

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Itovebi 3 mg plėvele dengtos tabletės

Itovebi 9 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Itovebi 3 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 3 mg inavolisibo (*inavolisibum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 22 mg laktozės.

Itovebi 9 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 9 mg inavolisibo (*inavolisibum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 66 mg laktozės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Itovebi 3 mg plėvele dengtos tabletės

Raudona, apvali, išgaubta, plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „INA 3“. Apytikslis skersmuo: 6 mm.

Itovebi 9 mg plėvele dengtos tabletės

Rausva, ovali, plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „INA 9“. Apytikslis dydis: 13 mm (ilgio), 6 mm (pločio).

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Itovebi kartu su palbociklibu ir fulvestrantu skirtas suaugusiems pacientams, sergantiems estrogenų receptoriaus (ER) teigiamu, HER2 neigiamu, vietškai išplitusiu arba metastazavusiu krūties vėžiu su *PIK3CA* mutacija, gydyti, kai liga atsinaujina skiriant adjuvantinį endokrininį gydymą arba per 12 mėnesių nuo jo pabaigos (žr. 5.1 skyrių).

Pacientams, kuriems anksčiau buvo skirtas (neo)adjuvantinis gydymas CDK4/6 inhibitoriumi, turi būti bent 12 mėnesių trukmės intervalas nuo CDK4/6 inhibitoriaus vartojimo pabaigos iki ligos recidyvo nustatymo.

Moterims iki menopauzės ar perimenopauzės laikotarpiu ir vyrams endokrininė terapija turi būti derinama su liuteinizuojančių hormoną atpalaiduojančio hormono (LHAH) agonistu.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Itovebi turi pradėti gydytojas, turintis vėžio gydymo patirties.

Pacientai, sergantys ER teigiamu, HER2 neigiamu, vietiškai išplitusiu ar metastazavusiu krūties vėžiu, turi būti atrenkami gydyti Itovebi atsižvelgiant į tai, ar turimame naviko arba plazmos mėginyje yra viena ar daugiau *PIK3CA* mutacijų, nustatytų naudojant CE ženklų pažymėtą *in vitro* diagnostikos (IVD) medicinos priemonę, turinčią atitinkamą paskirtį (žr. 5.1 skyrių). Jei CE ženklų pažymėta IVD priemonė nėra prieinama, turi būti naudojamas alternatyvus patvirtintas tyrimo metodas. Jei mutacija neaptikta vieno tipo mėginyje, mutacija gali būti aptikta kito tipo mėginyje, jei jis prieinamas.

Dozavimas

Rekomenduojama Itovebi dozė yra 9 mg, vartojama per burną vieną kartą per parą valgio metu arba nevalgius.

Itovebi reikia skirti kartu su palbociklibu ir fulvestrantu. Rekomenduojama palbociklibo dozė yra 125 mg, vartojama per burną vieną kartą per parą 21 iš eilės einančią dieną, po kurios daroma 7 dienų pertrauka, kad būtų sudarytas visas 28 dienų trukmės ciklas. Rekomenduojama fulvestranto dozė yra 500 mg, suleidžiama į raumenis 1-ąją, 15-ąją ir 29-ąją dienomis, vėliau – kartą per mėnesį. Daugiau informacijos pateikiama palbociklibo ir fulvestranto preparato charakteristikų santraukoje (PCS).

Moterims iki menopauzės ar perimenopauzės laikotarpiu ir vyrams, gydomiems Itovebi, taip pat reikia skirti LHAH agonistą pagal vietinę klinikinę praktiką.

Gydymo trukmė

Rekomenduojama, kad pacientai būtų gydomi Itovebi iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo.

Praleistos ar pavėluotos dozės

Pacientus reikia skatinti vartoti jiems paskirtą dozę kasdien maždaug tuo pačiu metu. Praleidus Itovebi dozę, ją galima suvartoti per 9 valandas nuo įprasto vartojimo laiko. Praėjus daugiau kaip 9 valandoms, tos dienos dozę reikia praleisti. Kitą dieną Itovebi reikia vartoti įprastu laiku. Jeigu pacientas vemia po Itovebi dozės vartojimo, tą dieną papildomos dozės vartoti negalima, o kitą dieną įprastu laiku reikia vartoti kitą dozę pagal įprastą vartojimo grafiką.

Dozės keitimas

Pasireiškus nepageidaujamoms reakcijoms, gali tekti laikinai nutraukti gydymą Itovebi, sumažinti jo dozę arba nutraukti jo vartojimą visam laikui. Rekomenduojamos dozės mažinimo gairės, pasireiškus nepageidaujamoms reakcijoms, išvardytos 1 lentelėje.

1 lentelė. Dozės mažinimo gairės pasireiškus nepageidaujamoms reakcijoms

Dozės dydis	Dozė ir planas
Pradinė dozė	9 mg per parą
Pirmas dozės mažinimas	6 mg per parą
Antras dozės mažinimas	3 mg per parą ^a
^a Jeigu pacientas netoleruoja 3 mg paros dozės, gydymą Itovebi reikia visam laikui nutraukti.	

Remiantis gydančio gydytojo atliktu klinikiniu paciento įvertinimu, Itovebi dozę galima vėl padidinti iki didžiausios 9 mg paros dozės. Dozės modifikavimo rekomendacijos dėl konkrečių nepageidaujamų reakcijų pateikiamos 2–4 lentelėse.

Hiperglikemija

2 lentelė. Dozės keitimas ir hiperglikemijos gydymas

Gliukozės kiekis nevalgius^a	Rekomendacija
> VNR iki 160 mg/dl (> VNR iki 8,9 mmol/l)	• Itovebi dozės koreguoti nereikia. • Apsvarstykite mitybos modifikacijas (pvz., mažai angliavandenių turinčią dietą) ir užtikrinkite tinkamą hidrataciją. • Apsvarstykite galimybę pradėti vartoti geriamuosius vaistinius preparatus hiperglikemijos^b gydymui arba didinti skiriamą jų dozę pacientams, kuriems yra hiperglikemijos rizikos veiksnių^c.
> 160–250 mg/dl (> 8,9–13,9 mmol/l)	• Nutraukite Itovebi vartojimą, kol gliukozės koncentracija nevalgius sumažės iki ≤ 160 mg/dl ($\leq 8,9$ mmol/l). • Pradėkite skirti gydymą nuo hiperglikemijos^b arba didinkite skiriamą dozę. • Atnaujinkite Itovebi vartojimą tokia pat doze. • Jei gliukozės kiekis nevalgius išlieka > 200–250 mg/dl ($> 11,1$–$13,9$ mmol/l) 7 dienas taikant atitinkamą gydymą nuo hiperglikemijos, rekomenduojama pasikonsultuoti su sveikatos priežiūros specialistu, turinčiu hiperglikemijos gydymo patirties.
> 250–500 mg/dl (> 13,9–27,8 mmol/l)	• Nutraukite Itovebi vartojimą. • Pradėkite skirti gydymą nuo hiperglikemijos^b arba didinkite skiriamą dozę. • Jei reikia, paskirkite reikiamą kiekį skysčių. • Jei gliukozės koncentracija nevalgius per 7 dienas sumažėja iki ≤ 160 mg/dl ($\leq 8,9$ mmol/l), gydymą Itovebi reikia atnaujinti tokia pat doze. • Jei gliukozės koncentracija nevalgius sumažėja iki ≤ 160 mg/dl ($\leq 8,9$ mmol/l) per ≥ 8 dienas, gydymą Itovebi reikia atnaujinti skiriant vienu lygiu mažesnę dozę (žr. 1 lentelę). • Jei gliukozės koncentracija nevalgius per 30 dienų vėl tampa > 250–500 mg/dl ($> 13,9$–$27,8$ mmol/l), nutraukite Itovebi vartojimą, kol gliukozės koncentracija nevalgius sumažės iki ≤ 160 mg/dl ($\leq 8,9$ mmol/l). Atnaujinkite gydymą Itovebi, skirdami vienu lygiu mažesnę dozę (žr. 1 lentelę).

Gliukozės kiekis nevalgius^a	Rekomendacija
> 500 mg/dl (> 27,8 mmol/l)	- Nutraukite Itovebi vartojimą. - Pradėkite skirti gydymą nuo hiperglikemijos^b arba didinkite skiriamą dozę. - Įvertinkite skysčių netekimą ir ketozę ir skirkite tinkamą hidrataciją. - Jei gliukozės koncentracija nevalgius sumažėja iki ≤ 160 mg/dl ($\leq 8,9$ mmol/l), gydymą Itovebi reikia atnaujinti vienu lygiu mažesne doze (žr. 1 lentelę). - Jei gliukozės koncentracija nevalgius per 30 dienų vėl tampa > 500 mg/dl (> 27,8 mmol/l), Itovebi vartojimą reikia visam laikui nutraukti.
VNR = viršutinė normos riba ^a Prieš pradėdant gydymą reikia iširti gliukozės koncentraciją nevalgius (gliukozės koncentraciją plazmoje nevalgius [GKPN] arba gliukozės koncentraciją kraujyje nevalgius [GKKN]). Šioje lentelėje nurodytos gliukozės koncentracijos nevalgius atspindi hiperglikemijos klasifikaciją pagal Bendrųjų nepageidaujamų reiškinių terminologijos kriterijų (angl. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE</i>) klasifikacijos 4.03 versiją. ^b Pradėkite skirti atitinkamą gydymą nuo hiperglikemijos, pvz., metforminą, natrio ir gliukozės nešiklio-2 (SGLT2) inhibitorius, jautrumą insulinui didinančius preparatus (pvz., tiazolidindionus), dipeptidilpeptidazės-4 (DPP-4) inhibitorius arba insuliną, ir peržiūrėkite atitinkamą dozavimo ir dozės titravimo rekomendacijų informaciją, įskaitant vietines hiperglikemijos gydymo gaires. INAVO120 tyrimo metu metforminas buvo rekomenduojamas kaip tinkamiausias pradinis vaistinis preparatas. Žr. 4.4 ir 4.8 skyrius. ^c Žr. 4.4 skyrių apie hiperglikemijos rizikos veiksnius.	

Stomatitas

3 lentelė. Dozės keitimas ir stomatito gydymas

Laipsnis^a	Rekomendacija
1 laipsnis	- Itovebi dozės koreguoti nereikia. - Pradėkite skirti ar sustiprinkite atitinkamą medikamentinį gydymą (pvz., burnos skalavimo skystį, kuriame yra kortikosteroidų) pagal kliniškes indikacijas.
2 laipsnis	- Nutraukite Itovebi vartojimą, kol būklė pagerės iki ≤ 1 laipsnio. - Pradėkite skirti arba sustiprinkite atitinkamą medikamentinį gydymą. Tęskite Itovebi vartojimą tokia pat doze. - Pasikartojus 2 laipsnio stomatitui, nutraukite Itovebi vartojimą, kol būklė pagerės iki ≤ 1 laipsnio, po to vėl paskirkite vienu lygiu mažesnę Itovebi dozę (žr. 1 lentelę).
3 laipsnis	- Nutraukite Itovebi vartojimą, kol būklė pagerės iki ≤ 1 laipsnio. - Pradėkite skirti arba sustiprinkite atitinkamą medikamentinį gydymą. Atnaujinkite gydymą Itovebi, skirdami vienu lygiu mažesnę dozę (žr. 1 lentelę).
4 laipsnis	Visam laikui nutraukite Itovebi vartojimą.
^a Remiantis CTCAE versija 5.0.	

4 lentelė. Dozės keitimas ir kitų nepageidaujamų reakcijų gydymas

Laipsnis ^a	Rekomendacija
Visiems laipsniams: pradėti palaikomąjį gydymą ir stebėti būklę pagal klinikines indikacijas.	
1 laipsnis	• Itovebi dozės koreguoti nereikia.
2 laipsnis	• Jei kliniškai indikuotina, apsvarstykite Itovebi vartojimo nutraukimą, kol būklė pagerės iki ≤ 1 laipsnio. • Atnaujinkite Itovebi vartojimą tokia pat doze.
3 laipsnis, pirmas pasireiškimas	• Nutraukite Itovebi vartojimą, kol būklė pagerės iki ≤ 1 laipsnio. • Atnaujinkite gydymą Itovebi tokia pat doze arba vienu lygiu mažesne doze, remiantis klinikiniu įvertinimu (žr. 1 lentelę).
3 laipsnis, pasikartojantis ARBA 4 laipsnis, gyvybei nepavojingas	• Nutraukite Itovebi vartojimą, kol būklė pagerės iki ≤ 1 laipsnio. • Atnaujinkite gydymą Itovebi, skirdami vienu lygiu mažesnę dozę (žr. 1 lentelę).
4 laipsnis, gyvybei pavojingas	• Visam laikui nutraukite Itovebi vartojimą.
^a Remiantis CTCAE versija 5.0.	

Ypatingų grupių pacientai

Vaikų populiacija

Itovebi saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams nuo 0 iki 17 metų neištirti. Duomenų nėra.

Senyviems pacientams

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, ≥ 65 metų pacientams Itovebi dozės koreguoti nereikia. Duomenų apie vaistinio preparato vartojimą ≥ 65 metų pacientams yra nedaug (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Rekomenduojama pradinė Itovebi dozė pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis [aGFG] nuo 30 iki < 60 ml/min. remiantis LIL-EPI), yra 6 mg per burną kartą per parą. Pacientams, kuriems yra lengvas inkstų funkcijos sutrikimas (aGFG nuo 60 iki < 90 ml/min.), dozės koreguoti nereikia. Itovebi saugumas ir veiksmingumas pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, neištirti (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (bendrojo bilirubino kiekis nuo $> \text{VNR}$ iki $\leq 1,5 \times \text{VNR}$ arba AST aktyvumas $> \text{VNR}$ ir bendrojo bilirubino kiekis $\leq \text{VNR}$), dozės koreguoti nereikia. Itovebi saugumas ir veiksmingumas pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, neištirti (žr. 5.2 skyrių).

Vartojimo metodas

Itovebi skirtas vartoti per burną. Tabletes galima vartoti valgio metu arba nevalgius. Tabletę reikia nuryti visą, jos negalima kramtyti, traiškyti, tirpinti ar dalyti.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Hiperglikemija

Itovebi saugumas ir veiksmingumas pacientams, sergantiems 1 tipo cukriniu diabetu ar 2 tipo cukriniu diabetu, kuriems reikalingas nuolatinis gydymas nuo hiperglikemijos, neiširti, kadangi šie pacientai nebuvo įtraukiami į INAVO120 tyrimą. Tik vienas 2 tipo cukriniu diabetu sirgęs pacientas buvo įtrauktas į INAVO120 tyrimo Itovebi vartojusiųjų grupę, ir į tai reikia atsižvelgti, kai Itovebi ketinama skirti cukriniu diabetu sergantiems pacientams. Itovebi gydomiems pacientams, kuriems anksčiau nustatytas cukrinis diabetas, gali prireikti intensyvesnio gydymo nuo hiperglikemijos ir dažniau stebėti gliukozės kiekį nevalgius. Gydymo Itovebi negalima pradėti skirti tol, kol gliukozės koncentracija nevalgius nebus sureguliuota. Prieš pradėdant gydymą Itovebi, būtina pasitarti su sveikatos priežiūros specialistu, turinčiu patirties gydant hiperglikemiją.

Itovebi gydomiems pacientams buvo nustatyta dažnų hiperglikemijos atvejų. Pasireiškė ir sunkių hiperglikemijos atvejų, įskaitant ketoacidozę su mirtį lėmusiomis komplikacijomis.

INAVO120 tyrime hiperglikemija buvo gydoma vaistiniais preparatais nuo hiperglikemijos ir koreguojant Itovebi dozę pagal kliniškes indikacijas (žr. 4.8 skyrių). Trumpalaikis insulino vartojimas gali būti paskirtas kaip gelbstintis gydymas nuo hiperglikemijos. Itovebi vartojimo patirties pacientams, gydomiems insulinu, yra nedaug. Prieš laikinai ar visam laikui nutraukiant Itovebi vartojimą, reikia atsižvelgti į hipoglikemijos pasireiškimo galimybę skiriant vaistinius preparatus nuo hiperglikemijos (pvz., insuliną, sulfonilkarbamidus) hiperglikemijai kontroliuoti.

Prieš pradėdant gydymą Itovebi, pacientus reikia informuoti apie hiperglikemijos požymius ir simptomus (pvz., pernelyg didelį troškulį, dažnesnį šlapinimąsi, neryškų matymą, protinės veiklos sumišimą, kvėpavimo pasunkėjimą arba padidėjusį apetitą su kūno svorio mažėjimu) ir nurodyti nedelsiant kreiptis į sveikatos priežiūros specialistą, jei pasireikštų šių simptomų. Prieš gydymą ir jo metu reikia palaikyti optimalią hidrataciją.

Prieš pradėdant gydymą Itovebi ir reguliariai gydymo metu pacientams reikia iširti gliukozės koncentraciją nevalgius (GKPN arba GKKN) ir HbA_{1C} rodmenį (žr. 5 lentelę). Reikia apsvarstyti galimybę pradėti gliukozės koncentracijos kraujyje nevalgius stebėjimą namuose tiems pacientams, kuriems yra hiperglikemijos rizikos veiksnių arba kuriems pasireiškia hiperglikemija. Pacientams, kuriems yra hiperglikemijos rizikos veiksnių, galima apsvarstyti premedikacijos metforminu poreikį. Visi pacientai turi būti informuoti apie gyvenimo būdo pokyčius (pvz., mitybos pokyčius, fizinį aktyvumą).

5 lentelė. Gliukozės koncentracijos nevalgius stebėjimo ir HbA_{1C} tyrimo planas

	Rekomenduojamas visų Itovebi gydomų pacientų gliukozės koncentracijos nevalgius ir HbA_{1C} rodmenų stebėjimo planas
Atrankos metu, prieš pradėdant gydymą Itovebi	Nustatykite gliukozės koncentraciją nevalgius (GKPN arba GKKN) ir HbA _{1C} rodmenį bei ir optimizuokite gliukozės koncentraciją paciento kraujyje (žr. 2 lentelę).
Pradėjus gydymą Itovebi	Pirmąją savaitę stebėkite ir (arba) nurodykite pacientams patiems stebėti gliukozės koncentraciją nevalgius vieną kartą kas 3 dienas (nuo 1 iki 7 dienų), po to 3 savaites kartą per savaitę (nuo 8 iki 28 dienų), po to kas 2 savaites 8 savaites, o vėliau kas 4 savaites ir kai kliniškai indikuotina*. Pacientams, kuriems yra hiperglikemijos rizikos veiksnių, įskaitant (bet neapsiribojant) prediabetą ar diabetą, HbA _{1C} ≥ 5,7 %, KMI ≥ 30 kg/m ² ,

	Rekomenduojamas visų Itovebi gydomų pacientų gliukozės koncentracijos nevalgius ir HbA_{1C} rodmenų stebėjimo planas
	≥ 45 metų amžių, nėščiųjų diabeto anamnezę ir šeiminių cukrinio diabeto anamnezę, reikia apsvarstyti galimybę dažniau stebėti gliukozės kiekį nevalgius ir (arba) nurodyti pacientams patiems stebėti gliukozės koncentraciją nevalgius, kai kliniškai reikalinga*. Pacientams, kartu vartojantiems kortikosteroidų, sergantiems gretutinėmis infekcinėmis ligomis ar esant kitoms būklėms, kurių atveju gali prireikti intensyvesnės glikemijos kontrolės, reikia dažniau tirti gliukozės koncentraciją nevalgius, kad būtų išvengta pablogėjusio gliukozės metabolizmo ir galimų komplikacijų, įskaitant diabetinę ketoacidozę. Šiems pacientams be gliukozės koncentracijos nevalgius tyrimų rekomenduojama stebėti HbA_{1C} rodmenį ir ketonų kiekį (pageidautina kraujyje). Prireikus pradėkite arba koreguokite gydymą nuo hiperglikemijos (žr. 4.2 skyrių). HbA_{1C} rodmenį reikia tirti kas 3 mėnesius.
Jeigu pradėjus gydymą Itovebi pasireiškia hiperglikemija	Jei kliniškai reikalinga*, atidžiau stebėkite gliukozės koncentraciją nevalgius. Atsižvelgiant į hiperglikemijos sunkumą, Itovebi vartojimą galima laikinai nutraukti, sumažinti jo dozę arba gydymą nutraukti visam laikui, kaip nurodyta 2 lentelėje (žr. 4.2 skyrių). Gydymo nuo hiperglikemijos metu gliukozės koncentraciją nevalgius reikia tirti 8 savaites bent kartą per savaitę, vėliau – kartą per 2 savaites ir kai kliniškai indikuotina*.
* Visas gliukozės koncentracijos kraujyje stebėjimas turi būti atliekamas gydytojo nuožiūra, kai kliniškai indikuotina.	

Stomatitas

Buvo pranešta apie Itovebi gydytiems pacientams pasireiškusį stomatitą (žr. 4.8 skyrių). Atsižvelgiant į stomatito sunkumą, Itovebi vartojimą gali reikėti laikinai nutraukti, sumažinti jo dozę arba visam laikui nutraukti gydymą (žr. 3 lentelę).

INAVO120 tyrimo metu stomatito profilaktikai rekomenduota naudoti burnos skalavimo skystį su kortikosteroidais. Profilaktika, kurios sudėtyje buvo deksametazono ar triamcinolono, buvo taikyta atitinkamai 19,1 % ir 1,2 % Itovebi kartu su palbociklibu ir fulvestrantu vartojusių pacientų.

Pacientams reikia patarti pasireiškus pirmajam stomatito požymiui pradėti vartoti kortikosteroidų burnos skalavimo skysčius be alkoholio ir vengti burnos skalavimo skysčių, kuriuose yra alkoholio ar peroksido, nes jie gali pabloginti būklę (žr. 4.8 skyrių). Reikėtų apsvarstyti mitybos modifikacijas (pvz., vengti aštraus maisto).

Vartojimas pacientams, kurie anksčiau buvo gydyti CDK4/6 inhibitoriumi

Informacijos apie Itovebi, palbociklibo ir fulvestranto derinio veiksmingumą pacientams, kuriems anksčiau buvo skiriamas neoadjuvantinis arba adjuvantinis gydymas CDK4/6 inhibitoriumi, yra labai nedaug. Šiems pacientams veiksmingumas gali būti mažesnis.

Laktozė

Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Natris

Šio vaistinio preparato plėvele dengtoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta.

CYP inhibitoriai ir induktoriai

Klinikinių tyrimų rezultatai parodė, kad pagrindiniai inavolisibo metabolitai nėra veikiami CYP fermentų, o pagrindinis metabolizmo kelias yra hidrolizė. Tai rodo, kad kliniškai reikšmingos sąveikos tarp inavolisibo ir CYP inhibitorių ar induktorių tikimybė yra maža.

CYP substratai

Inavolisibas indukuoja CYP3A ir yra nuo laiko priklausomas CYP3A inhibitorius *in vitro*. Todėl inavolisibo reikia atsargiai vartoti kartu su jautriais CYP3A4 substratais, kurių terapinis indeksas yra siauras (pvz., alfentaniliu, astemizolu, cisapridu, ciklosporinu, chinidinu, sirolimuzu, takrolimuzu), nes inavolisibas gali padidinti arba sumažinti šių substratų sisteminę ekspoziciją.

Be to, inavolisibas *in vitro* indukuoja CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ir CYP2C19. Todėl inavolisibo reikia atsargiai vartoti kartu su jautriais šių fermentų substratais, kurių terapinis indeksas yra siauras (pvz., paklitakseliu, varfarinu, fenitoinu, S-mefenitoinu), kadangi inavolisibas gali sumažinti jų sisteminę ekspoziciją ir dėl to gali sumažėti terapinis veiksmingumas.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys / vyrų ir moterų kontracepcija

Moterims

Pacientėms reikia patarti naudoti veiksmingas nehormonines kontracepcijos priemones gydymo Itovebi metu ir dar 1 savaitę po paskutinės Itovebi dozės vartojimo.

Vyrams

Nežinoma, ar inavolisibas patenka į spermą. Siekiant išvengti galimos ekspozicijos vaisiui nėštumo metu, pacientai, kurių partnerės yra vaisingos arba nėščios, turi naudoti prezervatyvą gydymo Itovebi metu ir dar 1 savaitę po paskutinės Itovebi dozės suvartojimo.

Nėštumas

Prieš pradėdant gydymą Itovebi, vaisingoms moterims reikia atlikti nėštumo nustatymo testą ir įsitikinti, kad jos nėra pastojusios. Nėščias moteris reikia aiškiai informuoti apie galimą riziką vaisiui.

Duomenų apie inavolisibo vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Itovebi nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, kurios nenaudoja kontracepcijos priemonių.

Žindymas

Nežinoma, ar inavolisibo ir (arba) metabolitų išsiskiria į gydytų moterų pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams ar kūdikiams negalima atmesti. Gydymo Itovebi metu ir dar 1 savaitę po paskutiniosios Itovebi dozės vartojimo žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Duomenų apie inavolisibo poveikį žmonių vaisingumui nėra. Remiantis tyrimais su gyvūnais, inavolisibas gali veikti vaisingų moterų ir vyrų vaisingumą (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Itovebi gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai, nes gydymo Itovebi metu buvo pastebėtas nuovargis.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Itovebi vartojusiems pacientams dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos buvo hiperglikemija (59,9 %), stomatitas (51,2 %), viduriavimas (48,1 %), trombocitopenija (48,1 %), nuovargis (37,7 %), anemija (37 %), pykinimas (27,8 %), sumažėjęs apetitas (23,5 %), išbėrimas (22,8 %), galvos skausmas (21 %), sumažėjęs svoris (17,3 %), vėmimas (14,8 %) ir šlapimo takų infekcija (13 %).

Dažniausios praneštos sunkios nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios pacientams, vartojusiems Itovebi, buvo anemija (1,9 %), viduriavimas (1,2 %) ir šlapimo takų infekcija (1,2 %).

Dėl nepageidaujamos reakcijos Itovebi vartojimą visam laikui nutraukė 3,1 % pacientų. Nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių reikėjo visam laikui nutraukti Itovebi vartojimą, buvo hiperglikemija (1,2 %), stomatitas (0,6 %), alanino transaminazės (ALT) aktyvumo padidėjimas (0,6 %) ir kūno svorio sumažėjimas (0,6 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą, remiantis 162 vietiskai išplitusiu arba metastazavusiu krūties vėžiu sergančių pacientų, kurie vartojo Itovebi kartu su palbociklibu ir fulvestrantu INAVO120 III fazės atsitiktinių imčių tyrimo metu, bei poregistracinio stebėjimo duomenimis, 6 lentelėje išvardytos pagal MedDRA organų sistemų klases. Vidutinė gydymo Itovebi trukmė analizės metu buvo 9,2 mėnesio (intervalas: nuo 0 iki 38,8 mėn.).

Kiekvienoje organų sistemų klasėje nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal jų pasireiškimo dažnį, pirmiausia nurodant dažniausias. Nepageidaujamų reakcijų dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

6 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą, stebėtos Itovebi gydomiems pacientams

Organų sistemų klasė Nepageidaujama reakcija	Itovebi + palbociklibas + fulvestrantas n = 162		
	Dažnio kategorija (visi laipsniai)	Visi laipsniai (%)	3–4 laipsnis (%)
Infekcijos ir infestacijos			
Šlapimo takų infekcija	Labai dažnas	13	1,2*
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai			
Trombocitopenija	Labai dažnas	48,1	14,2
Anemija	Labai dažnas	37	6,2*
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai			
Hiperglikemija ^a	Labai dažnas	59,9	5,6*
Apetito sumažėjimas	Labai dažnas	23,5	0
Hipokalemija	Labai dažnas	16	2,5
Hipokalcemija	Dažnas	8,6	1,2*
Ketoacidozė	Nedažnas ^b	–	–
Nervų sistemos sutrikimai			
Galvos skausmas	Labai dažnas	21	0
Akių sutrikimai			
Akių sausumas	Dažnas	8,6	0
Virškinimo trakto sutrikimai			
Stomatitas ^c	Labai dažnas	51,2	5,6*
Viduriavimas	Labai dažnas	48,1	3,7*
Pykinimas	Labai dažnas	27,8	0,6*
Pilvo skausmas	Labai dažnas	15,4	0,6*
Vėmimas	Labai dažnas	14,8	0,6*
Disgeuzija	Dažnas	8,6	0
Dispepsija	Dažnas	8	0
Odos ir poodinio audinio sutrikimai			
Išbėrimas ^d	Labai dažnas	22,8	0
Alopecija	Labai dažnas	18,5	0
Odos sausumas ^e	Labai dažnas	13	0
Dermatitas ^f	Dažnas	2,5	0
Folikulitas	Dažnas	1,2	0
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai			
Nuovargis	Labai dažnas	37,7	1,9*

Organų sistemų klasė Nepageidaujama reakcija	Itovebi + palbociklibas + fulvestrantas n = 162		
	Dažnio kategorija (visi laipsniai)	Visi laipsniai (%)	3–4 laipsnis (%)
Tyrimai			
Alanino aminotransferazės aktyvumo padidėjimas	Labai dažnas	17,3	3,7*
Kūno svorio sumažėjimas	Labai dažnas	17,3	3,7*
Padidėjęs insulino kiekis kraujyje	Dažnas	6,2	0
Laipsnių priskyrimas pagal CTCAE versiją 5.0. * 4 laipsnio reiškinių nepastebėta. ^a Įskaitant hiperglikemiją, padidėjusį gliukozės kiekį kraujyje, hiperglikeminę krizę, padidėjusį glikozilinto serumo baltymo kiekį, sumažėjusį gliukozės toleravimą, cukrinį diabetą, 2 tipo cukrinį diabetą ir padidėjusį glikozilinto hemoglobino kiekį. ^b Nepageidaujama reakcija, nustatyta po vaistinio preparato registracijos. Pasireiškimo dažnio kategorija apskaičiuota kaip 95 % pasikliautinumo intervalo viršutinė riba, remiantis bendru klinikinių tyrimų metu Itovebi vartojusių pacientų skaičiumi. ^c Įskaitant aftinę opą, glositą, glosodiniją, lūpų išopėjimą, burnos išopėjimą, gleivinės uždegimą ir stomatitą. ^d Įskaitant išbėrimą, eriteminį išbėrimą, makulopapulinį išbėrimą, papulinį išbėrimą, niežtingą išbėrimą ir pustulinį išbėrimą. ^e Įskaitant sausą odą, odos įtrūkimus, kserozę ir kserodermiją. ^f Įskaitant dermatitą, akneforminį dermatitą ir pūslinį dermatitą.			

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų į vaistinį preparatą aprašymas

Hiperglikemija

INAVO120 tyrimo metu bet kokio laipsnio hiperglikemija pasireiškė 59,9 % pacientų, gydytų Itovebi derinyje su palbociklibu ir fulvestrantu; 2 ir 3 laipsnio reiškinių pasireiškė atitinkamai 38,3 % ir 5,6 % pacientų (remiantis CTCAE versija 5.0). Tarp pacientų, kuriems pasireiškė hiperglikemija, naujų hiperglikemijos reiškinių pasireiškimo dažnis buvo didžiausias per pirmuosius du gydymo mėnesius, o laiko iki pirmojo pasireiškimo mediana buvo 7 dienos (intervalas: nuo 2 iki 955 dienų).

Iš 97 pacientų, kurie vartojo Itovebi kartu su palbociklibu ir fulvestrantu ir kuriems pasireiškė hiperglikemija, 74,2 % (72 iš 97) buvo skirta gliukozės koncentraciją kraujyje mažinančių vaistinių preparatų, įskaitant SGLT2 inhibitorius, tiazolidindionus ir DPP-4 inhibitorius, hiperglikemijos profilaktikai ar gydymui. Visiems pacientams, kuriems buvo skirta vaistinių preparatų nuo hiperglikemijos, buvo skirta metformino kaip vieno vaistinio preparato arba kartu su kitais gliukozės koncentraciją kraujyje mažinančiais vaistiniais preparatais (t. y. insulinu, DPP-4 inhibitoriais ir sulfonilkarbamido dariniais); o 11,3 % (11 iš 97) pacientų buvo skirta insulino (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, kurių gliukozės koncentracija nevalgius buvo > 160 mg/dl (> 8,9 mmol/l) ir kuriems ši koncentracija pagerėjo bent vienu lygiu (žr. 2 lentelę) (n = 52), laiko iki būklės pagerėjimo mediana buvo 8 dienos (intervalas: nuo 2 iki 43 dienų).

Dėl hiperglikemijos gydymas Itovebi buvo laikinai nutrauktas 27,8 % pacientų, Itovebi dozė sumažinta 2,5 %, o Itovebi vartojimas visam laikui nutrauktas 1,2 % pacientų.

Stomatitas

Stomatitas pasireiškė 51,2 % pacientų, gydytų Itovebi kartu su palbociklibu ir fulvestrantu; 1 laipsnio reiškinių pasireiškė 32,1 % pacientų, 2 laipsnio reiškinių – 13,6 % pacientų, o 3 laipsnio reiškinių – 5,6 % pacientų. Pacientams, kuriems pasireiškė stomatitas, laiko iki pirmojo pasireiškimo mediana buvo 13 dienų (intervalas: nuo 1 iki 610 dienų).

Dėl stomatito gydymas Itovebi buvo laikinai nutrauktas 9,9 %, Itovebi dozė buvo sumažinta 3,7 %, o Itovebi vartojimas visam laikui buvo nutrauktas 0,6 % pacientų.

24,1 % pacientų, vartojusių Itovebi kartu su palbociklibu ir fulvestrantu, stomatitui gydyti vartojo burnos skalavimo priemonę, kurios sudėtyje buvo deksametazono (žr. 4.4 skyrių).

Viduriavimas

Viduriavimas pasireiškė 48,1 % pacientų, gydytų Itovebi kartu su palbociklibu ir fulvestrantu; 1 laipsnio reiškinių pasireiškė 27,8 % pacientų, 2 laipsnio reiškinių – 16,7 % pacientų, o 3 laipsnio reiškinių – 3,7 % pacientų. Pacientams, kuriems pasireiškė viduriavimas, laiko iki pirmojo pasireiškimo mediana buvo 15 dienų (intervalas: nuo 2 iki 602 dienų).

Dėl viduriavimo gydymas Itovebi buvo laikinai nutrauktas 6,8 %, Itovebi dozė buvo sumažinta 1,2 % pacientų, o Itovebi vartojimas visam laikui nebuvo nutrauktas nė vienam pacientui.

Viduriavimą stabdantys vaistai (pvz., loperamidas) simptomams gydyti buvo skirti 28,4 % pacientų, kuriems Itovebi buvo skiriamas kartu su palbociklibu ir fulvestrantu.

Senyvi pacientai

Itovebi saugumo duomenų analizė, lyginant ≥ 65 metų pacientus (14,8 %) su jaunesniais pacientais (85,2 %), rodo didesnę Itovebi dozės keitimo ar vartojimo nutraukimo dažnį (79,2 %, palyginti su 68,1 %).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Didžiausia Itovebi dozė, kuri buvo skirta INAVO120 tyrimo metu, vienam pacientui buvo 18 mg. Šis atsitiktinio perdozavimo atvejis praėjo per vieną parą, jo gydyti nereikėjo ir nereikėjo keisti jokių tiriamųjų vaistinių preparatų dozės.

Perdozavusius pacientus reikia atidžiai stebėti ir reikia pradėti palaikomąjį gydymą. Itovebi priešnuodžių nėra žinoma.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešnavikiniai vaistiniai preparatai, PI3K inhibitoriai, ATC kodas – **dar nepriskirtas**

Veikimo mechanizmas

Inavolisibas yra fosfatidilinozitol-4,5-bisfosfato 3-kinazės (PI3K) katalizinio subvieneto alfa izoformos baltymo (p110 α ; koduotas *PIK3CA* geno) inhibitorius. Be to, inavolisibas skatina mutavusio p110 α irimą (yra mutanto skaidiklis). PI3K signalų perdavimo mechanizmas ER teigiamo krūties vėžio atveju dažnai yra sutrikęs dėl aktyvinančių *PIK3CA* mutacijų. Dėl dviejų veikimo mechanizmo inavolisibas slopina PI3K signalų perdavimo grandinės taikinių, įskaitant AKT, aktyvumą, dėl to sumažėja ląstelių proliferacija ir sukelia apoptozę *PIK3CA* mutavusiose krūties vėžio ląstelių linijose.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Vietiskai išplitęs arba metastazavęs krūties vėžys

Remiantis INAVO120 tyrimo duomenimis, šios grupės pacientai apibrėžiami kaip endokrininei terapijai atsparūs pacientai (ligos recidyvavimas adjuvantinio endokrininio gydymo pabaigoje arba per 12 mėnesių nuo jo pabaigos), kuriems anksčiau nebuvo skirtas gydymas nuo vietiskai išplitusios arba metastazavusios ligos.

INAVO120

Itovebi derinio su palbociklibu ir fulvestrantu veiksmingumas buvo įvertintas III fazės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotame, placebo kontroliuojamame tyrime, kuriame dalyvavo suaugę pacientai, sergantys ER teigiamu, HER2 neigiamu, vietiskai išplitusiu ar metastazavusiu krūties vėžiu su *PIK3CA* mutacija, kurių liga progresavo adjuvantinės endokrininės terapijos metu arba per 12 mėnesių nuo jos pabaigos (endokrininei terapijai atsparūs pacientai) ir kuriems anksčiau nebuvo skirtas sisteminis gydymas nuo vietiskai išplitusios ar metastazavusios ligos. Į tyrimą buvo įtraukiami pacientai, kuriems anksčiau buvo skirtas (neo)adjuvantinis endokrininis gydymas, įskaitant CDK4/6 inhibitorių, jei ligos progresavimo reiškinys buvo nustatytas praėjus > 12 mėnesių nuo (neo)adjuvantinio gydymo CDK4/6 inhibitoriumi dalies pabaigos, ir kurių HbA_{1c} buvo < 6 %, o gliukozės koncentracija kraujyje nevalgius buvo < 126 mg/dl. Į šį tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, sergantys 1 tipo cukriniu diabetu arba 2 tipo cukriniu diabetu, kuriems tyrimo pradžioje reikėjo nuolat skirti gydymą nuo hiperglikemijos, pacientai, kuriems anksčiau buvo skirtas gydymas fulvestrantu (išskyrus neoadjuvantinį gydymą šiuo vaistiniu preparatu, kai gydymo trukmė buvo ≤ 6 mėnesiai), ir pacientai, kuriems buvo žinomų ir negydytų arba aktyvių metastazių CNS (progresavusių arba reikalaujančių skirti prieštraukulinių preparatų ar kortikosteroidų simptomams kontroliuoti).

PIK3CA mutacijos buvimas buvo perspektyviai nustatytas atliekant iš plazmos gautos cirkuliuojančios naviko DNR (ctDNR) tyrimą (*FoundationOne® Liquid CDx* tyrimą arba *PredicineCARE™*), naudojant naujos kartos sekoskaitos (NKS) tyrimo metodą centrinėje laboratorijoje (87,4 %) arba vietinėse laboratorijose (12,6 %), naudojant įvairius validuotus polimerazės grandininės reakcijos (PGR) arba NKS tyrimus su naviko audinių ar plazmos mėginiais. Galėjo būti įtrauktos šios *PIK3CA* mutacijos nurodytose aminorūgščių pozicijose: 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 ir M1043I/T/V. Kiekviename į tyrimą įtrauktų pacientų mėginyje buvo nustatyta bent viena tinkama *PIK3CA* mutacija bent vienoje iš šių aminorūgščių pozicijų. Remiantis centrinėje laboratorijoje atlikto *FoundationOne® Liquid CDx* tyrimo rezultatais, dažniausios *PIK3CA* mutacijos buvo šie trumpieji aminorūgščių variantai: H1047 (n = 115, 42,6 %), E545 (n = 58, 21,5 %) ir E542 (n = 39, 14,4 %). 25 pacientų mėginiuose buvo nustatyta

daugiau nei viena *PIK3CA* mutacija (t. y. daugybinės *PIK3CA* mutacijos), o 33 pacientams buvo nustatytos retesnės *PIK3CA* mutacijos.

Iš viso 325 pacientai buvo atsitiktinių imčių būdu santykiu 1:1 suskirstyti į grupes, kuriose vartojo arba Itovebi 9 mg dozę (n = 161), arba placebo (n = 164) per burną vieną kartą per parą kartu su palbociklibu ir fulvestrantu, kol liga pradėjo progresuoti arba pasireiškė nepriimtinas toksinis poveikis. Be to, moterys prieš menopauzę ir perimenopauzės laikotarpiu bei vyrai viso gydymo metu vartojo LHAH agonistą. Atsitiktinė atranka buvo stratifikuota pagal visceralinės ligos buvimą (taip arba ne), atsparumą endokrininei terapijai (pirminį arba antrinį) ir geografinį regioną (Šiaurės Amerika / Vakarų Europa, Azija ir kiti regionai).

Pradinės demografinės ir ligos charakteristikos buvo tokios: vidutinis amžius 54 metai (intervalas: 27–79 metai, 18,2 % pacientų buvo ≥ 65 metų); 98,2 % pacientų buvo moteriškosios lyties; 38,2 % moterų buvo prieš menopauzę ar perimenopauzės laikotarpiu; 58,8 % pacientų buvo baltodžiai, 38,2 % azijiečiai, 2,5 % nežinomos rasės, 0,6 % juodaodžiai ar afrikiečių kilmės amerikiečiai; 6,2 % ispanų ar Lotynų Amerikos kilmės; funkcinė būklė pagal Rytų kooperacinės onkologijos grupės (ECOG) įvertinimo skalę buvo 0 (63,4 %) arba 1 balas (36,3 %). Dažniausiai buvo taikomas adjuvantinis endokrininis gydymas tamoksifenu (56,9 %) ir aromatazės inhibitoriais (50,2 %). Trys (0,9 %) pacientai anksčiau vartojo CDK4/6 inhibitorių. Demografiniai duomenys ir pradinės ligos charakteristikos abejose tiriamosiose grupėse buvo subalansuoti ir panašūs.

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo tyrėjo įvertintas išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP) pagal solidinių navikų atsako vertinimo kriterijų (angl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST*) 1.1 versiją. Antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo bendrasis išgyvenamumas (BI), objektyvaus atsako dažnis (OAD), geriausias bendrasis atsakas (BAD), klinikinės naudos rodiklis (KNA), atsako trukmė (AT) ir laikas iki patvirtinto skausmo, fizinės funkcijos, socialinių funkcijų ir bendrosios sveikatos būklės ar su sveikata susijusios gyvenimo kokybės (HRQoL) pablogėjimo.

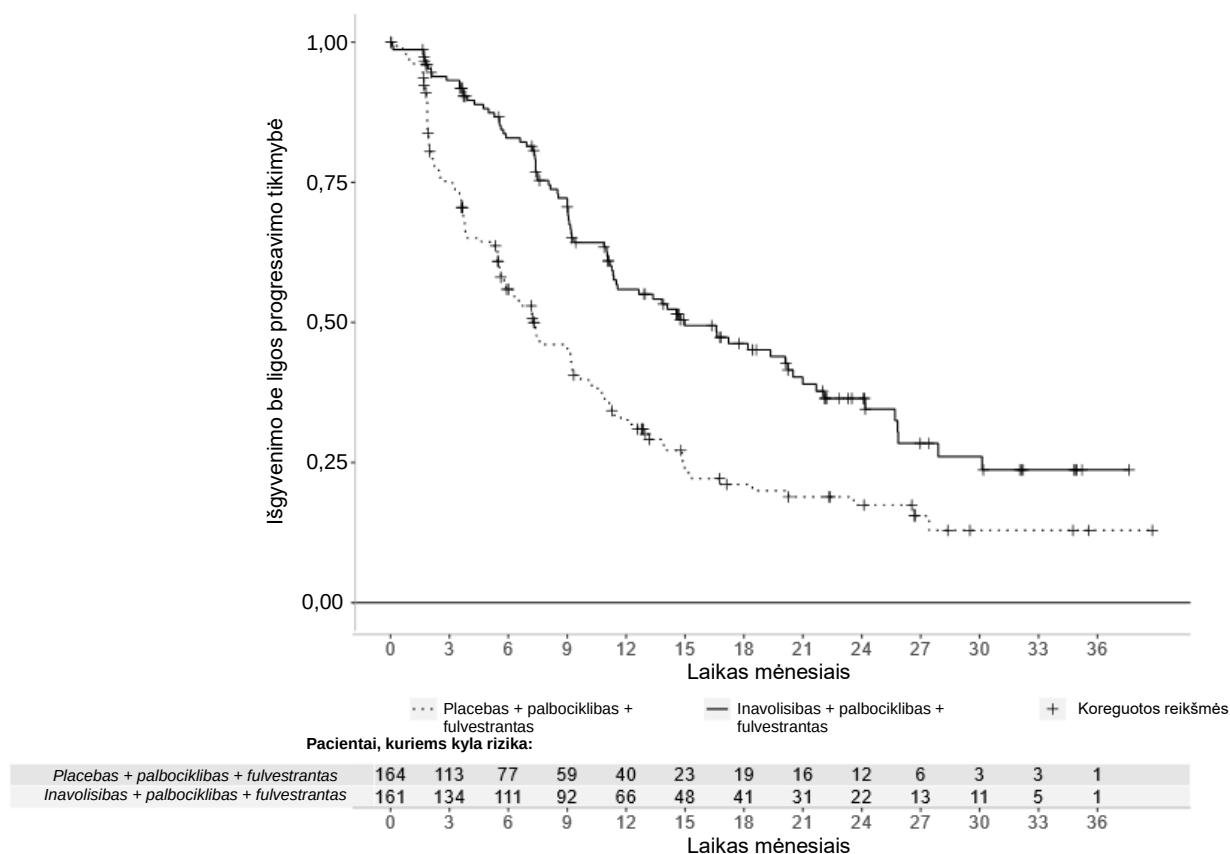
Veiksmingumo rezultatai apibendrinti 7 lentelėje, 1 ir 2 pav. Tyrėjo įvertintus IBLP rezultatus patvirtino nuoseklūs koduoto nepriklausomo centralizuoto vertinimo (angl. *blinded independent central review, BICR*) rezultatai.

7 lentelė. INAVO120 tyrimo veiksmingumo rezultatai pacientams, sergantiems vietiškai išplitusiu ar metastazavusiu krūties vėžiu

Veiksmingumo vertinamoji baigtis	Itovebi + palbociklibas + fulvestrantas N = 161	Placebas + palbociklibas + fulvestrantas N = 164
Tyrėjo įvertintas išgyvenamumas be ligos progresavimo ^a		
Pacientai, kuriems pasireiškė reiškinys, n (%)	82 (50,9)	113 (68,9)
Mediana, mėnesiai (95 % PI)	15 (11,3; 20,5)	7,3 (5,6; 9,3)
Rizikos santykis (95 % PI)	0,43 (0,32; 0,59)	
p reikšmė	< 0,0001	
Bendrasis išgyvenamumas ^{b,c}		
Pacientai, kuriems pasireiškė reiškinys, n (%)	72 (44,7)	82 (50)
Mediana, mėnesiai (95 % PI)	34 (28,4; 44,8)	27 (22,8; 38,7)
Rizikos santykis (95 % PI)	0,67 (0,48; 0,94)	
p reikšmė	0,0190	
Objektyvaus atsako dažnis ^{b,d}		

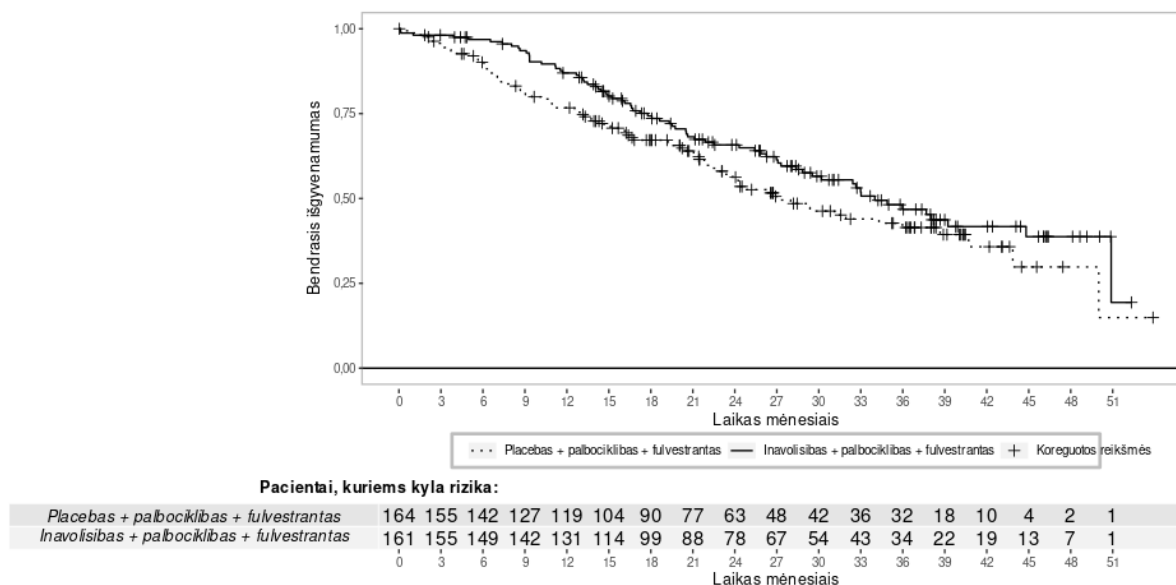
Pacientai su VA arba DA, n (%)	101 (62,7)	46 (28)
95 % PI	(54,8; 70,2)	(21,3; 35,6)
p reikšmė	< 0,0001	
Atsako trukmė ^b		
Mediana, mėnesiai (95 % PI)	19,2 (14,7; 28,3)	11,1 (8,5; 20,2)

PI = pasikliautinis intervalas; VA = visiškas atsakas; DA = dalinis atsakas
a Pagal RECIST 1.1 versiją. Remiantis pirmine analize (klinikinių duomenų rinkimo pabaigos data: 2023 m. rugsėjo 29 d.).
^b Remiantis galutine bendrojo išgyvenamumo analize (klinikinių duomenų rinkimo pabaigos data: 2024 m. lapkričio 15 d.).
^c Iš anksto nustatyta statistinio reikšmingumo riba buvo p < 0,0469.
^d Pagal RECIST 1.1 versiją, OAD apibrėžiamas kaip pacientų, kuriems buvo nustatytas VA arba DA du kartus iš eilės ≥ 4 savaičių intervalu, dalis, kurią nustatė tyrėjas.



2 pav.

Bendrasis išgyvenamumas pacientams, sergantiems vietiškai išplitusiu ar metastazavusiu krūties vėžiu, tyrimo INAVO120 metu



Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Itovebi tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis krūties vėžio indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Inavolisibo farmakokinetika buvo apibūdinta sveikiems tiriamiesiems ir pacientams, sergantiems vietiškai išplitusiais ar metastazavusiais *PIK3CA* mutavusiais solidiniais navikais, įskaitant krūties vėžį, skiriant geriamąsias dozes nuo 6 mg iki 12 mg per parą ir sveikiems tiriamiesiems skiriant vienkartinę 9 mg dozę.

Inavolisibo farmakokinetikos savybių duomenys pateikiami kaip geometrinis vidurkis (geometrinis variacijos koeficientas [geo CV] %), nustatyti po registruotos rekomenduojamos dozės vartojimo, jei nenurodyta kitaip. Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, pusiausvyrinės inavolisibo koncentracijos AUC rodmuo buvo 1 019 h*ng/ml (29 %), o C_{max} buvo 67 ng/ml (28 %). Buvo prognozuojama, kad pusiausvyrinė koncentracija bus pasiekta iki 5-osios dienos.

Vartojant 9 mg dozę vieną kartą per parą, geometrinis kaupimosi santykio vidurkis buvo maždaug 2 kartus didesnis.

Absorbicija

Laikas, per kurį pasiekama didžiausia koncentracija plazmoje (T_{max}), nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai, buvo pasiektas po vidutiniškai 3 valandų (intervalas: nuo 0,5 iki 4 valandų), inavolisibo vartojant po 9 mg per parą nevalgius.

Absoliutusias per burną suvartoto inavolisibo biologinis prieinamumas buvo 76 %.

Maisto įtaka

Kliniškai reikšmingos maisto įtakos inavolisibo ekspozicijai nepastebėta. AUC_{0-24} rodmens geometrinio vidurkio santykis (GVS) (90 % PI), lyginant nustatytąjį pavalgį ir nevalgį, buvo 0,895 (0,737–1,09) po vienkartinės dozės vartojimo ir 0,876 (0,701–1,09) esant pusiausvyrinei

apykaitai. $C_{\max}$ rodmenis GVS (90 % PI), lyginant nustatytąjį pavalgį ir nevalgį, buvo 0,925 (0,748–1,14) po vienkartinės dozės vartojimo ir 0,910 (0,712–1,16) esant pusiausvyrinei apykaitai.

Pasiskirstymas

Žmogaus kraujo plazmoje su baltymais jungiasi 37 % inavolisibo ir neatrodo, kad šis junginys priklauso nuo koncentracijos tirtų koncentracijų ribose (0,1–10 μM). Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, apskaičiuotasis per burną suvartoto vaistinio preparato pasiskirstymo tūris žmonėms, esant pusiausvyrinei apykaitai, yra 155 litrai (26 %).

Biotransformacija

Sveikiems tiriamiesiems per burną suvartojus vieną radioaktyviuoju izotopu žymėtą 9 mg inavolisibo dozę, pirminis vaistas buvo svarbiausias su vaistiniu preparatu susijęs junginys, nustatomas plazmoje ir šlapime. Pagrindinis metabolizmo būdas buvo hidrolizė. Specifinių inavolisibo metabolizme dalyvaujančių hidrolizės fermentų nenustatyta.

Eliminacija

Sveikiems tiriamiesiems per burną suvartojus vieną radioaktyviuoju izotopu žymėtą 9 mg inavolisibo dozę, 48,5 % suvartotos dozės pašalinoma su šlapimu (40,4 % nepakitusio vaistinio preparato pavidalu), o 48 % – su išmatomis (10,8 % nepakitusio vaistinio preparato pavidalu).

Klinikinių tyrimų duomenimis, remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, po vienkartinės 9 mg inavolisibo dozės vartojimo apskaičiuotasis atskirų pusinės eliminacijos periodų geometrinis vidurkis buvo 15 valandų (24 %). Apskaičiuotasis bendrasis inavolisibo klirensas yra 8,8 l/val. (29 %).

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Riboti duomenys rodo proporcingumą dozei tirtose dozių ribose (nuo 6 mg iki 12 mg), vertinant vienkartinės dozės $C_{\max}$ ir AUC_{0-24} rodmenis bei esant pusiausvyrinei apykaitai nustatytą AUC_{0-24} rodmenį; tačiau duomenys rodo, kad pusiausvyrinės apykaitos $C_{\max}$ rodmuo nėra proporcingas dozei.

Vaistinių preparatų tarpusavio sąveika

Klinikinių tyrimų rezultatai parodė, kad pagrindiniai inavolisibo metabolitai nėra veikiami CYP fermentų, todėl tikimybė, kad tarp inavolisibo ir CYP inhibitorių ar induktorių pasireikš kliniškai reikšmingų sąveikų, yra maža. Be to, *in vitro* tyrimų rezultatai parodė, kad inavolisibas neslopina CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ir CYP2D6 fermentų.

In vitro tyrimai parodė, kad inavolisibas neturi reikšmingo slopinamojo poveikio bet kuriam iš tirtų svarbių vaistinių preparatų nešiklių. Be to, inavolisibas yra P-glikoproteino (P-gp) ir krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. *breast cancer resistance protein*, BCRP) substratas *in vitro*. Tačiau, remiantis bendromis inavolisibo farmakokinetikos savybėmis, nesitikima, kad P-gp ir (arba) BCRP inhibitoriai ar induktoriai galėtų sukelti kliniškai reikšmingą vaistinių preparatų sąveiką su inavolisibu.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, kliniškai reikšmingų inavolisibo farmakokinetikos skirtumų tarp 65 metų ir vyresnių bei jaunesnių nei 65 metų pacientų nepastebėta. Iš 162 pacientų, kuriems buvo skiriama Itovebi INAVO120 tyrimo metu, 24 pacientai buvo ≥ 65 metų.

Sutrikusi inkstų funkcija

Populiacijos farmakokinetikos analizės parodė, kad lengvas inkstų funkcijos sutrikimas nėra kliniškai svarbus kovariantinis kintamasis, veikiantis inavolisibo ekspoziciją. Pacientų, kuriems yra lengvas inkstų funkcijos sutrikimas (aGFG nuo 60 iki < 90 ml/min.), organizmuose inavolisibo farmakokinetika buvo panaši į pacientų, kurių inkstų funkcija normali. Inavolisibo AUC ir C_{max} rodmenys buvo atitinkamai 73 % ir 11 % didesni pacientams, kuriems buvo vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, palyginus su pacientais, kurių inkstų funkcija buvo normali (aGFG $\geq$ 90 ml/min.). Sunkaus inkstų funkcijos sutrikimo įtaka inavolisibo farmakokinetikai nenustatyta.

Sutrikusi kepenų funkcija

Populiacijos farmakokinetikos analizės parodė, kad lengvas kepenų funkcijos sutrikimas nėra kliniškai reikšmingas kovariantinis kintamasis, veikiantis inavolisibo ekspoziciją. Pacientų, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (bendrojo bilirubino kiekis nuo $> VNR$ iki $\leq 1,5 \times VNR$ arba AST aktyvumas $> VNR$ ir bendrojo bilirubino kiekis $\leq VNR$), organizmuose inavolisibo farmakokinetika buvo panaši į pacientų, kurių kepenų funkcija normali. Vidutinio sunkumo ir sunkaus kepenų funkcijos sutrikimo įtaka inavolisibo farmakokinetikai netirta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Genotoksiškumas

Bakterijų mutagenizės tyrimu mutageninio inavolisibo poveikio nenustatyta.

Inavolisibas sukėlė klastogeninį poveikį *in vitro*; tačiau su žiurkėmis atliktų mikrobranduolių tyrimo ir tyrimo „kometų“ metodu duomenimis, duodant iki didžiausios toleruojamos dozės, kuri 16 kartų viršijo susidarantią ekspoziciją vartojant klinikinę 9 mg dozę, *in vivo* inavolisibo sukkelto genotoksiškumo (klastogeniškumo, aneugeniškumo ar DNR pažaidos) įrodymų nenustatyta.

Kancerogeniškumas

Kancerogeninio inavolisibo poveikio tyrimų neatlikta.

Toksinis poveikis vystymuisi

Atliekant embriono ir vaisiaus vystymosi tyrimą su *Sprague-Dawley* veislės žiurkėmis, nustatytas nuo dozės priklausomas inavolisibo poveikis embriono ir vaisiaus vystymuisi, įskaitant vaisiaus kūno masės ir placentos masės sumažėjimą, poimplantacinį persileidimą, mažesnį vaisiaus gyvybingumą ir teratogeniškumą (vaisiaus išorinius, vidaus organų ir skeleto apsigimimus), kai ekspozicijos patelei nepageidaujamo poveikio nesukeliantis (NOAEL) rodmuo atitiko 0,2 karto, lyginant su susidarantią ekspoziciją vartojant klinikinę 9 mg dozę.

Vaisingumas

Specifinių inavolisibo poveikio vaisingumui tyrimų neatlikta.

Žiurkių patinams buvo pastebėta nuo dozės priklausoma prostatos ir sėklinių pūslelių atrofija bei organų masės sumažėjimas be mikroskopinių pokyčių koreliacijos sėklidės prielipe ir sėklidėse (kai NOAEL rodmuo buvo lygus ar didesnis nei 0,4 karto, lyginant su susidarantią ekspoziciją vartojant klinikinę 9 mg dozę). Šie pokyčiai buvo grįžtami. Šunų patinams po 4 savaičių trukmės preparato skyrimo (esant ≥ 2 kartus didesnei ekspozicijai nei susidaranti vartojant klinikinę 9 mg dozę) buvo pastebėtas sėklinių kanalėlių turinio ir daugiabrandolių spermatozoidų židininis užsikimšimas sėklidėse ir epitelio degeneracija / nekrozė sėklidės prielipe. Po 3 mėnesių trukmės preparato skyrimo, kai ekspozicija buvo iki 1,2 karto didesnė nei susidaranti vartojant klinikinę 9 mg dozę, buvo pastebėtas grįžtamas bendro spermatozoidų skaičiaus sumažėjimas, o NOAEL rodmuo atitiko 0,4 karto ekspozicijos lygį, susidaranti vartojant klinikinę 9 mg dozę. Tačiau nebuvo nustatyta jokių inavolisibo

sukeltų mikroskopinių radinių sėklidėse ar sėklidžių prielipuose, taip pat poveikio spermatozoidų koncentracijai, judrumui ar morfologijai.

Žiurkių patelėms buvo pastebėta nuo minimalios iki lengvos gimdos ir makšties atrofijos, kiaušidžių folikulų sumažėjimo atvejų ir radinių, rodančių rudos ciklo pertraukimą ar pakitimą (kai ekspozicija buvo $\geq 1,2$ karto didesnė nei susidaranči vartojant klinikinę 9 mg dozę), o NOAEL rodmuo atitiko 0,5 karto, lyginant su susidarančia ekspozicija vartojant klinikinę 9 mg dozę. 4 savaičių trukmės toksinio poveikio tyrimo metu šių pokyčių nebuvo stebima po atsigavimo laikotarpio. 3 mėnesių trukmės tyrimo su žiurkėmis metu atsigavimas nebuvo vertinamas.

Kitas poveikis

Klinikinių tyrimų metu nepastebėtos nepageidaujamos reakcijos, kurių pasireiškė gyvūnams esant panašiai į klinikinę ekspoziciją ir kurios gali turėti klinikinės reikšmės, buvo uždegimas šunims ir akių lęšiuko degeneracija žiurkėms. Uždegimas atitinka numatomą farmakologinį PI3K slopinimo poveikį, dažniausiai jis priklausė nuo dozės ir buvo grįžtamas. Kai kurioms žiurkėms nustatyta minimali lęšiuko skaidulų degeneracija (kai ekspozicija buvo $\geq 3,6$ karto didesnė už susidarančią vartojant klinikinę 9 mg dozę) buvo laikoma negrįžtama.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Itovebi 3 mg ir 9 mg tablečių šerdis

Laktozė monohidratas
Magnio stearatas (E470b)
Mikrokristalinė celiuliozė (E460)
Karboksietilkrakmolo natrio druska

Itovebi 3 mg tablečių plėvelės dangalas

Iš dalies hidrolizuotas polivinilo alkoholis
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis
Talkas (E553b)
Raudonasis geležies oksidas (E172)

Itovebi 9 mg tablečių plėvelės dangalas

Iš dalies hidrolizuotas polivinilo alkoholis
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis
Talkas (E553b)
Raudonasis geležies oksidas (E172)
Geltonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Al/Al (aliuminio/aliuminio) perforuotos dalomosios lizdinės plokštelės dėžutėse, kuriose yra po 28×1 plėvele dengtas tabletės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

2025 m. liepos 18 d.

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [Preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Itovebi 3 mg plėvele dengtos tabletės
inavolisibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 3 mg inavolisibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra laktozės. Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

28 × 1 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/1942/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

itovebi 3 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Itovebi 3 mg tabletės
inavolisibum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Roche Registration GmbH

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

P. A. T. K. Pn. Š. S.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Itovebi 9 mg plėvele dengtos tabletės
inavolisibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 9 mg inavolisibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje taip pat yra laktozės. Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

28 × 1 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/1942/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

itovebi 9 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Itovebi 9 mg tabletės
inavolisibum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Roche Registration GmbH

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

P. A. T. K. Pn. Š. S.

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Itovebi 3 mg plėvele dengtos tabletės

Itovebi 9 mg plėvele dengtos tabletės inavolisibas (*inavolisibum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Itovebi ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Itovebi
3. Kaip vartoti Itovebi
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Itovebi
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Itovebi ir kam jis vartojamas

Kas yra Itovebi

Itovebi sudėtyje yra veikliosios medžiagos inavolisibo, kuris priklauso vaistų, vadinamų PI3K inhibitoriais, grupei.

Kam Itovebi vartojamas

Itovebi vartojamas gydyti suaugusiems, sergantiems tam tikro tipo krūties vėžiu, vadinamu:

- ER teigiamu (estrogenų receptoriams teigiamu);
- HER2-neigiamu (žmogaus epidermio augimo faktoriaus receptoriui 2-neigiamu).

Jis skiriamas pacientams, kuriems vėžys atsinaujino taikant hormoninę priešvėžinę terapiją arba per 12 mėnesių po hormoninės priešvėžinės terapijos pabaigos. Itovebi vartojamas, kai paciento vėžys:

- turi geno, vadinamo *PIK3CA*, pokytį (mutaciją) ir
- išplito į netoliese esančius audinius ar limfmazgius arba į kitas kūno dalis (yra metastazavęs).

Pacientams, kuriems anksčiau buvo skiriamas gydymas CDK4/6 inhibitoriumi vadinamu vaistu, turi būti bent 12 mėnesių trukmės intervalas nuo CDK4/6 inhibitoriaus vartojimo pabaigos iki krūties vėžio atsinaujinimo.

Prieš pradėdamas gydymą Itovebi, gydytojas ištirs Jūsų vėžį dėl *PIK3CA* mutacijos.

Kaip Itovebi veikia

Itovebi veikia blokuodamas baltymo, vadinamo „p110 alfa“, poveikį. Šį baltymą gamina *PIK3CA* genas. Šio geno mutacija gali paskatinti vėžio ląstelių augimą ir spartesnį dauginimąsi. Blokuodamas šį baltymą, Itovebi gali sumažinti vėžio augimą ir plitimą bei padėti sunaikinti vėžio ląsteles.

Su kokiais kitais vaistais Itovebi vartojamas

Itovebi vartojamas kartu su palbociklibu ir fulvestrantu, kurie yra vaistai, vartojami krūties vėžiui gydyti.

Menopauzės nepasiekusioms moterims ir vyrams gydymas Itovebi taip pat bus derinamas su vaistu, vadinamu liuteinizuojančią hormoną atpalaiduojančio hormono (LHAH) agonistu.

Prašytume perskaityti šių vaistų pakuotės lapelius, kuriuose pateikiama papildoma informacija.

2. Kas žinotina prieš vartojant Itovebi

Itovebi vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija inavolisibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Itovebi, jeigu Jums kada nors pasireiškė:

- padidėjęs cukraus kiekis kraujyje, diabetas arba padidėjusio cukraus kiekio kraujyje požymiai (hiperglikemija), tokie kaip didelis troškulys ir burnos džiūvimas, poreikis dažniau nei įprastai šlapintis, didesnis nei įprastai šlapimo kiekis, nuovargis, šleikštulys (pykinimas), padidėjęs apetitas su svorio mažėjimu, neryškus matymas ir (arba) svaigulys;
- inkstų sutrikimai.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu vartojant Itovebi Jums išsivystė kuris nors iš toliau nurodytų šalutinių reiškinių simptomų (daugiau informacijos žr. 4 skyriuje „Sunkus šalutinis poveikis“):

- didelė cukraus koncentracija kraujyje (hiperglikemija) – gydymo Itovebi metu gydytojas gali Jums nurodyti vartoti daugiau skysčių;
- burnos gleivinės uždegimas (stomatitas).

Gydytojui gali reikėti gydyti šiuos simptomus, pristabdyti gydymą, sumažinti vaisto dozę arba visam laikui nutraukti gydymą Itovebi.

Stebėjimas gydymo Itovebi metu

Gydytojas atliks kraujo tyrimus prieš paskirdamas gydymą Itovebi ir reguliariai gydymo metu. Tai daroma tam, kad būtų galima stebėti cukraus kiekį kraujyje.

Gydymo Itovebi metu gydytojas taip pat gali paprašyti stebėti cukraus kiekį Jūsų kraujyje namuose.

- Gydytojas tiksliai pasakys, kada reikia tikrinti cukraus kiekį kraujyje.
- Pirmosiomis 4 gydymo savaitėmis tai atlikti reikės dažniau. Jeigu abejojate, ar mokate patikrinti cukraus kiekį kraujyje, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Remdamasis gautais rezultatais, gydytojas imsis visų reikiamų veiksmų, pvz., skirs cukraus kiekį kraujyje mažinančių vaistų. Jei reikia, gydytojas gali nuspręsti sustabdyti gydymą Itovebi arba

sumažinti Itovebi dozę, kad cukraus kiekis Jūsų kraujyje sumažėtų. Gydytojas taip pat gali nuspręsti visam laikui nutraukti gydymą Itovebi.

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto negalima vartoti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams. Taip yra todėl, kad Itovebi poveikis nebuvo tirtas šioje amžiaus grupėje.

Kiti vaistai ir Itovebi

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Tai svarbu dėl to, kad Itovebi gali padidinti arba sumažinti kai kurių kartu vartojamų vaistų veiksmingumą. Tai apima ir be recepto įsigytus vaistus bei augalinius preparatus.

Ypatingai svarbu, kad gydytojui arba vaistininkui pasakytumėte, jeigu vartojate:

- alfentanilio (skausmui gydyti ar nejautrai sukelti vartojamo vaisto);
- astemizolo (alergijoms gydyti vartojamo vaisto);
- cisaprido (rėmeniui ir rūgščių refliuksui gydyti vartojamo vaisto);
- paklitakselio (įvairių tipų vėžiui gydyti vartojamo vaisto);
- chinidino (tam tikro tipo nereguliariam širdies ritmui gydyti vartojamo vaisto);
- varfarino (susidariusiems kraujui krešuliams gydyti ar nuo jų apsaugoti vartojamo vaisto);
- nuo traukulių ar priepuolių apsaugančių vaistų (pavyzdžiui, fenitoino ir S-mefenitoino);
- imuninę sistemą veikiančių vaistų (pavyzdžiui, ciklosporino, sirolimuzo ir takrolimuzo).

Anksčiau išvardyti vaistai gali būti nevieninteliai, kurie gali sąveikauti su Itovebi. Jeigu nesate tikri, ar Jūsų vartojamas vaistas priklauso anksčiau išvardytiems, klauskite gydytojo arba vaistininko.

Nėštumas

- Jeigu esate nėščia, Itovebi vartoti negalima. Taip yra todėl, kad Itovebi gali pakenkti Jūsų dar negimusiam kūdikiui.
- Jeigu esate vaisinga moteris, prieš pradėdamas gydymą Itovebi gydytojas patikrins, ar nesate nėščia. Gali būti atliktas nėštumo testas.
- Jeigu vartodama šį vaistą pastojote, nedelsdama apie tai pasakykite gydytojui.
- Jeigu Jūs ir Jūsų partneris planuojate nėštumą, tai prieš vartodami šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Kontracepcija vyrams ir moterims

- Jeigu esate pastoti galinti moteris, gydymo metu ir dar 1 savaitę po gydymo Itovebi pabaigos turite naudoti nehormoninį kontracepcijos metodą. Paklauskite gydytojo ar vaistininko, kokie metodai jums tinka.
- Jeigu esate vyras ir turite partnerę, kuri yra nėščia arba gali pastoti, gydymo metu ir dar 1 savaitę po Itovebi vartojimo nutraukimo turite naudoti prezervatyvus.

Žindymas

- Vartojant Itovebi ir dar 1 savaitę po Itovebi vartojimo nutraukimo žindyti negalima. Taip yra todėl, kad nežinoma, ar šis vaistas gali išsiskirti į gydomų moterų pieną ir pakenkti Jūsų kūdikiui.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Itovebi gali paveikti Jūsų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Jeigu vartodami Itovebi jaučiate nuovargį, būkite ypač atsargūs vairuodami, valdydami įrankius ar mechanizmus. Neturėtumėte

vairuoti ar valdyti mechanizmų, kol nebūsime tikri, jog Jūsų gebėjimas atlikti šiuos veiksmus nėra sutrikęs.

Itovebi sudėtyje yra laktozės ir natrio

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Šio vaisto plėvele dengtoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Itovebi

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kokią Itovebi dozę vartoti

Įprasta pradinė Itovebi dozė yra 9 mg, vartojama vieną kartą per parą.

Gydytojas nuspręs, kokia dozė Jums tinka. Tačiau Jums gali būti paskirta:

- 6 mg kartą per parą arba
- 3 mg kartą per parą

Atsižvelgdamas į tai, kaip Jūsų organizmas reaguoja į gydymą Itovebi, gydytojas gali koreguoti Itovebi dozę. Jeigu Jums pasireiškė tam tikras šalutinis poveikis, gydytojas gali paprašyti pakeisti dozę į mažesnę, laikinai sustabdyti gydymą arba visam laikui nutraukti gydymą.

Kaip vartoti Itovebi

Itovebi vartokite kartą per parą valgio metu arba nevalgius. Itovebi vartojant kasdien tuo pačiu metu, bus lengviau prisiminti, kada reikia vartoti šį vaistą.

Itovebi tabletes reikia nuryti nepažeistas; jų negalima kramtyti, smulkinti ar dalyti prieš nuryjant. Negalima nuryti tablečių, jei ji yra įtrūkusi, nuskilusi ar kitaip pažeista, nes galite negauti visos reikalingos dozės.

Kiek laiko vartoti Itovebi

Itovebi vartokite kasdien tiek laiko, kiek nurodė gydytojas.

Tai ilgalaikis gydymas, kuris gali trukti mėnesius ar metus. Gydytojas reguliariai stebės Jūsų būklę, kad patikrintų, ar gydymas sukelia pageidaujamą poveikį.

Jeigu kiltų klausimų dėl Itovebi vartojimo trukmės, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Ką daryti pavartojus per didelę Itovebi dozę?

Pavartoję per didelę Itovebi dozę, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vykite į ligoninę. Pasiimkite su savimi vaisto pakuotę ir pakuotės lapelį.

Pamiršus pavartoti Itovebi

Jeigu praleidote Itovebi dozę, galite ją vartoti ir praėjus ne daugiau kaip 9 valandoms po laiko, kuriuo turėjote ją suvartoti.

- Jeigu praėjo daugiau kaip 9 valandos nuo to laiko, kai turėjote suvartoti vaistą, praleiskite tą dieną numatytą dozę.
- Kitą dieną vartokite vaisto dozę įprastu laiku.

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu vėmėte iš karto po Itovebi vartojimo

Jeigu suvartoję Itovebi dozę vėmėte, papildomos dozės tą dieną nevartokite. Įprastą Itovebi dozę vartokite kitą dieną įprastu laiku.

Nustojus vartoti Itovebi

Nenustokite vartoti Itovebi, kol gydytojas nenurodys Jums nutraukti šio vaisto vartojimo arba jeigu Jums nepasireiškia sunkus šalutinis poveikis (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“). Taip yra todėl, kad nutraukus gydymą Jūsų liga gali pasunkėti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Pasitarkite su gydytoju, jeigu gydant Itovebi pasireiškia toliau nurodytas šalutinis poveikis. Gydytojui gali prireikti gydyti šiuos simptomus, laikinai sustabdyti gydymą, sumažinti dozę arba visam laikui nutraukti gydymą Itovebi.

Sunkus šalutinis poveikis

Jeigu Jums pasireiškė bet kuris iš šių šalutinių reiškinių, nutraukite šio vaisto vartojimą ir nedelsdami apie tai praneškite gydytojui:

- padidėjęs cukraus kiekis kraujyje (hiperglikemija) (labai dažnas; gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų); jo simptomai apima:
 - pasunkėjusį kvėpavimą,
 - pykinimą ir vėmimą (trunkančius ilgiau nei 2 valandas),
 - pilvo skausmą, didelį troškulį ar burnos džiūvimą,
 - dažniau nei įprastai šlapinimąsi arba gausesnį nei įprastai šlapimo kiekį,
 - neryškų matymą,
 - neįprastai padidėjusį apetitą, svorio kritimą, vaisių kvapą išskvepiamame ore, veido paraudimą, odos sausumą, neįprastai didelį mieguistumą ar nuovargį;
- burnos gleivinės uždegimas (stomatitas) (labai dažnas; gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų); jo simptomai yra:
 - skausmas,
 - paraudimas,
 - patinimas,
 - opos burnoje;
- sunki padidėjusio cukraus kiekio kraujyje komplikacija, dėl kurios kraujyje padidėja ketonų kiekis ir kraujas gali tapti rūgštesnės terpės (ketoacidozė) (nedažna; gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų); jos simptomai gali būti tokie:
 - pasunkėjęs kvėpavimas,
 - galvos skausmas,
 - pykinimas,
 - vėmimas.

Kitas šalutinis poveikis

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu pastebėjote bet kurį toliau nurodytą šalutinį reiškinį arba jeigu jis pasunkėjo.

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- viduriavimas;
- sumažėjęs trombocitų (kurie padeda kraujui krešėti) kiekis, dėl kurio gali atsirasti neįprastų kraujosruvų ar pasireikšti kraujavimas (trombocitopenija);
- nuovargis;
- sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių kiekis (anemija), dėl kurio gali pasireikšti nuovargis, bloga savijauta ir odos blyškumas;
- šleikštulys (pykinimas);
- išbėrimas;
- apetito praradimas;
- galvos skausmas;
- plaukų slinkimas ar išretėjimas (alopecija);
- svorio kritimas;
- padidėjęs alanino aminotransferazės (tam tikro kepenų fermento) aktyvumas atlikus kraujo tyrimą;
- mažas kalio kiekis atlikus kraujo tyrimą;
- pilvo skausmas;
- vėmimas;
- odos sausumas;
- šlapimo takų infekcija.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- mažas kalcio kiekis atlikus kraujo tyrimą;
- akių sausumas;
- nevirškinimas (dispepsija);
- didelis insulino (hormono, kuris padeda organizmui paversti cukrų energija) kiekis atlikus kraujo tyrimą;
- sutrikęs skonio pojūtis (disgeuzija);
- odos uždegimas su išbėrimu (dermatitas);
- plaukų folikulų infekcija ar uždegimas (folikulitas).

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu pastebėtumėte kurį nors iš šių šalutinių reiškinių arba jeigu jie pasunkėtų.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Pranešimą apie šalutinį poveikį galite užpildyti ir pateikti Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos tinklalapyje <https://vvkt.lrv.lt/lt/> nurodytais būdais arba paskambinti nemokamu telefonu +370 800 73 568. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Itovebi

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Pastebėjus pakuotės pažeidimą, pakuotės apgadinimo požymių arba tabletę sulaužius, sutraiškius ar kitaip ją pažeidus, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Itovebi sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra inavolisibas.
- Kiekvienoje 3 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 3 mg inavolisibo.
- Kiekvienoje 9 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 9 mg inavolisibo.

Pagalbinės medžiagos yra:

- tabletės šerdis (3 mg ir 9 mg plėvele dengtos tabletės): laktozė monohidratas, magnio stearatas (E470b), mikrokristalinė celiuliozė (E460), karboksietilkrakmolo natrio druska (žr. 2 skyrių „Itovebi sudėtyje yra laktozės ir natrio“);
- plėvelės dangalas (3 mg plėvele dengtos tabletės): iš dalies hidrolizuotas polivinilo alkoholis, titano dioksidas (E171), makrogolis, talkas (E553b) ir raudonasis geležies oksidas (E172);
- plėvelės dangalas (9 mg plėvele dengtos tabletės): iš dalies hidrolizuotas polivinilo alkoholis, titano dioksidas (E171), makrogolis, talkas (E553b), raudonasis geležies oksidas (E172) ir geltonasis geležies oksidas (E172).

Itovebi išvaizda ir kiekis pakuotėje

Itovebi 3 mg plėvele dengtos tabletės (tabletės) yra raudonos ir apvalios, išgaubtos, kurių vienoje pusėje įspausta „INA 3“. Apytikslis skersmuo: 6 mm.

Itovebi 9 mg plėvele dengtos tabletės (tabletės) yra rausvos ir ovalios, kurių vienoje pusėje įspausta „INA 9“. Apytikslis dydis: 13 mm (ilgio), 6 mm (pločio).

Plėvele dengtos Itovebi tabletės tiekiamos dėžutėse, kuriose yra po 28 × 1 plėvele dengtas tabletės perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

Lietuva

UAB „Roche Lietuva“

Tel. +370 5 2546799

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas 2025 m liepos mėn.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<https://www.ema.europa.eu>