

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Itovebi 3 mg tabletki powlekane

Itovebi 9 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Itovebi 3 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 3 mg inawolisylu.

Substancja pomocnicza (substancje pomocnicze) o znanym działaniu

Każda tabletka powlekana zawiera 22 mg laktozy.

Itovebi 9 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 9 mg inawolisylu.

Substancja pomocnicza (substancje pomocnicze) o znanym działaniu

Każda tabletka powlekana zawiera 66 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Itovebi 3 mg tabletki powlekane

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

Itovebi 9 mg tabletki powlekane

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Itovebi jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z palbocyklibem i fulwestrantem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiały rakiem piersi wykazującym ekspresję receptora estrogenowego (ER-dodatnim) i niewykazującym ekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2-ujemnym), oraz mutacją *PIK3CA*,

w przypadku progresji choroby w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia hormonalnego leczenia adjuwantowego (patrz punkt 5.1).

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

Dawkowanie

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

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

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

Czas trwania leczenia

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

Opóźnienie lub pominięcie dawki

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

Modyfikacje dawki

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

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

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

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

Hiperglikemia

Tabela 2: Modyfikacja dawki i postępowanie w przypadku wystąpienia hiperglikemii

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

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

Zapalenie jamy ustnej

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

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

Inne działania niepożądane

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

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

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

Szczególne populacje

Dzieci i młodzież

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

Osoby w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Sposób podawania

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Hiperglikemia

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Zapalenie jamy ustnej

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

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

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

Stosowanie u pacjentów wcześniej leczonych inhibitorem CDK 4/6

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

Laktoza

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

Sód

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań interakcji międzylekowych.

Inhibitory i induktory CYP

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

Substraty CYP

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u kobiet i mężczyzn

Kobiety

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

Mężczyźni

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

Ciąża

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

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

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

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

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

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

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

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

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

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

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

Opis wybranych działań niepożądanych

Hiperglikemia

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

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

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

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

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

Zapalenie jamy ustnej

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

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

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

Biegunka

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

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

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
PL-02 222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Miejscowo zaawansowany lub rozsiały rak piersi

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

Badanie INAVO120

Skuteczność produktu leczniczego Itovebi w skojarzeniu z palbocyklibem i fulwestrantem oceniano w randomizowanym badaniu fazy III prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo z udziałem dorosłych pacjentów z HR-dodatnim, HER2-ujemnym miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym rakiem piersi z mutacją w genie *PIK3CA*, u których doszło do progresji choroby w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia adjuwantowego leczenia hormonalnego (rak oporny na leczenie hormonalne) i którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia systemowego z powodu choroby miejscowo zaawansowanej lub rozsianej. Do badania włączono pacjentów, którzy otrzymali wcześniej (neo)adjuwantową terapię hormonalną, w tym inhibitor

CDK4/6, jeśli progresja wystąpiła >12 miesięcy od zakończenia (neo)adjuwantowej terapii inhibitorem CDK4/6 i u których stężenie HbA_{1c} wynosiło <6%, a stężenie glukozy na czczo wynosiło <126 mg/dl. Z badania wykluczono pacjentów z cukrzycą typu 1 lub cukrzycą typu 2 wymagających stałego leczenia przeciwcukrzycowego w momencie rozpoczęcia leczenia w ramach badania, pacjentów którzy byli wcześniej leczeni fulwestrantem (z wyjątkiem terapii neoadjuwantowej trwającej ≤6 miesięcy) oraz pacjentów ze stwierdzonymi i nieleczonymi lub aktywnymi przerzutami do OUN (z progresją choroby lub wymagających stosowania leków przeciwdrgawkowych lub kortykosteroidów w celu kontroli objawów).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

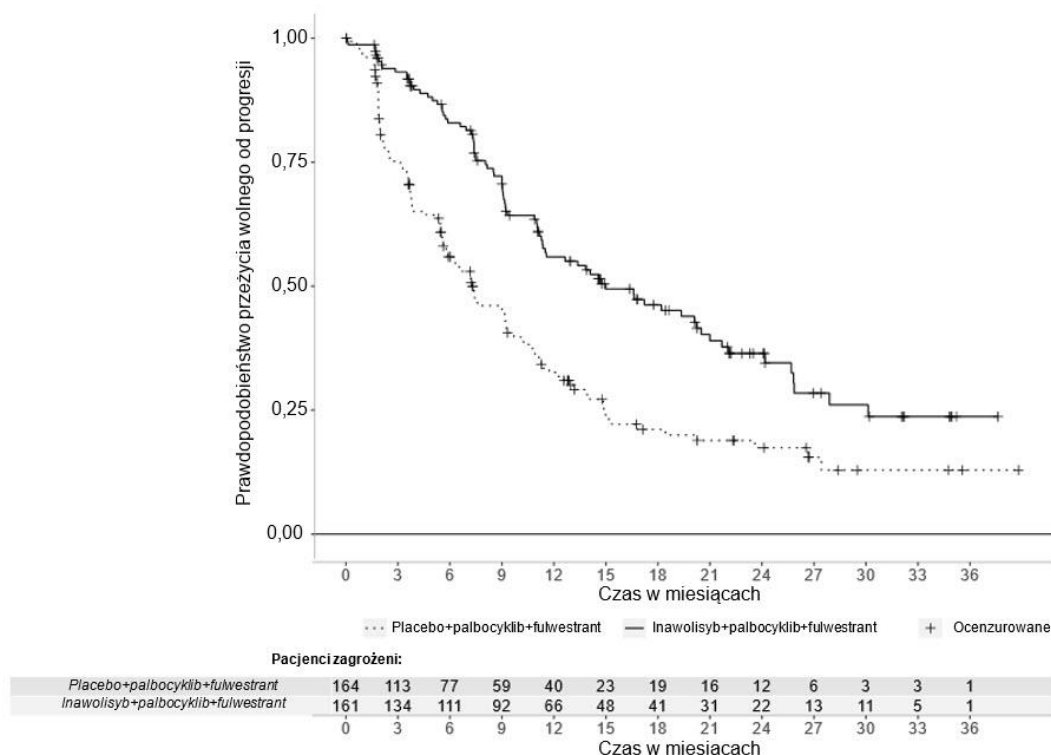
^a Według kryteriów RECIST w wersji 1.1. Na podstawie analizy pierwotnej (data odcięcia danych klinicznych: 29 września 2023).

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

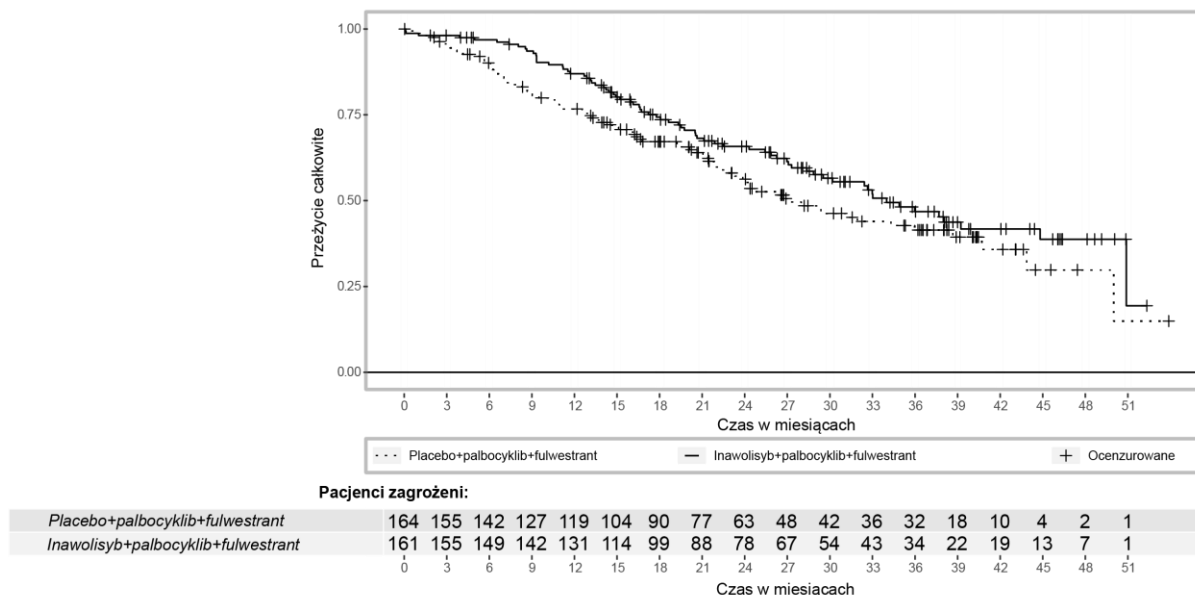
^c Za wstępnie ustaloną granicę istotności statystycznej przyjęto wartość $p < 0,0469$.

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

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



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



Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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

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

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

Wchłanianie

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

Bezwzględna biodostępność inawolisylu po podaniu doustnym wyniosła 76%.

Wpływ pokarmu

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Eliminacja

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

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

Liniowość lub nielineowość

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

Interakcje lekowe

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

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Genotoksyczność

Inawolisylb nie wykazywał działania mutagennego w teście mutagenyzy bakteryjnej.

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

Rakotwórczość

Nie przeprowadzono badań rakotwórczości inawolisybu.

Toksyczny wpływ na rozwój potomstwa

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

Płodność

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu inawolisybu na płodność.

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

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

Inne

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Itovebi 3 mg i 9 mg rdzeń tabletki

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

Itovebi 3 mg otoczka tabletki

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

Itovebi 9 mg otoczka tabletki

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

18 lipca 2025

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