja naslednje generacije (NGS – Next Generation Sequencing) (test FoundationOne® Liquid CDx ali PredicineCARE™), ki so ga izvedli v centralnem laboratoriju (87,4 %) ali pa v lokalnih laboratorijih (12,6 %) z uporabo različnih validiranih metod verižnih reakcij s polimerazo (PCR) ali testov NGS na tumorskem tkivu ali plazmi. Za vključitev so bile primerne naslednje mutacije *PIK3CA* na navedenih položajih aminokislin: 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 in M1043I/T/V. V vzorcu vsakega od vključenih bolnikov je bila identificirana vsaj ena ustrezna mutacija *PIK3CA* v vsaj enem položaju teh aminokislin. Glede na rezultate centralnega testiranja s preskusom FoundationOne® Liquid CDx so bile najbolj pogoste spremembe *PIK3CA* kratke variacije aminokislin H1047 (n = 115; 42,6 %), E545 (n = 58; 21,5 %) in E542

(n = 39, 14,4 %). Pri 25 bolnikih je bila v vzorcih prisotna več kot ena sprememba *PIK3CA* (t.j. več mutacij *PIK3CA*), pri 33 bolnikih pa so bile prisotne manj pogoste spremembe *PIK3CA*.

Skupno 325 bolnikov so v razmerju 1 : 1 randomizirali v skupino, ki je prejela zdravilo Itovebi 9 mg (n = 161) ali placebo (n = 164) peroralno enkrat na dan, v kombinaciji s palbociklibom in fulvestrantom, do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Ženske pred menopavzo/v perimenopavzi in moški so poleg tega ves čas zdravljenja prejeli tudi agonist LHRH.

Randomizacija je bila stratificirana glede na prisotnost visceralne bolezni (da ali ne), endokrino rezistenco (primarno ali sekundarno) in geografsko območje (Severna Amerika/Zahodna Evropa, Azija, drugo).

Izhodiščne demografske značilnosti in značilnosti bolezni so bile: mediana starosti 54 let (razpon: od 27 do 79 let, 18,2 % je bilo starih ≥ 65 let); 98,2 % je bilo žensk; 38,2 % jih je bilo pred menopavzo/v perimenopavzi; 58,8 % je bilo belcev, 38,2 % Azijcev, 2,5 % neznano, 0,6 % temnopoltih oziroma Afroameričanov; 6,2 % Hispancev oziroma Latinoameričanov; stanje zmogljivosti po ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) je bilo 0 (63,4 %) ali 1 (36,3 %). Najpogosteje uporabljena adjuvantna endokrina terapija sta bila tamoksifen (56,9 %) in zaviralci aromataze (50,2 %). Trije (0,9 %) bolniki so predhodno prejeli zdravljenje z zaviralci CDK4/6. Demografske značilnosti in izhodiščne značilnosti bolezni so bile med študijskima skupinama uravnotežene in primerljive.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS – Progression-Free Survival) po oceni raziskovalca po merilih za ocenjevanje odgovora na zdravljenje pri solidnih tumorjih (RECIST – Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), različica 1.1. Sekundarni opazovani dogodki so vključevali celokupno preživetje (OS – Overall Survival), stopnjo objektivnega odziva (ORR – Objective Response Rate), najboljši celokupni odziv (BOR – Best Overall Response), stopnjo klinične koristi (CBR – Clinical Benefit Rate), trajanje odziva (DOR – Duration of Response) in čas do potrjenega poslabšanja (TTCD – Time to Confirmed Deterioration) bolečine, telesne zmogljivosti in splošnega zdravstvenega stanja/z zdravjem povezane kakovosti življenja (HRQoL – Health-Related Quality of Life).

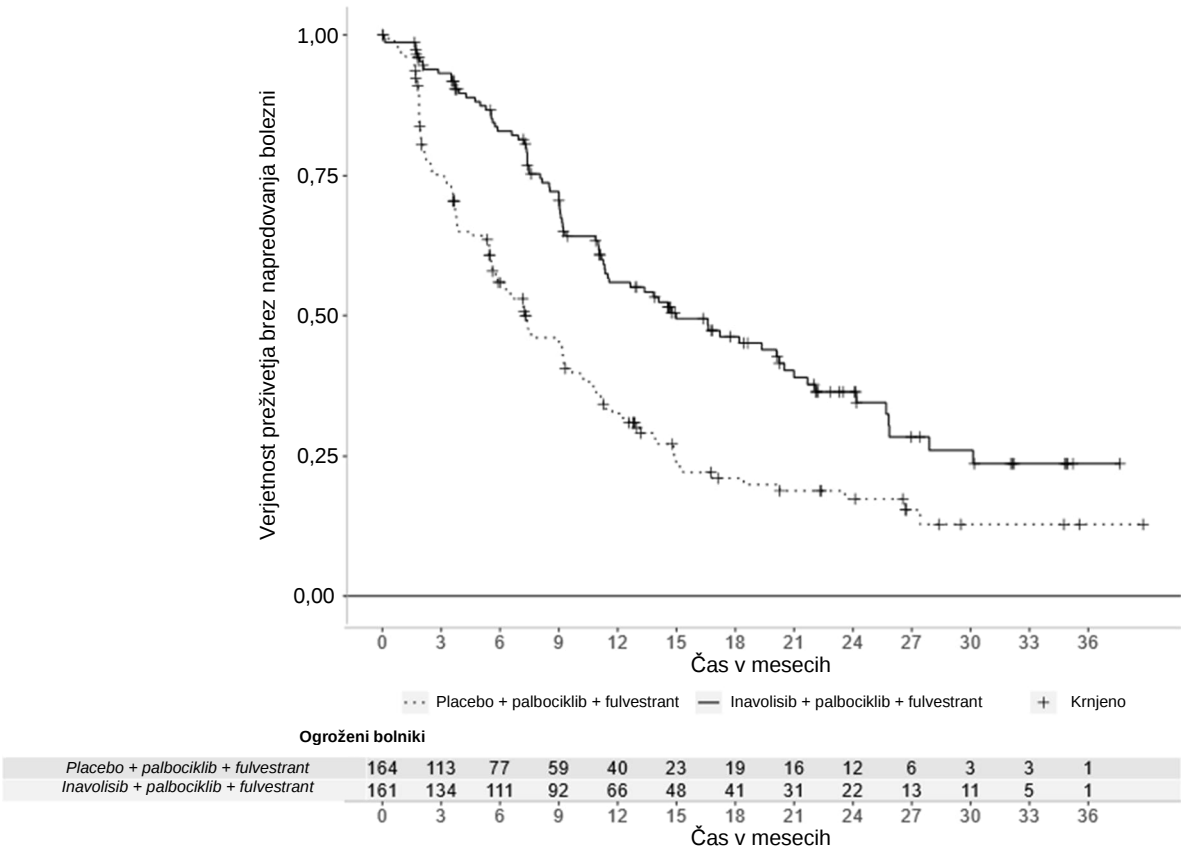
Rezultati učinkovitosti so povzeti v preglednici 7, na sliki 1 in sliki 2. Rezultati PFS po oceni raziskovalca so bili podprti s skladnimi rezultati slepe neodvisne centralne ocene (BICR – Blinded Independent Central Review).

Preglednica 7: Rezultati študije INAVO120 glede učinkovitosti pri bolnikih z lokalno napredovalim ali razsejanim rakom dojke

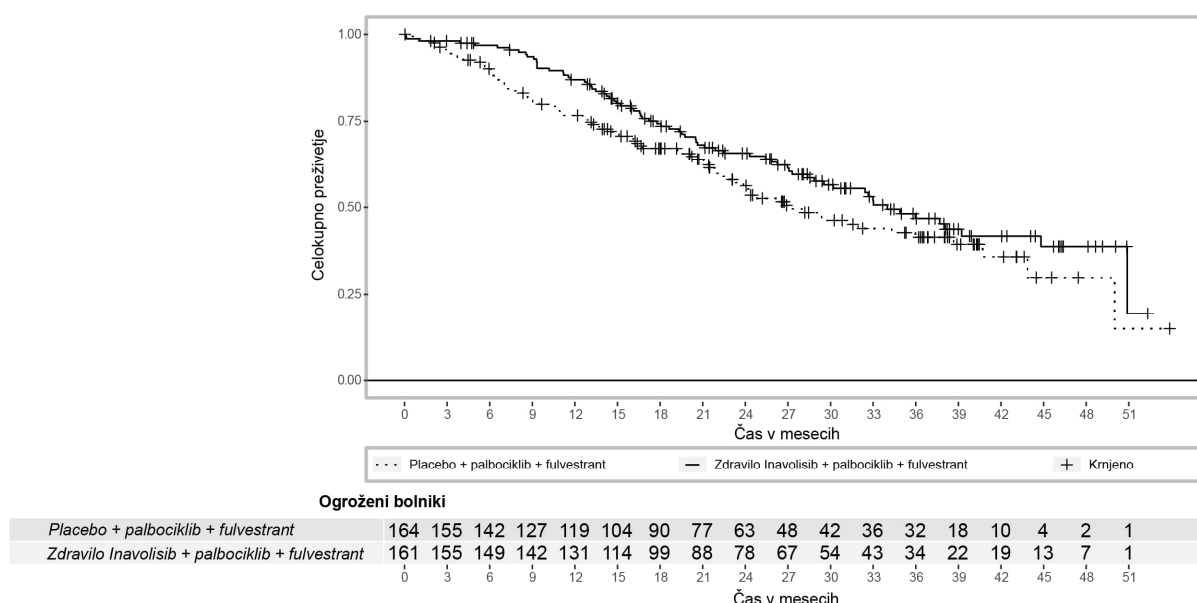
Opazovani dogodek učinkovitosti	Zdravilo Itovebi + palbociklib + fulvestrant n = 161	Placebo + palbociklib + fulvestrant n = 164
Preživetje brez napredovanja bolezni po oceni raziskovalca ^a		
Bolniki z dogodkom, n (%)	82 (50,9)	113 (68,9)
Povprečje, v mesecih (95-% IZ)	15 (11,3; 20,5)	7,3 (5,6; 9,3)
Razmerje ogroženosti (95-% IZ)	0,43 (0,32; 0,59)	
p-vrednost	< 0,0001	
Celokupno preživetje ^{b,c}		
Bolniki z dogodkom, n (%)	72 (44,7)	82 (50)
Povprečje, v mesecih (95-% IZ)	34 (28,4; 44,8)	27 (22,8; 38,7)
Razmerje ogroženosti (95-% IZ)	0,67 (0,48; 0,94)	

Opazovani dogodek učinkovitosti	Zdravilo Itovebi + palbociklib + fulvestrant n = 161	Placebo + palbociklib + fulvestrant n = 164
p-vrednost	0,0190	
Objektivni odziv ^{b,d}		
Bolniki s CR ali PR, n (%)	101 (62,7)	46 (28)
95-% IZ	(54,8; 70,2)	(21,3; 35,6)
p-vrednost	< 0,0001	
Trajanje odziva ^b		
Mediana DOR, v mesecih (95-% IZ)	19,2 (14,7; 28,3)	11,1 (8,5; 20,2)
IZ = interval zaupanja; CR = popolni odgovor [Complete Response]; PR = delni odgovor [Partial Response]; DOR = trajanje odziva [Duration of Response]		
^a Po merilih RECIST 1.1. Na podlagi primarne analize (končni datum zajema kliničnih podatkov: 29. september 2023).		
^b Na podlagi končne analize celokupnega preživetja (končni datum zajema kliničnih podatkov: 15. november 2024).		
^c Vnaprej določena meja za statistično značilnost je bila $p < 0,0469$.		
^d Po merilih RECIST 1.1. ORR je opredeljen kot delež bolnikov s CR ali PR dvakrat zaporedoma v ≥ 4 -tedenskem razmiku po presoji raziskovalca.		

Slika 1: **Preživetje brez napredovanja bolezni po oceni raziskovalca pri bolnikih z lokalno napredovalim ali razsejanim rakom dojk v študiji INAVO120**



Slika 1: Celokupno preživetje pri bolnikih z lokalno napredovalim ali razsejanim rakom dojk v študiji INAVO120



Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Itovebi za vse podskupine pediatrične populacije z rakom dojk (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko inavolisiba so ovrednotili pri zdravih osebah in pri bolnikih z lokalno napredovalimi ali razsejanimi solidnimi tumorji s prisotno mutacijo *PIK3CA*, vključno z rakom dojk. Uporabili so peroralno odmerjanje od 6 mg do 12 mg na dan in pri zdravih osebah enkratni odmerek 9 mg.

Farmakokinetika inavolisiba je prikazana kot geometrično povprečje (geometrični koeficient variacije [geometrični KV]%) po dajanju odobrenega priporočenega odmerka, razen če ni navedeno drugače. Na podlagi analize populacijske farmakokinetike je bila AUC inavolisiba v stanju dinamičnega ravnovesja 1019 h*ng/ml (29 %), C_{max} pa 67 ng/ml (28 %). Stanje dinamičnega ravnovesja koncentracije je predvidoma doseženo do 5. dne.

Pri odmerjanju 9 mg enkrat dnevno je bilo geometrično povprečje razmerja kopičenja približno 2-kratnik.

Absorpcija

Čas do najvišje plazemske koncentracije (t_{max}) je bil dosežen po mediani 3 ur (razpon: od 0,5 do 4 ure) v stanju dinamičnega ravnovesja po odmerjanju inavolisiba 9 mg na dan na tešče.

Absolutna peroralna biološka uporabnost inavolisiba je bila 76 %.

Učinek hrane

Klinično pomembnega vpliva hrane na izpostavljenost inavolisibu niso opazili. Razmerje geometrične sredine (GMR – Geometric Mean Ratio) (90-% IZ) za AUC_{0-24} , s katerim so primerjali jemanje s hrano in jemanje na tešče, je bilo 0,895 (0,737–1,09) po enkratnem odmerku in 0,876 (0,701–1,09) v stanju dinamičnega ravnovesja. GMR (90-% IZ) za C_{max} , s katerim so primerjali jemanje s hrano in

jemanje na tešče, je bil 0,925 (0,748–1,14) po enkratnem odmerku in 0,910 (0,712–1,16) v stanju dinamičnega ravnovesja.

Porazdelitev

Vezava inavolisiba na beljakovine v plazmi pri ljudeh je 37 % in ni videti, da bi bila v preskušanem razponu koncentracije (0,1–10 µM) odvisna od koncentracije. Pri ljudeh je ocenjeni peroralni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja na podlagi populacijske farmakokinetične analize 155 l (26 %).

Biotransformacija

Po peroralni uporabi enkratnega 9-mg odmerka radioaktivno označenega inavolisiba pri zdravih osebah je bila glavna z zdravilom povezana spojina v plazmi in urinu matična učinkovina. Glavna presnovna pot je hidroliza. Specifičnih encimov za hidrolizo, vključenih v presnovo inavolisiba, niso ugotovili.

Izločanje

Po peroralni uporabi enkratnega 9-mg radioaktivno označenega inavolisiba pri zdravih osebah je bilo 48,5 % danega odmerka prisotnega v urinu (40,4 % nespremenjenega) in 48 % v blatu (10,8 % nespremenjenega).

V kliničnih študijah je bilo geometrično povprečje individualne ocene razpolovnega časa izločanja inavolisiba po enkratnem 9-mg odmerku na podlagi analize populacijske farmakokinetike 15 ur (24 %). Ocenjeni celokupni očistek inavolisiba je 8,8 l/h (29 %).

Linearnost/nelinearnost

Omejeni podatki kažejo sorazmernost odmerka v preskušanem razponu odmerkov (od 6 do 12 mg) za C_{max} in AUC_{0-24} pri enkratnem odmerku ter za AUC_{0-24} v stanju dinamičnega ravnovesja, podatki za C_{max} v stanju dinamičnega ravnovesja pa kažejo na nesorazmernost.

Medsebojno delovanje zdravil

Rezultati kliničnih študij kažejo, da za nastanek prevladujočih presnovkov inavolisiba niso odgovorni encimi CYP, kar kaže na majhno verjetnost klinično pomembnega medsebojnega delovanja med inavolisibom in zaviralci ali induktorji CYP. Poleg tega rezultati *in vitro* kažejo, da inavolisib ne zavira encimov CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ali CYP2D6.

Študije *in vitro* so pokazale, da inavolisib nima potenciala za zaviranje katerega od pomembnih preskušanih prenašalcev. Poleg tega je inavolisib substrat P-glikoproteina (P-gp) in beljakovine odpornosti pri raku dojk (BCRP – Breast Cancer Resistance Protein) *in vitro*. Vendar pa na podlagi splošnih farmakokinetičnih značilnosti inavolisiba ni pričakovati, da bi zaviralci ali induktorji P-gp in/ali BCRP povzročali klinično pomembno medsebojno delovanje z inavolisibom.

Posebne populacije

Starejši bolniki

Pri bolnikih, starih 65 let ali več, in bolnikih, mlajših od 65 let, na podlagi analize populacijske farmakokinetike niso opazili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki inavolisiba. Od 162 bolnikov, ki so prejeli Itovebi v študiji INAVO120, jih je bilo 24 starih ≥ 65 let.

Okvara ledvic

Analize populacijske farmakokinetike so pokazale, da blaga okvara ledvic ni klinično pomemben dejavnik pri izpostavljenosti inavolisibu. Farmakokinetika inavolisiba pri bolnikih z blago okvaro ledvic (eGFR od 60 do < 90 ml/min) je bila podobna kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (eGFR od 30 do < 60 ml/min) je bila AUC inavolisiba za 73 % večja, $C_{\max}$ pa za 11 % večja kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic (eGFR $\geq$ 90 ml/min); pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (eGFR < 30 ml/min) je bila AUC inavolisiba za 123 % večja, $C_{\max}$ pa za 33 % večja kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic.

Okvara jeter

Analize populacijske farmakokinetike so pokazale, da blaga okvara jeter ni klinično pomemben dejavnik pri izpostavljenosti inavolisibu. Farmakokinetika inavolisiba pri bolnikih z blago okvaro jeter (celokupni bilirubin od > ZMN do $\leq 1,5 \times$ ZMN ali AST > ZMN in celokupni bilirubin $\leq$ ZMN) je bila podobna kot pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter. Vpliva zmerne do hude jetrne okvare na farmakokinetiko inavolisiba niso proučevali.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Genotoksičnost

Inavolisib v bakterijskem testu mutageneze ni bil mutagen.

Inavolisib je *in vitro* pokazal klastogenost, vendar v *in vivo* pri študijah mikrojedr in kometnem testu pri podganah pri odmerkih do največjega toleriranega odmerka (MTD – Maximum Tolerated Dose), ki je bil 16-kratnik izpostavljenosti kliničnemu odmerku 9 mg, niso odkrili z inavolisibom povzročene genotoksičnosti (klastogenost, anevgenost ali poškodba DNA).

Kancerogenost

Študij kancerogenosti z inavolisibom niso izvedli.

Toksičnost za razvoj

Študija embriofetalnega razvoja pri podganah Sprague-Dawley je pokazala od odmerka odvisne učinke na razvoj zarodka in ploda, ki so vključevali zmanjšanje telesne mase ploda in mase placente, spontani splav, manjše preživetje ploda in teratogenost (zunanje, visceralne in skeletne malformacije ploda), pri čemer je bila izpostavljenost matere pri NOAEL 0,2-kratnik izpostavljenosti kliničnega odmerka 9 mg.

Plodnost

Namenskih študij plodnosti z inavolisibom niso izvedli.

Pri podganih samcih so opazili od odmerka odvisno atrofijo prostate in semenskih mešičkov ter zmanjšano maso organov brez skladno s tem mikroskopsko vidnih sprememb v epididimisu in testisih (pri $\geq$ NOAEL, ki je znašal 0,4-kratnik izpostavljenosti kliničnega odmerka 9 mg). Te ugotovitve so bili reverzibilne. Pri pasjih samcih so po 4 tednih odmerjanja (pri $\geq$ 2-kratniku izpostavljenosti kliničnega odmerka 9 mg) opazili žariščno zgostitev vsebine semenskih cev in spermatid z več jedri v modih ter epitelijsko degeneracijo/nekrozo v epididimisu. Po 3 mesecih odmerjanja pri do 1,2-kratni izpostavljenosti kliničnega odmerka 9 mg so opazili reverzibilno zmanjšanje skupnega števila spermijev, pri čemer je bila raven brez opaženega neželenega učinka (NOAEL) 0,4-kratnik izpostavljenosti kliničnega odmerka 9 mg. V modih ali epididimisu ni bilo mikroskopskih sprememb, povezanih z inavolisibom, ali učinkov na koncentracijo, gibljivost ali morfologijo semenčic.

Pri podganjih samicah so opazili minimalno do blago atrofijo maternice in nožnice, zmanjšanje ovarijskih foliklov in spremembe, ki nakazujejo na prekinitev/spremembo estralnega cikla (pri $\geq 1,2$ -kratniku izpostavljenosti kliničnega odmerka 9 mg), z 0,5-kratno izpostavljenostjo NOAEL pri kliničnem odmerku 9 mg. Teh ugotovitev po obdobju okrevanja v 4-tedenski študiji toksičnosti niso opazili. V 3-mesečni študiji na podganah niso ocenjevali okrevanja.

Drugo

Med neželenimi učinki, ki jih v kliničnih študijah niso opazili, pri živalih pa so jih opazili pri ravni izpostavljenosti, podobni ravni klinične izpostavljenosti, in bi lahko bili pomembni za klinično uporabo, so bili vnetja pri psih in degeneracija očesne leče pri podganah. Vnetje je bilo skladno s pričakovanimi farmakološkimi učinki zaviranja PI3K, ki je bilo na splošno odvisno od odmerka in reverzibilno. Minimalna degeneracija lvalen leče, ki so jo opazili pri nekaterih podganah (pri $\geq 3,6$ -kratniku izpostavljenosti kliničnega odmerka 9 mg), je bila opredeljena kot ireverzibilna.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete zdravila Itovebi 3 mg in 9 mg

laktoza monohidrat
magnezijev stearat (E 470b)
mikrokristalna celuloza (E 460)
natrijev karboksimetilškrob

Filmska obloga zdravila Itovebi 3 mg

delno hidrolizirani polivinilalkohol
titanov dioksid (E 171)
makrogol
smukec (E 553b)
rdeči železov oksid (E 172)

Filmska obloga zdravila Itovebi 9 mg

delno hidrolizirani polivinilalkohol
titanov dioksid (E 171)
makrogol
smukec (E 553b)
rdeči železov oksid (E 172)
rumeni železov oksid (E 172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Perforirani pretisni omoti za enkratni odmerek iz Alu/Alu (aluminij/aluminij) v škatlah s po 28 × 1 filmsko obloženo tableto.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 18. julij 2025

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na poseben recept in le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Itovebi 3 mg filmsko obložene tablete
inavolisib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 3 mg inavolisiba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi laktozo. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

28 × 1 filmsko obložena tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/25/1942/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

itovebi 3 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Itovebi 3 mg tablete
inavolisib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Roche Registration GmbH

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PON TOR SRE ČET PET SOB NED

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Itovebi 9 mg filmsko obložene tablete
inavolisib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 9 mg inavolisiba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi laktozo. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

28 × 1 filmsko obložena tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/25/1942/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

itovebi 9 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Itovebi 9 mg tablete
inavolisib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Roche Registration GmbH

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PON TOR SRE ČET PET SOB NED

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Itovebi 3 mg filmsko obložene tablete

Itovebi 9 mg filmsko obložene tablete

inavolisib

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Itovebi in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Itovebi
3. Kako jemati zdravilo Itovebi
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Itovebi
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Itovebi in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Itovebi

Zdravilo Itovebi vsebuje učinkovino inavolisib, ki spada v skupino zdravil, imenovanih zaviralci PI3K.

Za kaj uporabljamo zdravilo Itovebi

Zdravilo Itovebi se uporablja za zdravljenje odraslih z vrsto raka dojk, imenovano:

- ER-pozitiven (pozitiven za estrogenske receptorje)
- HER2-negativen (negativen za receptor 2 za humani epidermalni rastni faktor)

Uporablja se pri bolnikih, pri katerih se je rak med hormonskim zdravljenjem ali v 12 mesecih po zaključenem hormonskem zdravljenju raka ponovil. Zdravilo Itovebi se uporablja, če:

- ima rak spremembo (mutacijo) v genu, imenovanem PIK3CA, in
- se je razširil v okolno tkivo ali bezgavke ali v druge dele telesa (razsejana bolezen).

Pri bolnikih, ki so se predhodno zdravili z "zaviralcem CDK 4/6", mora od prenehanja zdravljenja z "zaviralcem CDK 4/6" do ponovitve raka dojk preteči najmanj 12 mesecev.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Itovebi bo zdravnik preveril, ali gre pri vašem raku za mutacijo PIK3CA.

Kako deluje zdravilo Itovebi

Zdravilo Itovebi deluje tako, da zavira učinke beljakovine, imenovane p110 alfa. To beljakovino proizvaja gen *PIK3CA*. Mutacija v tem genu lahko povzroči hitrejšo rast in razmnoževanje rakavih celic. Zdravilo Itovebi lahko z zaviranjem te beljakovine zmanjša rast in širjenje raka ter pomaga uničiti rakave celice.

Katera druga zdravila se uporabljajo skupaj z zdravilom Itovebi

Zdravilo Itovebi se uporablja v kombinaciji s palbociklibom in fulvestrantom, ki se uporabljata za zdravljenje raka dojke.

Pri ženskah, ki še niso dosegle menopavze, in pri moških se zdravljenje z zdravilom Itovebi kombinira tudi z agonistom sproščujočega hormona za luteinizirajoči hormon (LHRH – Luteinising Hormone-Releasing Hormone).

Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo teh zdravil.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Itovebi

Ne jemljite zdravila Itovebi

- če ste alergični na inavolisib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Itovebi se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če ste kdaj imeli:

- visoko raven sladkorja v krvi, sladkorno bolezen ali znake visoke ravni sladkorja v krvi (hiperglikemija), kot so močna žeja in suha usta, pogostejše uriniranje kot običajno, izločanje večjih količin urina kot običajno, utrujenost, slabost, povečan apetit, ki ga spremlja izguba telesne mase, zamegljen vid in/ali vrtoglavica;
- težave z delovanjem ledvic.

Takoj obvestite zdravnika, če se vam med jemanjem zdravila Itovebi pojavi kateri od naslednjih neželenih učinkov (za več informacij glejte "Resni neželeni učinki" v poglavju 4):

- visoka raven krvnega sladkorja (hiperglikemija) – med zdravljenjem z zdravilom Itovebi vam bo zdravnik naročil, da pijete več vode;
- vnetje ustne sluznice (stomatitis).

Morda bo moral zdravnik zdraviti te simptome, začasno prekiniti zdravljenje z zdravilom Itovebi ali zmanjšati odmere oziroma to zdravilo dokončno ukiniti.

Spremljanje med zdravljenjem z zdravilom Itovebi

Zdravnik bo pred in med zdravljenjem z zdravilom Itovebi redno opravljal krvne preiskave. To je potrebno zaradi spremljanja ravni sladkorja v krvi.

Zdravnik vas bo morda tudi prosil, da med zdravljenjem z zdravilom Itovebi spremljate raven krvnega sladkorja doma.

- Zdravnik vam bo povedal, kdaj natančno morate meriti krvni sladkor.
- V prvih 4 tednih zdravljenja bo to potrebno pogosteje. Če niste prepričani, kako izmeriti krvni sladkor, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Glede na rezultate bo zdravnik izvedel vse potrebne ukrepe, npr. predpisal bo zdravilo za znižanje ravni sladkorja v krvi. Če bo treba, se lahko zdravnik, da zniža raven krvnega sladkorja, odloči za

prekinitev zdravljenja z zdravilom Itovebi ali pa za zmanjšanje odmerka zdravila Itovebi. Zdravnik se lahko odloči tudi za dokončno ukinitve zdravljenja z zdravilom Itovebi.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila se ne sme dajati otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18 let. Zdravilo Itovebi v tej starostni skupini namreč ni bilo proučevano.

Druga zdravila in zdravilo Itovebi

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravilo Itovebi lahko namreč poveča ali zmanjša učinkovitost nekaterih zdravil. To vključuje tudi zdravila, ki ste jih dobili brez recepta, in zdravila rastlinskega izvora.

Še posebno zdravniku ali farmacevtu povejte, če jemljete:

- alfentanil (zdravilo za zdravljenje bolečine in anestezijo),
- astemizol (zdravilo za zdravljenje alergij),
- cisaprid (zdravilo za zdravljenje zgage in refluksa),
- paklitaksel (zdravilo za zdravljenje različnih rakov),
- kinidin (zdravilo za zdravljenje nekaterih rakov in nerednega srčnega utripa),
- varfarin (zdravilo za zdravljenje ali preprečevanje krvnih strdkov),
- zdravilo za preprečevanje epileptičnih napadov (kot je fenitoin in S-mefenitoin),
- zdravilo, ki vpliva na imunski sistem (ciklosporin, sirolimus in takrolimus).

Naštetih zdravil niso vsa, ki bi lahko medsebojno delovala z zdravilom Itovebi. Zdravnika ali farmacevta vprašajte, če niste prepričani, da je vaše zdravilo eno od zgoraj naštetih.

Nosečnost

- Če ste noseči, zdravila Itovebi ne smete jemati. Zdravilo Itovebi lahko škoduje nerojenemu otroku.
- Če ste ženska, ki lahko zanosi, bo zdravnik pred začetkom zdravljenja z zdravilom Itovebi preveril, da niste noseči. To lahko vključuje opravljanje nosečnostnega testa.
- Če med jemanjem tega zdravila zanosite, o tem takoj obvestite zdravnika.
- Če vi ali vaš partner načrtujete otroka, se pred uporabo tega zdravila posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Kontracepcija za moške in ženske

- Če ste ženska, ki lahko zanosi, morate med zdravljenjem in še 1 teden po prenehanju jemanja zdravila Itovebi uporabljati nehormonsko obliko kontracepcije. O ustreznih metodah se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Če ste moški in imate partnerko, ki je noseča ali bi lahko zanosila, morate med zdravljenjem in še 1 teden po prenehanju zdravljenja z zdravilom Itovebi uporabljati kondom.

Dojenje

- Med jemanjem zdravila Itovebi in še 1 teden po prenehanju jemanja zdravila Itovebi ne smete dojiti. Ni znano, ali lahko to zdravilo prehaja v materino mleko in škoduje otroku.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Itovebi lahko vpliva na vašo sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Če ste med jemanjem zdravila Itovebi utrujeni, bodite posebno previdni pri vožnji ali uporabi orodij ali strojev. Ne vozite ali upravljajte strojev, dokler niste prepričani, da vaša sposobnost za te dejavnosti ni okrnjena.

Zdravilo Itovebi vsebuje laktozo in natrij

Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na filmsko obloženo tableto, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

3. Kako jemati zdravilo Itovebi

Ob jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Koliko zdravila Itovebi vzeti

Običajni začetni odmerek zdravila Itovebi je 9 mg, ki ga vzamete enkrat na dan.

Zdravnik bo določil, kateri odmerek je pravi za vas. Predpiše vam lahko:

- 6 mg enkrat na dan ali
- 3 mg enkrat na dan

Glede na vaš odziv na zdravljenje z zdravilom Itovebi vam bo zdravnik morda prilagodil odmerek zdravila Itovebi. Če boste imeli določene neželene učinke, vam bo zdravnik morda predlagal, da preidete na manjši odmerek, začasno prekinete zdravljenje ali da zdravljenje dokončno ukinite.

Kako jemati zdravilo Itovebi

Zdravilo Itovebi vzemite enkrat na dan, s hrano ali brez nje. Če boste zdravilo Itovebi jemali vsak dan ob istem času, se boste lažje spomnili, kdaj morate vzeti zdravilo.

Tablete zdravila Itovebi je treba pogoltniti cele; pred zaužitjem jih ne smete žvečiti, drobiti ali lomiti. Tablet, ki so zlomljene, zdrobljene ali kako drugače poškodovane, ne smete zaužiti, saj morda s tako tableto ne boste prejeli celotnega odmerka.

Kako dolgo jemati zdravilo Itovebi

Zdravilo Itovebi jemljite vsak dan tako dolgo, kot vam naroči zdravnik.

Gre za dolgotrajno zdravljenje, ki lahko traja več mesecev ali let. Zdravnik bo redno spremljal vaše stanje in preverjal, ali zdravljenje dosega želeni učinek.

Če imate vprašanja o tem, kako dolgo jemati zdravilo Itovebi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Itovebi, kot bi smeli

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Itovebi, kot bi smeli, se takoj posvetujte z zdravnikom ali pojdite v bolnišnico. S seboj vzemite ovojnino zdravila in navodilo za uporabo.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Itovebi

Če ste pozabili vzeti odmerek zdravila Itovebi, ga lahko še vedno vzamete do 9 ur po tem, ko bi ga morali vzeti.

- Če je od časa, ko bi ga morali vzeti, minilo več kot 9 ur, ta dan odmerek preskočite.
- Naslednji dan vzemite odmerek ob običajnem času.

Ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili izpuščeni odmerek.

Če bruhate takoj po zaužitju odmerka zdravila Itovebi

Če ste po zaužitju odmerka zdravila Itovebi bruhal, ta dan ne vzemite dodatnega odmerka. Redni odmerek zdravila Itovebi vzemite naslednji dan ob običajnem času.

Če ste prenehali jemati zdravilo Itovebi

Ne prenehajte jemati zdravila Itovebi, razen če vam zdravnik naroči, da ga prenehajte jemati, ali če imate resne neželene učinke (glejte poglavje 4 »Možni neželeni učinki«). S prenehanjem zdravljenja se lahko bolezen poslabša.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Posvetujte se z zdravnikom, če se med zdravljenjem z zdravilom Itovebi pojavijo naslednji neželeni učinki. Zdravnik bo morda moral te simptome zdraviti, začasno prekiniti zdravljenje, zmanjšati odmerek ali dokončno ukiniti zdravljenje z zdravilom Itovebi.

Resni neželeni učinki

Če imate katerega od teh neželenih učinkov, prenehajte jemati to zdravilo in takoj obvestite zdravnika:

- visok krvni sladkor (hiperglikemija) (zelo pogosti; pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov), simptomi vključujejo:
 - o oteženo dihanje,
 - o slabost in bruhanje (ki traja več kot 2 uri),
 - o bolečine v želodcu, huda žeja ali suha usta,
 - o pogostejše uriniranje kot običajno ali izločanje večje količine urina kot običajno,
 - o zamagljen vid,
 - o nenavadno velik apetit,
 - o izgubo telesne mase, zadah s sadnim vonjem,
 - o pordel obraz in suho kožo ter občutek neobičajne zaspanosti ali utrujenosti;
- vnetje ustne sluznice (stomatitis) (zelo pogosti; pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov), simptomi vključujejo:
 - o bolečino,
 - o rdečino,
 - o oteklino,
 - o razjede v ustih;
- resen zaplet zaradi visokega krvnega sladkorja, ki vključuje visoke vrednosti ketonov, zaradi katerih je kri bolj kisl (ketoacidoza) (občasni; pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov), simptomi lahko vključujejo:
 - o oteženo dihanje,
 - o glavobol,

- o slabost,
- o bruhanje.

Drugi neželeni učinki

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če opazite katerega koli od naslednjih neželenih učinkov ali če se ti poslabšajo:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- driska,
- majhno število trombocitov (sodelujejo pri strjevanju krvi), kar lahko povzroči neobičajne modrice ali krvavitve (trombocitopenija),
- utrujenost,
- majhno število rdečih krvnih celic (anemija), kar lahko povzroči utrujenost, slabo počutje in bledo kožo,
- slabost (navzea),
- izpuščaj,
- izguba apetita,
- glavobol,
- izpadanje las ali redčenje las (alopecija),
- izguba telesne mase,
- zvišana raven alanin-aminotransferaze (vrste jetrnih encimov), vidna na izvidu preiskave krvi,
- nizka raven kalija, vidna na izvidu preiskave krvi,
- bolečina v trebuhu,
- bruhanje,
- suha koža,
- okužba sečil.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- nizka raven kalcija, vidna na izvidu preiskave krvi,
- suhe oči,
- prebavne motnje (dispepsija),
- visoka raven insulina (hormona, ki omogoči telesu, da uporabi sladkor za energijo), vidna na izvidu preiskave krvi,
- sprememba okusa (disgevzija),
- vnetje kože z izpuščajem (dermatitis),
- okužbe ali vnetja lasnih mešičkov (folikulitis).

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če opazite katerega koli od teh neželenih učinkov ali če se ti poslabšajo.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Itovebi

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite kakršnekoli poškodbe na obojnini ali znake odpiranja, ali če je tableta zlomljena, zdrobljena ali kako drugače poškodovana.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Itovebi

- Učinkovina je inavolisib.
- Ena 3 mg filmsko obložena tableta vsebuje 3 mg inavolisiba.
- Ena 9 mg filmsko obložena tableta vsebuje 9 mg inavolisiba.

Pomožne snovi so:

- Jedro tablete (3 mg in 9 mg filmsko obložene tablete): laktoza monohidrat, magnezijev stearat (E 470b), mikrokristalna celuloza (E 460), natrijev karboksimetilškrob (glejte poglavje 2 "Zdravilo Itovebi vsebuje laktozo in natrij").
- Filmska obloga (3 mg filmsko obložene tablete): delno hidrolizirani polivinilalkohol, titanov dioksid (E 171), makrogol, smukec (E 553b) in rdeči železov oksid (E 172).
- Filmska obloga (9 mg filmsko obložene tablete): delno hidrolizirani polivinilalkohol, titanov dioksid (E 171), makrogol, smukec (E 553b), rdeči železov oksid (E 172) in rumeni železov oksid (E 172).

Izgled zdravila Itovebi in vsebina pakiranja

Itovebi 3 mg filmsko obložene tablete (tablete) so rdeče, okrogle filmsko obložene tablete, konveksne oblike z vtisnjenim napisom "INA 3" na eni strani tablete, s približnim premerom 6 mm.

Itovebi 9 mg filmsko obložene tablete (tablete) so rožnate filmsko obložene tablete ovalne oblike z vtisnjenim napisom "INA 9" na eni strani tablete približne velikosti 13 mm (dolžina) in 6 mm (širina).

Itovebi filmsko obložene tablete so na voljo v škatlah, ki vsebujejo 28 × 1 filmsko obloženo tableto v perforiranih pretisnih omotih za enkratni odmerek.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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

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

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

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

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438000

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ireland, Malta

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

Slovenská republika

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

Ísland

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<https://www.ema.europa.eu>.