

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilginin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

İTOVEBİ 3 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

İnavolisib 3 mg

Yardımcı madde(ler):

Laktoz monohidrat (inek sütünden elde edilmiştir) 23 mg

Sodyum nişasta glikolat 4 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Bir yüzünde "İNA 3" baskısı olan, yaklaşık 6 mm çaplı, kırmızı, yuvarlak bikonveks şekilli film kaplı tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

İTOVEBİ'nin, palbosiklib ve fulvestrant ile kombinasyon halinde, aktive edici PIK3CA mutasyonlu, östrojen reseptörü $\geq 1\%$ pozitif, insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) negatif, lokal ileri veya metastatik meme kanseri olan yetişkin hastaların tedavisinde, adjuvan endokrin tedavisi sırasında nüks/metastaz gelişen veya adjuvan endokrin tedavisinin tamamlanmasından sonraki 12 ay içinde nüks/metastaz gelişen hastalarda kullanımı endikedir.

Menopoz öncesi veya perimenopozal kadınlarda ve erkeklerde endokrin tedavisi, luteinize edici hormon salgılayan hormon (LHRH) agonisti ile kombine edilmelidir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

İTOVEBİ, antikanser tedavilerin kullanımında deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalıdır.

ER-pozitif, HER2-negatif, lokal ileri evre veya metastatik meme kanseri olan hastalar, CE işaretli bir *in vitro* tanı testi ya da valide edilmiş bir test kullanılarak, tümör veya plazma örneğinde bir veya daha fazla *PIK3CA* mutasyonunun varlığı durumunda İTOVEBİ ile tedavi için seçilmelidir. Bir örnek türünde mutasyon saptanmazsa, mevcut olması durumunda diğer örnek türünde mutasyon saptanabilir.

Pozoloji:

Önerilen İTOVEBİ dozu, aç veya tok karnına günde bir kez oral yoldan alınan 9 mg'dır.

İTOVEBİ, palbosiklib ve fulvestrant ile kombinasyon halinde uygulanmalıdır. Önerilen palbosiklib dozu, ardışık 21 gün boyunca günde bir kez oral yoldan alınan 125 mg'dır ve sonrasında 28 günlük tam bir döngü oluşturacak şekilde tedaviye 7 gün ara verilir. Önerilen fulvestrant dozu, 1, 15 ve 29. günlerde intramüsküler yoldan uygulanan 500 mg'dır ve daha sonrasında ayda bir kez uygulanır. Ayrıntılı bilgi için palbosiklib ve fulvestrantın Kısa Ürün Bilgilerine bakınız.

Menopoz öncesi veya perimenopozal kadınların ve erkeklerin İTOVEBİ ile tedavisi, yerel klinik uygulamaya uygun olarak bir LHRH agonistini de içermelidir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavi süresi: Hastaların hastalık progresyonuna veya kabul edilemez toksisiteye kadar İTOVEBİ ile tedavi edilmesi önerilmektedir.

Geciken ya da unutilan dozlar: Hastalara, dozlarını her gün yaklaşık olarak aynı saatte almaları söylenmelidir. İTOVEBİ'nin bir dozu unutulursa, unutilan doz normalde alındığı zamandan sonraki 9 saat içinde alınabilir. 9 saatten fazla geçmiş olması durumunda, unutilan doz o gün için atlanmalıdır. Bir sonraki gün, İTOVEBİ her zamanki saatinde alınmalıdır. Hastanın İTOVEBİ dozunu aldıktan sonra kusması durumunda, hasta o gün ek bir doz almamalı ve ertesi gün her zamanki saatinde normal doz uygulama planına devam etmelidir.

Doz modifikasyonları: Advers reaksiyonların yönetimi İTOVEBİ ile tedaviye geçici olarak ara verilmesini, dozun azaltılmasını veya tedavinin kesilmesini gerektirebilir. Hastaların 3 mg'lık günlük dozu tolere edememeleri durumunda, İTOVEBİ tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir (bkz. Tablo 1).

Advers reaksiyonlar için önerilen doz azaltma kılavuzları Tablo 1'de listelenmiştir.

Tablo 1: Advers reaksiyonlar için doz azaltma kılavuzları

Doz azaltma planı	Değiştirilen doz
Başlangıç dozu	9 mg/gün
İlk doz azaltımı	6 mg/gün
İkinci doz azaltımı	3 mg/gün

İTOVEBİ dozu, tedaviyi yürüten hekim tarafından hastanın klinik değerlendirmesine dayalı olarak maksimum 9 mg günlük doz olacak şekilde yeniden yükseltilebilir. Spesifik advers reaksiyonlar için doz modifikasyonuna yönelik kılavuzlar Tablo 2-4'te yer almaktadır.

Hiperglisemi

Tablo 2: Hiperglisemi için doz modifikasyonu ve yönetimi

Açlık glikoz düzeyleri ^a	Öneri ^b
>NÜS ila 160 mg/dL (8,9 mmol/L)	• İTOVEBİ için herhangi bir ayarlama yapılması gerekli değildir.

	• Diyet değişiklikleri (ör. düşük karbonhidratlı diyet) değerlendirilir ve yeterli hidrasyon sağlanır. • Hiperglisemi^c açısından risk faktörleri olan hastalar için oral anti-hiperglisemik ilaçlara^b başlanması veya anti-hiperglisemik ilaçların yoğunlaştırılması düşünülür.
>160 ila 250 mg/dL (>8,9 – 13,9 mmol/L)	• Açlık glikoz düzeyi ≤ 160 mg/dL'ye ($\leq 8,9$ mmol/L) düşünceye kadar İTOVEBİ tedavisine ara verilir. • Anti-hiperglisemik ilaç tedavisi başlatılır veya yoğunlaştırılır^b. • İTOVEBİ tedavisine aynı doz düzeyinde devam edilir. • Uygun anti-hiperglisemik tedavinin uygulandığı dönemde açlık glikoz düzeyinin 7 gün boyunca >200 - 250 mg/dL (>11,1 – 13,9 mmol/L) olarak devam etmesi durumunda, hiperglisemi tedavisinde deneyimli bir sağlık mesleği mensubuna danışılması önerilmektedir.
>250 ila 500 mg/dL (>13,9 – 27,8 mmol/L)	• İTOVEBİ tedavisine ara verilir. • Anti-hiperglisemik ilaç tedavisi başlatılır veya yoğunlaştırılır^b. • Gerekli olması durumunda uygun hidrasyon uygulanır. • Açlık glikoz düzeyinin 7 gün içinde ≤ 160 mg/dL'ye ($\leq 8,9$ mmol/L) düşmesi durumunda, İTOVEBİ tedavisine aynı doz düzeyinde devam edilir. • Açlık glikoz düzeyinin ≥ 8 gün içinde ≤ 160 mg/dL'ye ($\leq 8,9$ mmol/L) düşmesi durumunda, İTOVEBİ tedavisine bir düşük doz düzeyinde devam edilir (bkz. Tablo 1). • Açlık glikoz düzeyinin 30 gün içinde tekrar >250 ila 500 mg/dL (>13,9 - 27,8 mmol/L) aralığında saptanması durumunda, açlık glikoz düzeyi ≤ 160 mg/dL'ye ($\leq 8,9$ mmol/L) düşünceye kadar İTOVEBİ tedavisine ara verilir. İTOVEBİ tedavisine bir düşük doz düzeyinde devam edilir (bkz. Tablo 1).
>500 mg/dL (>27,8 mmol/L)	• İTOVEBİ tedavisine ara verilir. • Anti-hiperglisemik ilaç tedavisi başlatılır veya yoğunlaştırılır^b. • Hacim depleasyonu ve ketozis açısından değerlendirme yapılır ve uygun hidrasyon uygulanır. • Açlık glikoz düzeyinin ≤ 160 mg/dL'ye ($\leq 8,9$ mmol/L) düşmesi durumunda, İTOVEBİ tedavisine bir düşük doz düzeyinde devam edilir (bkz. Tablo 1). • Açlık glikoz düzeyinin 30 gün içinde tekrar >500 mg/dL (>27,8 mmol/L) olarak saptanması durumunda, İTOVEBİ tedavisi kalıcı olarak kesilir.
NÜS = normalin üst sınırı. ^a Açlık glikoz düzeyleri (açlık plazma glikozu [APG] veya açlık kan glikozu [AKG]) doz uygulamasından önce kontrol edilmelidir. Bu tabloda referans olarak sunulan açlık glikoz düzeyleri, Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterleri (CTCAE) versiyon 4.03'e göre hiperglisemi derecelendirmesini yansıtmaktadır.	

^b Metformin, sodyum-glikoz kotransporter-2 (SGLT2) inhibitörleri, insülin duyarlılaştırıcılar (örneğin, tiazolidindionlar), dipeptidil peptidaz-4 [DPP-4] inhibitörleri veya insülin gibi uygun anti-hiperglisemik ilaçlara başlanır; yerel hiperglisemi tedavi kılavuzları dahil olmak üzere doz uygulama ve doz titrasyon önerileri için ilgili kısa ürün bilgilerini gözden geçiriniz. INAVO120 çalışmasında tercih edilen ilk ajan olarak metformin önerilmiştir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

^d Hiperglisemi için risk faktörleri için Bölüm 4.4'e bakınız.

Stomatit

Tablo 3: Stomatit için doz modifikasyonu ve yönetimi

Derece ^a	Öneri
Derece 1	- İTOVEBİ için herhangi bir doz ayarlaması yapılması gerekli değildir. - Klinik olarak endike olduğu şekilde, uygun tedavi başlatılır veya yoğunlaştırılır (örn. kortikosteroid içeren ağız gargarası).
Derece 2	- Derece ≤ 1'e kadar düzelme elde edilinceye dek İTOVEBİ tedavisine ara verilir. - Uygun tedavi başlatılır veya yoğunlaştırılır. İTOVEBİ tedavisine aynı doz düzeyinde devam edilir - Tekrarlayan Derece 2 stomatit durumunda, Derece ≤ 1'e kadar düzelme elde edilinceye dek İTOVEBİ tedavisine ara verilir; ardından İTOVEBİ tedavisine bir düşük doz düzeyinde devam edilir (bkz. Tablo 1).
Derece 3	- Derece ≤ 1'e kadar düzelme elde edilinceye dek İTOVEBİ tedavisine ara verilir. - Uygun tedavi başlatılır veya yoğunlaştırılır. İTOVEBİ tedavisine bir düşük doz düzeyinde devam edilir (bkz. Tablo 1).
Derece 4	İTOVEBİ tedavisi kalıcı olarak kesilir.

^a CTCAE versiyon 5.0 temel alınmıştır.

Diğer advers reaksiyonlar

Tablo 4: Diğer advers reaksiyonlar için doz modifikasyonu ve yönetimi

Derece ^a	Öneri
Tüm dereceler için: klinik olarak endike olduğu şekilde destekleyici tedaviye başlanır ve izlem yapılır.	
Derece 1	İTOVEBİ için herhangi bir doz ayarlaması yapılması gerekli değildir.
Derece 2	- Klinik olarak endike olması durumunda, Derece ≤ 1'e kadar düzelme elde edilinceye dek İTOVEBİ tedavisine ara verilmesi düşünülür. - İTOVEBİ tedavisine aynı doz düzeyinde devam edilir.
Derece 3, ilk olay	- Derece ≤ 1'e kadar düzelme elde edilinceye dek İTOVEBİ tedavisine ara verilir. - Klinik değerlendirmeye dayalı olarak, İTOVEBİ

	tedavisine aynı doz düzeyinde veya bir düşük doz düzeyinde devam edilir (bkz. Tablo 1).
Derece 3, rekürren VEYA Derece 4, yaşamı tehdit edici olmayan	- Derece ≤ 1'e kadar düzelme elde edilinceye dek İTOVEBİ tedavisine ara verilir. - İTOVEBİ tedavisine bir düşük doz düzeyinde devam edilir (bkz. Tablo 1).
Derece 4, yaşamı tehdit edici	İTOVEBİ tedavisi kalıcı olarak kesilir.
^a CTCAE versiyon 5.0 temel alınmıştır.	

Uygulama şekli:

İTOVEBİ oral kullanım içindir. Tabletler suyla birlikte bütün olarak yutulmalıdır, çiğnenmemeli, ezilmemeli, çözülmemeli veya bölünmemelidir. İTOVEBİ tabletler, öğünlerle birlikte ya da öğün dışı zamanlarda alınabilmektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda (CKD-EPI'ye göre eGFR 30 ila <60 mL/dak), İTOVEBİ için önerilen başlangıç dozu, günde bir kez oral olarak alınan 6 mg'dır. Hafif şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda (eGFR ≥ 60 ila < 90 mL/dk) doz ayarlaması gerekli değildir. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda İTOVEBİ'nin güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir (bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda (total bilirubin >NÜS ila $\leq 1,5 \times$ NÜS veya AST>NÜS ve total bilirubin $\leq$ NÜS) doz ayarlaması gerekli değildir. Orta şiddette veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda İTOVEBİ'nin güvenliliği ve etkililiği araştırılmamıştır (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

İTOVEBİ'nin 0 - 17 yaş aralığındaki çocuklarda güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Bu yaş grubunda İTOVEBİ'nin kullanımına ilişkin herhangi bir klinik veri bulunmamaktadır. Bu nedenle, İTOVEBİ'nin 0 - 17 yaş aralığındaki çocuklarda kullanılması tavsiye edilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

Popülasyon farmakokinetiği analizine göre, ≥ 65 yaşındaki hastalarda İTOVEBİ dozunun ayarlamasına gerek yoktur. ≥ 65 yaşındaki hastalarda limitli veri bulunmaktadır (bkz. Bölüm 5.2).

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumunda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hiperglisemi

İTOVEBİ'nin diabetes mellitus tanısı (Tip 1 veya 2) olan hastalarda kullanımı önerilmez.

İTOVEBİ'nin Tip 1 diabetes mellitus veya devam eden antihiperglisemik tedavi gerektiren Tip 2 diabetes mellitus hastalarındaki güvenilirlik ve etkililiği, bu hastalar INAVO120 çalışmasına dahil edilmediğinden incelenmemiştir. INAVO120 çalışmasında İTOVEBİ kolunda yalnızca 1 Tip 2 diabetes mellitus hastası yer almıştır; bu durum, İTOVEBİ'nin diabetes mellituslu hastalarda reçetelenmesi sırasında dikkate alınmalıdır. Diabetes mellitus öyküsü olan hastalarda, İTOVEBİ tedavisi sırasında antihiperglisemik tedavinin yoğunlaştırılması ve açlık glikozu ölçümlerinin daha sık yapılması gerekebilir. Açlık glikoz düzeyleri optimize edilmeden İTOVEBİ tedavisine başlanmamalıdır. İTOVEBİ tedavisine başlamadan önce, hiperglisemi tedavisinde deneyimli bir sağlık mesleği mensubuna danışılması değerlendirilmelidir.

İTOVEBİ ile tedavi edilen hastalarda sıklıkla hiperglisemi olguları bildirilmiştir. Ölümcül komplikasyonlarla seyreden ketoasidoz dahil olmak üzere ciddi hiperglisemi vakaları bildirilmiştir.

INAVO120 çalışmasında, hiperglisemi, anti-hiperglisemik ilaç tedavisiyle ve İTOVEBİ dozunun klinik olarak endike olduğu şekilde ayarlanmasıyla yönetilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hipergliseminin kurtarma tedavisi olarak kısa etkili insülin kullanılabilir. İTOVEBİ ile tedavi edilen ve eşzamanlı olarak insülin alan hastalara ilişkin deneyim sınırlıdır. İTOVEBİ tedavisinin kesilmesi veya sonlandırılmasından önce hipergliseminin yönetimi amacıyla antihiperglisemik tıbbi ürünler (örn. insülin, sülfonilüreler) kullanıldığında, hipoglisemi gelişme potansiyeli dikkate alınmalıdır.

İTOVEBİ tedavisine başlanmadan önce hastalara hipergliseminin bulgu ve belirtileri (ör. aşırı susama, daha sık idrara çıkma, bulanık görme, zihinsel karışıklık, nefes alma güçlüğü veya vücut ağırlığında azalmayla birlikte iştahta artış) hakkında bilgi verilmeli ve bu belirtilerin ortaya çıkması halinde derhal bir sağlık mesleği mensubuna başvurmaları tavsiye edilmelidir. Tedavi öncesinde ve tedavi süresince optimal hidrasyon sağlanmalıdır.

İTOVEBİ ile tedaviye başlanmadan önce ve tedavi süresince belirli aralıklarla (bkz. Tablo 5) açlık glikoz düzeyleri (APG veya AKG) ve HbA_{1C} düzeyleri test edilmelidir. Hiperglisemi için risk faktörleri bulunan veya hiperglisemi gelişen hastalarda evde açlık glikozu izleminin başlatılması değerlendirilmelidir. Hiperglisemi için risk faktörleri olan hastalarda metformin ile ön tedavi düşünülebilir. Tüm hastalara yaşam tarzı değişiklikleri (örn. diyet düzenlemeleri, fiziksel aktivite) konusunda eğitim verilmelidir.

Tablo 5: Açlık glikozu izlemi ve HbA_{1C} ölçüm takvimi

	İTOVEBİ ile tedavi edilen tüm hastalarda açlık glikozu ve HbA_{1C} düzeylerinin izlenmesi için önerilen izlem takvimi
Tarama sırasında, İTOVEBİ tedavisine başlanmadan önce	Açlık plazma glikozu düzeyleri (APG veya AKG) ve HbA _{1C} düzeyleri ölçülür ve hastanın kan glikozu düzeyleri optimize edilir (bkz. Tablo 2).
İTOVEBİ tedavisine başladıktan sonra	İlk hafta (Gün 1–7) boyunca açlık glikozu 3 günde bir, ardından sonraki 3 hafta boyunca (Gün 8–28) haftada bir, bunu izleyen 8 hafta boyunca 2 haftada bir, sonrasında 4 haftada bir olmak üzere ve klinik olarak gerekli görüldüğünde* izlenir/hasta kendi kendine izler. (Ön) diyabet, HbA _{1C} ≥ %5,7, BKİ ≥ 30 kg/m ² , ≥ 45 yaş, gestasyonel

	İTOVEBİ ile tedavi edilen tüm hastalarda açlık glikozu ve HbA_{1C} düzeylerinin izlenmesi için önerilen izlem takvimi
	diyabet öyküsü ve diabetes mellitus aile öyküsü dahil ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere hiperglisemi için risk faktörleri bulunan hastalarda, klinik olarak gerekli görüldüğünde* açlık glikozu düzeylerinin daha sık izlenmesi/kendi kendine izlenmesi değerlendirilmelidir.* Eşzamanlı kortikosteroid kullanımı, eşlik eden enfeksiyonlar veya bozulmuş glikoz metabolizmasının kötüleşmesini ve diyabetik ketoasidoz dahil olası komplikasyonları önlemek amacıyla glisemik yönetimin yoğunlaştırılmasını gerektirebilecek diğer durumların varlığında, açlık glikozu ölçümlerinin daha sık yapılması gereklidir. Bu hastalarda, açlık glikozuna ek olarak HbA_{1C} ve ketonların (tercihen kanda) izlenmesi de önerilmektedir. Gerektiğinde antihiperglisemik tedavi başlatılır veya ayarlanır (bkz. Bölüm 4.2). HbA_{1C} her 3 ayda bir izlenmelidir.
İTOVEBİ tedavisine başlandıktan sonra hiperglisemi gelişmesi halinde	Klinik olarak gerekli görüldüğünde* açlık glikozu daha yakından izlenmelidir. Hipergliseminin şiddetine bağlı olarak, Tablo 2’de belirtildiği şekilde İTOVEBİ dozuna ara verilebilir, doz azaltılabilir veya tedavi sonlandırılabilir (bkz. Bölüm 4.2). Antihiperglisemik tedavi sırasında, açlık glikozu düzeyleri en az 8 hafta boyunca haftada bir, bunu takiben 2 haftada bir ve klinik olarak gerekli görüldüğü sürece* izlenmeye devam edilmelidir.
* Tüm glikoz izlemeleri, klinik gereklilik doğrultusunda hekimin takdirine göre gerçekleştirilmelidir.	

Stomatit

İTOVEBİ ile tedavi edilen hastalarda stomatit bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Stomatitin şiddetine bağlı olarak, İTOVEBİ dozuna ara verilebilir, doz azaltılabilir veya tedavi kalıcı olarak sonlandırılabilir (bkz. Tablo 3).

INAVO120 çalışmasında stomatit profilaksisi için kortikosteroid içeren gargara kullanımı önerilmiştir. İTOVEBİ’nin palbosiklib ve fulvestrant ile kombinasyon halinde uygulandığı hastalar arasında, deksametazon içeren profilaksi %19,1, triamsinolon içeren profilaksi ise %1,2 oranında kullanılmıştır.

Hastalara, stomatitin ilk belirtisinde alkolsüz kortikosteroid içeren gargara kullanımına başlamaları ve durumu kötüleştirebileceğinden alkol veya peroksit içeren gargaralardan kaçınmaları gerektiği konusunda bilgi verilmelidir (bkz. Bölüm 4.8). Diyet değişiklikleri (örn. baharatlı yiyeceklerden kaçınılması) değerlendirilmelidir.

Daha önce CDK4/6 inhibitörü kullanmış hastalarda kullanım

Neoadjuvan veya adjuvan tedavinin bir parçası olarak daha önce CDK4/6 inhibitörü almış hastalarda, İTOVEBİ, palbosiklib ve fulvestrant kombinasyonunun etkililiğine ilişkin veriler çok sınırlıdır. Bu hastalarda etkililik daha düşük olabilir.

Yardımcı maddeler

Her bir INAVOLISIB 3 mg film kaplı tablet, 23 mg laktoz monohidrat içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

İTOVEBİ her “doz”unda 1 mmol (23 mg)’dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında “sodyum içermediği” kabul edilir.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

İTOVEBİ ile farmakokinetik ilaç-ilac etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

CYP inhibitörleri/indükleyicileri

Klinik çalışma sonuçları, inavolisibin baskın metabolitlerine CYP enzimlerinin aracılık etmediğini ve hidrolizin majör metabolik yolak olduğunu göstermektedir. Bu durum, inavolisib ile CYP inhibitörleri veya indükleyicileri arasında etkileşim görülme olasılığının düşük olduğunu düşündürmektedir.

CYP substratları

Inavolisib, *in vitro* olarak CYP3A’yı indükler ve zamana bağlı bir CYP3A inhibitörüdür. Bu nedenle, inavolisib; dar terapötik indekse sahip duyarlı CYP3A4 substratları (örn. alfentanil, astemizol, sisaprid, siklosporin, kinidin, sirolimus, takrolimus) ile birlikte kullanıldığında dikkatli olunmalıdır; zira inavolisib bu substratların sistemik maruziyetini artırabilir veya azaltabilir.

Buna ek olarak, inavolisib *in vitro* olarak CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 ve CYP2C19’u indükler. Bu nedenle, dar terapötik indekse sahip bu enzimlerin duyarlı substratları (örn. paklitaksel, varfarin, fenitoin, S-mefenitoin) ile birlikte kullanıldığında dikkatli olunmalıdır; zira inavolisib bu ilaçların sistemik maruziyetini azaltabilir ve buna bağlı olarak etkililikte azalmaya yol açabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Etkileşim çalışmaları yalnızca erişkinlerde yapılmıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

İTOVEBİ'nin çocuk doğurma potansiyeli olan ve doğum kontrol yöntemi kullanmayan kadınlarda kullanılması önerilmemektedir.

Gebelik testi

Üreme potansiyeli olan kadınların gebelik durumu İTOVEBİ tedavisine başlanmadan önce doğrulanmalıdır. Gebe kadınlar fetus için söz konusu olan potansiyel risk konusunda açık bir şekilde bilgilendirilmelidir.

Erkeklerde ve kadınlarda kontrasepsiyon

Kadın

Hastalara İTOVEBİ tedavisi sırasında ve son İTOVEBİ dozundan sonraki 1 hafta boyunca etkili hormonal olmayan kontrasepsiyon yöntemi kullanmaları tavsiye edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Erkek

İTOVEBİ'nin semende bulunup bulunmadığı bilinmemektedir. Gebelik döneminde fetal maruziyeti önlemek için, çocuk doğurma potansiyeli taşıyan kadın partnerleri veya gebe kadın partnerleri olan erkek hastalar, İTOVEBİ tedavisi sırasında ve son İTOVEBİ dozundan sonraki 1 hafta boyunca kondom (prezervatif) kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda inavolisib kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

İTOVEBİ gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

İnavolisibin veya metabolitlerinin insan anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Yenidoğanlar/bebekler için söz konusu olan risk göz ardı edilemez. İTOVEBİ ile tedavi sırasında ve son İTOVEBİ dozundan sonraki 1 hafta boyunca emzirmeye devam edilmemelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

İnavolisibin fertilite üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla yapılan herhangi bir klinik çalışma yoktur. Hayvan çalışmalarına göre, inavolisib üreme potansiyeli olan kadınlarda ve erkeklerde fertiliteyi etkileyebilir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

İTOVEBİ, tedavi sırasında yorgunluk bildirildiğinden, araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde hafif düzeyde etkiye sahiptir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

İTOVEBİ uygulanan hastalarda en yaygın olarak ortaya çıkan advers reaksiyonlar hiperglisemi (%59,9), stomatit (%51,2), diyare (%48,1), trombositopeni (%48,1), yorgunluk (%37,7), anemi (%37), bulantı (%27,8), iştahta azalma (%23,5), döküntü (%22,8), baş ağrısı (%21), kilo kaybı (%17,3), kusma (%14,8) ve idrar yolu enfeksiyonu (%13) olarak belirlenmiştir.

İTOVEBİ uygulanan hastalarda bildirilen en yaygın ciddi advers reaksiyonlar anemi (%1,9), diyare (%1,2) ve idrar yolu enfeksiyonu (%1,2) olmuştur.

Hastaların %3,1'inde bir advers reaksiyon nedeniyle İTOVEBİ tedavisi kalıcı olarak kesilmiştir. İTOVEBİ'nin kalıcı olarak bırakılmasına yol açan advers reaksiyonlar hiperglisemi (%1,2), stomatit (%0,6), ALT artışı (%0,6) ve vücut ağırlığında azalma (%0,6) olarak kaydedilmiştir.

Advers ilaç reaksiyonlarının tablo haline getirilmiş listesi

Lokal ileri evre veya metastatik meme kanseri olan ve INAVO120 Faz 3 randomize çalışmasında palbosiklib ve fulvestrant ile kombinasyon halinde İTOVEBİ uygulanan 162 hastadan ve pazarlama sonrası gözlem ile elde edilen advers ilaç reaksiyonları Tablo 6'da MedDRA sistem organ sınıfına göre listelenmiştir. Analizin yapıldığı tarihte İTOVEBİ tedavisinin medyan süresi 9,2 ay (aralık: 0 ila 38,8 ay) olarak belirlenmiştir.

Her bir sistem organ sınıfında, advers reaksiyonlar en sık görülen reaksiyonlar en üstte yer alacak şekilde sıklıklarına göre sıralanmıştır. Her bir sıklık grubunda, advers reaksiyonlar, azalan ciddiyet sıralamasına göre sunulmaktadır.

Her bir advers ilaç reaksiyonu için görülme sıklığı kategorisi aşağıdaki kurala göre belirlenmiştir: Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo 6: İTOVEBİ ile tedavi edilen hastalarda gözlenen istenmeyen etkiler

Sistem organ sınıfı İstenmeyen etki	İTOVEBİ + palbosiklib + fulvestrant N=162		
	Sıklık kategorisi (tüm dereceler)	Tüm dereceler (%)	Derece 3-4 (%)
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar			
İdrar yolu enfeksiyonu	Çok yaygın	13	1,2*
Kan ve lenf sistemi hastalıkları			
Trombositopeni	Çok yaygın	48,1	14,2
Anemi	Çok yaygın	37	6,2*
Metabolizma ve beslenme bozuklukları			
Hiperglisemi ^a	Çok yaygın	59,9	5,6*
İştah azalması	Çok yaygın	23,5	0
Hipokalemi	Çok yaygın	16	2,5
Hipokalsemi	Yaygın	8,6	1,2*
Ketoasidoz	Yaygın olmayan ^b	–	–
Sinir sistemi hastalıkları			
Baş ağrısı	Çok yaygın	21	0
Göz hastalıkları			
Göz kuruluğu	Yaygın	8,6	0
Gastrointestinal hastalıklar			

Sistem organ sınıfı İstenmeyen etki	İTOVEBİ + palbosiklib + fulvestrant N=162		
	Sıklık kategorisi (tüm dereceler)	Tüm dereceler (%)	Derece 3-4 (%)
Stomatit ^c	Çok yaygın	51,2	5,6*
Diyare	Çok yaygın	48,1	3,7*
Bulantı	Çok yaygın	27,8	0,6*
Karın ağrısı	Çok yaygın	15,4	0,6*
Kusma	Çok yaygın	14,8	0,6*
Disguzi	Yaygın	8,6	0
Dispepsi	Yaygın	8	0
Deri ve deri altı doku hastalıkları			
Döküntü ^d	Çok yaygın	22,8	0
Alopesi	Çok yaygın	18,5	0
Cilt kuruluğu ^e	Çok yaygın	13	0
Dermatit ^f	Yaygın	2,5	0
Folikülit	Yaygın	1,2	0
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar			
Yorgunluk	Çok yaygın	37,7	1,9*
Araştırmalar			
Alanin aminotransferaz artışı	Çok yaygın	17,3	3,7*
Vücut ağırlığında azalma	Çok yaygın	17,3	3,7*
Kanda insülin artışı	Yaygın	6,2	0
CTCAE versiyon 5.0'a göre derecelendirilmiştir. * Herhangi bir Derece 4 olay gözlemlenmemiştir. ^a Hiperglisemi, kan glikozunda artış, hiperglisemik kriz, glikozile serum proteini artışı, glikoz toleransında bozulma, diyabetes mellitus, Tip 2 diabetes mellitus ve glikozile hemoglobin artışı içerir. ^b Pazarlama sonrası deneyim sırasında bildirilen advers reaksiyon. Sıklık kategorisi, klinik çalışmalarda İTOVEBİ'ye maruz kalan toplam hasta sayısı esas alınarak hesaplanan %95 güven aralığının üst sınırı olarak tahmin edilmiştir. ^c Aftöz ülser, glossit, glossodini, dudak ülserasyonu, ağız ülserasyonu, mukozal inflamasyon ve stomatiti içerir. ^d Döküntü, eritematöz döküntü, makülopapüler döküntü, papüler döküntü, kaşıntılı döküntü ve püstüler döküntüyü içerir. ^e Cilt kuruluğu, cilt fissürleri, kserozis ve kserodermayı içerir. ^f Dermatit, akneiform dermatit ve büllöz dermatiti içerir.			

Seçilmiş advers ilaç reaksiyonları

Hiperglisemi

INAVO120 çalışmasında, palbosiklib ve fulvestrant ile kombinasyon halinde İTOVEBİ tedavisi uygulanan hastaların %59,9'unda herhangi bir derecede hiperglisemi bildirilmiştir; hastaların sırasıyla %38,3'ünde ve %5,6'sında Derece 2 ve Derece 3 olaylar bildirilmiştir (CTCAE versiyon 5.0'a göre). Hiperglisemi yaşayan hastalar arasında, yeni başlangıçlı hiperglisemi olayı oranının tedavinin ilk iki ayında en yüksek düzeyde olduğu görülmüş ve ilk başlangıca kadar geçen medyan süre 7 gün (aralık: 2 ila 955 gün) olarak belirlenmiştir.

Palbosiklib ve fulvestrant ile kombinasyon halinde İTOVEBİ alan ve hiperglisemi gelişen 97 hastanın %74,2'si (72/97), hipergliseminin profilaksisi veya tedavisi amacıyla SGLT2 inhibitörleri, tiyazolidindionlar ve DPP-4 inhibitörleri dahil olmak üzere antihiperglisemik ilaçlar almıştır. Antihiperglisemik ilaç alan tüm hastalar, tek ajan olarak veya diğer antihiperglisemik ilaçlarla (örn. insülin, DPP-4 inhibitörleri ve sülfonilüreler) kombinasyon halinde metformin kullanmıştır; ayrıca hastaların %11,3'ü (11/97) insülin almıştır (bkz. Bölüm 4.4).

Açlık kan glikozu düzeyi >160 mg/dL ($>8,9$ mmol/L) olan ve açlık kan glikozu düzeyinde en az bir düzey (bkz. Tablo 2) düzelme elde edilen hastalarda (n=52), ilk olaydan düzelmeye kadar geçen medyan süre 8 gün (aralık: 2 ila 43 gün) olmuştur.

Hiperglisemi, hastaların %27,8'inde İTOVEBİ tedavisine ara verilmesine, %2,5'inde İTOVEBİ dozunun azaltılmasına ve %1,2'sinde İTOVEBİ tedavisinin kesilmesine yol açmıştır.

Stomatit

Palbosiklib ve fulvestrant ile kombinasyon halinde İTOVEBİ tedavisi uygulanan hastaların %51,2'sinde stomatit bildirilmiştir; hastaların %32,1'inde Derece 1, %13,6'sında Derece 2 ve %5,6'sında Derece 3 olaylar bildirilmiştir. İlk olaya kadar geçen medyan süre 13 gün (aralık: 1 ila 610 gün) olarak kaydedilmiştir.

Stomatit, hastaların %9,9'unda İTOVEBİ tedavisine ara verilmesine, %3,7'sinde İTOVEBİ dozunun azaltılmasına ve %0,6'sında İTOVEBİ tedavisinin kesilmesine yol açmıştır.

Palbosiklib ve fulvestrant ile kombinasyon halinde İTOVEBİ tedavisi uygulanan hastaların %24,1'i stomatitin yönetilmesi için deksametazon içeren bir gargara kullanmıştır (bkz. Bölüm 4.4).

Diyare

Palbosiklib ve fulvestrant ile kombinasyon halinde İTOVEBİ tedavisi uygulanan hastaların %48,1'inde diyare bildirilmiştir; hastaların %27,8'inde Derece 1, %16,7'sinde Derece 2 ve %3,7'sinde Derece 3 olaylar bildirilmiştir. İlk olaya kadar geçen medyan süre 15 gün (aralık: 2 ila 602 gün) olarak kaydedilmiştir.

Diyare, hastaların %6,8'inde İTOVEBİ tedavisine ara verilmesine ve %1,2'sinde İTOVEBİ dozunun azaltılmasına yol açmış olup hiçbir hastada İTOVEBİ tedavisinin kesilmesine neden olmamıştır.

Semptomları yönetmek için, palbosiklib ve fulvestrant ile kombinasyon halinde İTOVEBİ tedavisi uygulanan hastaların %28,4'ünde anti-diyareik ilaçlar (ör. loperamid) kullanılmıştır.

Geriyatrik popülasyon

İTOVEBİ'nin 65 yaş üzeri hastalar (%14,8) ile daha genç yaştaki hastalarda (%85,2) karşılaştırmalı olarak yapılan güvenlik analizi, İTOVEBİ doz değişikliği/tedaviye ara verme insidansının 65 yaş üzeri hastalarda daha yüksek olduğunu göstermektedir (%79,2'ye kıyasla %68,1).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr, tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

INAVO120 çalışmasında uygulanan en yüksek doz bir hastada 18 mg olmuştur. Kazara doz aşımı olayı bir gün içinde düzelmiş ve tedavi gerektirmemiş veya herhangi bir çalışma ilacında doz değişikliği yapılmasına yol açmamıştır.

Doz aşımı yaşayan hastalarda yakın gözetim yapılmalı ve destekleyici bakım uygulanmalıdır. İTOVEBİ'nin bilinen bir antidotu yoktur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Fosfatidilinozitol-3-kinaz (PI3K) inhibitörleri
ATC kodu: L01EM06

Etki mekanizması

İnavolisib, fosfatidilinozitol-4,5-bisfosfat 3-kinaz (PI3K) katalitik alt birimi alfa izoform proteininin (p110 α ; *PIK3CA* geni tarafından kodlanır) bir inhibitörüdür. Buna ek olarak, inavolisib mutasyona uğramış p110 α 'nın (mutant degrade edici) degradasyonunu teşvik eder. Sıklıkla aktive edici *PIK3CA* mutasyonları nedeniyle olmak üzere, HR-pozitif meme kanserinde genellikle PI3K sinyal iletim yolağının regülasyonu bozulmuştur. İkili etki mekanizması sayesinde inavolisib, AKT de dahil olmak üzere aşağı yönlü PI3K yolağı hedeflerinin aktivitesini inhibe ederek *PIK3CA* mutasyonu olan meme kanseri hücre hatlarında hücresel proliferasyonun azalmasına ve apoptozun indüklenmesine neden olur.

Klinik etkililik ve güvenlik

Lokal ileri veya metastatik meme kanseri

INAVO120 çalışmasından elde edilen verilere dayalı olarak bu koşullardaki hastalar, lokal ileri veya metastatik hastalıkları nedeniyle daha önce tedavi uygulanmamış, endokrin tedaviye dirençli (adjuvan endokrin tedavi sırasında veya bu tedavinin tamamlanmasından sonraki 12 ay içinde hastalık rekürrensi görülen) hastalar olarak tanımlanmaktadır.

INAVO120

PIK3CA mutasyonlu, HR-pozitif, HER2-negatif, lokal ileri veya metastatik meme kanseri olan, adjuvan endokrin tedavi sırasında ya da adjuvan endokrin tedavinin tamamlanmasından sonraki 12 ay içinde hastalığı progresyon gösteren (endokrin tedaviye dirençli) ve lokal ileri veya metastatik hastalık nedeniyle daha önce sistemik tedavi uygulanmamış erişkin hastalarda yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir Faz 3 çalışmada İTOVEBİ'nin

palbosiklib ve fulvestrant ile kombinasyon halinde etkililiği değerlendirilmiştir. Çalışmaya, (neo)adjuvan tedavinin CDK4/6 inhibitörü içeren kısmının tamamlanmasından itibaren progresyon olayının > 12 ay sonra gerçekleşmiş olması koşuluyla, daha önce CDK4/6 inhibitörü dahil (neo)adjuvan endokrin tedavi almış ve HbA_{1C} < %6 ile açlık kan glikozu < 126 mg/dL olan hastalar dahil edilmiştir. Çalışmaya; çalışma tedavisinin başlangıcında devam eden antihiperglisemik tedavi gerektiren Tip 1 diabetes mellitus veya Tip 2 diabetes mellitus hastaları, daha önce fulvestrant ile tedavi almış hastalar (tedavi süresi ≤ 6 ay olan neoadjuvan tedavinin bir parçası olarak kullanımı hariç) ile bilinen ve tedavi edilmemiş veya aktif SSS metastazları (progresyon gösteren ya da semptomların kontrolü için antikonvülzanlar veya kortikosteroidler gerektiren) bulunan hastalar dahil edilmemiştir.

PIK3CA mutasyon durumu, prospektif olarak; plazmadan elde edilen dolaşımdaki tümör DNA'sının (ctDNA) santral bir laboratuvar da (%87,4) gerçekleştirilen yeni nesil dizileme (NGS) testi (FoundationOne® Liquid CDx testi veya PredicineCARE™) ile veya lokal laboratuvarlarda (%12,6) tümör dokusu ya da plazma üzerinde çeşitli valide edilmiş polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) veya NGS testleri kullanılarak belirlenmiştir. Çalışmaya dahil edilmek için uygun kabul edilen *PIK3CA* mutasyonları, aşağıdaki amino asit pozisyonlarında yer alan mutasyonları kapsamaktadır: 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 ve M1043I/T/V. Çalışmaya dahil edilen her hastanın örneğinde, bu amino asit pozisyonlarının en az birinde en az bir uygun *PIK3CA* mutasyonu saptanmıştır. Santral FoundationOne® Liquid CDx testinin sonuçlarına göre, en sık görülen *PIK3CA* değişiklikleri H1047 (n=115, %42,6), E545 (n=58, %21,5) ve E542 (n=39, %14,4) amino asitlerindeki kısa varyantlar olmuştur. Örneklerinde birden fazla *PIK3CA* değişikliği (yani çoklu *PIK3CA* mutasyonu) bulunan 25 hasta ve daha az yaygın *PIK3CA* değişiklikleri bulunan 33 hasta mevcuttur.

Toplam 325 hasta, hastalık progresyonuna veya kabul edilemez toksisiteye kadar palbosiklib ve fulvestrant ile kombinasyon halinde günde bir kez oral yoldan İTOVEBİ 9 mg (n=161) veya plasebo (n=164) uygulanmak üzere 1:1 oranında randomize edilmiştir. Ayrıca, pre/perimenopozal kadınlara ve erkeklere tedavi süresince bir LHRH agonisti uygulanmıştır. Randomizasyon visceral hastalık varlığı (var veya yok), endokrin tedaviye direnç (primer veya sekonder) ve coğrafi bölgeye (Kuzey Amerika/Batı Avrupa, Asya, diğer) göre katmanlandırılmıştır.

Başlangıçtaki demografik özellikler ve hastalık özellikleri aşağıdaki gibidir: Medyan yaş: 54 yıl (aralık: 27 ila 79 yaş, %18,2'si ≥ 65 yaş); kadın hasta oranı: %98,2; pre/perimenopozal kadın hasta oranı: %38,2; Beyaz ırka mensup hasta oranı: %58,8; Asyalı hasta oranı: %38,2; ırkı bilinmeyen hasta oranı: %2,5; Siyah ırka mensup veya Afrika kökenli Amerikalı hasta oranı: %0,6; Hispanik veya Latin kökenli hasta oranı: %6,2; ve Doğu Onkoloji İş Birliği Grubu (ECOG) performans durumu skoru 0 veya 1 olan hasta oranı: sırasıyla %63,4 veya %36,3. Tamoksifen (%56,9) ve aromataz inhibitörleri (%50,2) en yaygın olarak kullanılan adjuvan endokrin tedaviler olmuştur. Demografik özellikler ve başlangıçtaki hastalık özellikleri, çalışma kolları arasında dengeli bir dağılım göstermiş olup benzerdir.

Primer etkililik sonucu ölçütü, Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri (RECIST) versiyon 1.1'e göre araştırmacı (ARŞ) tarafından değerlendirilen progresyonsuz sağkalım (PS) olarak belirlenmiştir. Sekonder etkililik sonucu ölçütleri genel sağkalımı (GS), objektif yanıt oranını (OYO), en iyi genel yanıtı (eİGY), klinik yarar oranını (KYO), yanıt süresini

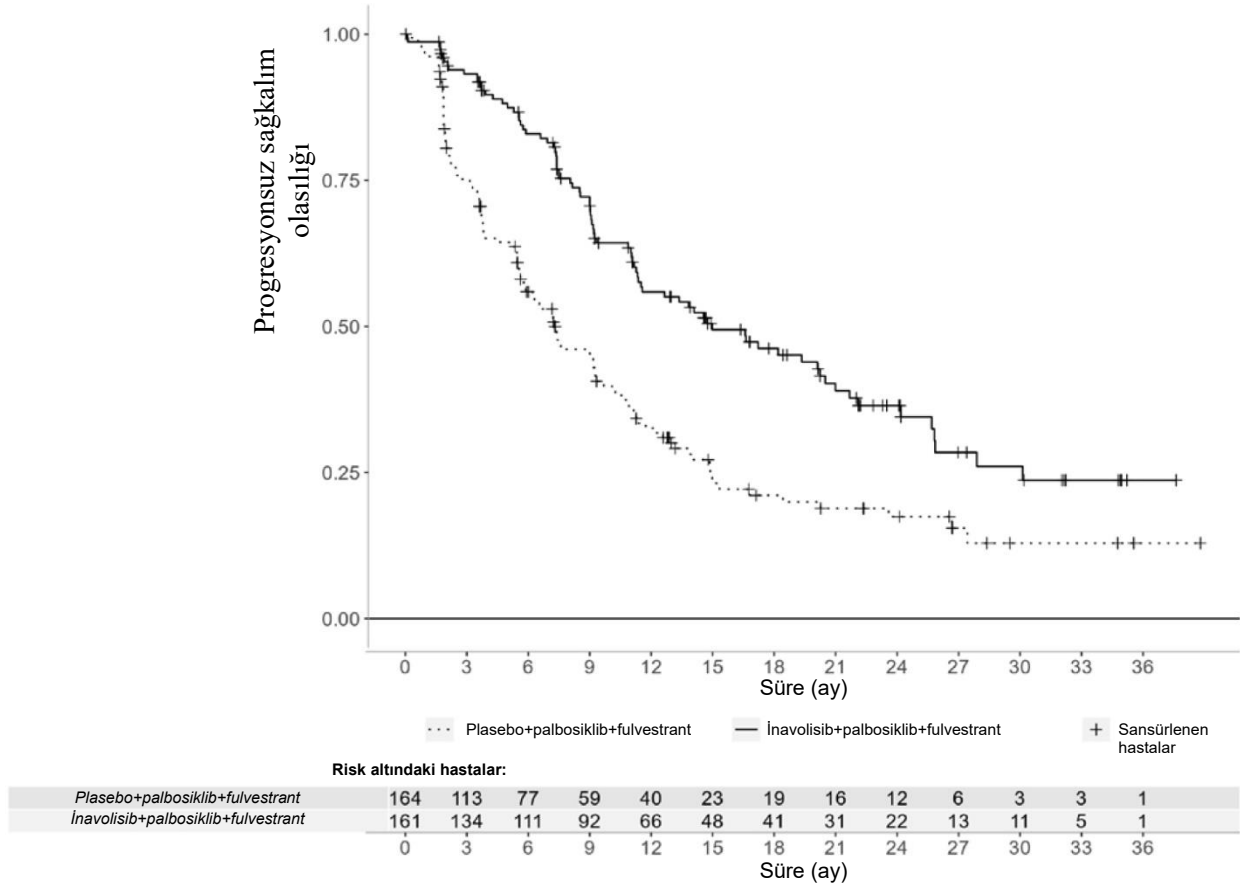
(YS) ve ağrı, fiziksel işlev, rol işlevi ve genel sağlık durumu/sağlıkla ilgili yaşam kalitesinde (HRQoL) doğrulanmış kötüleşmeye kadar geçen süreyi (TTCD) içermiştir.

Etkililik sonuçları Tablo 7, Şekil 1 ve Şekil 2'de özetlenmiştir. ARŞ tarafından değerlendirilen PS sonuçları, körlenmiş bağımsız merkezi inceleme (BICR) değerlendirmesinden elde edilen tutarlı sonuçlarla desteklenmiştir.

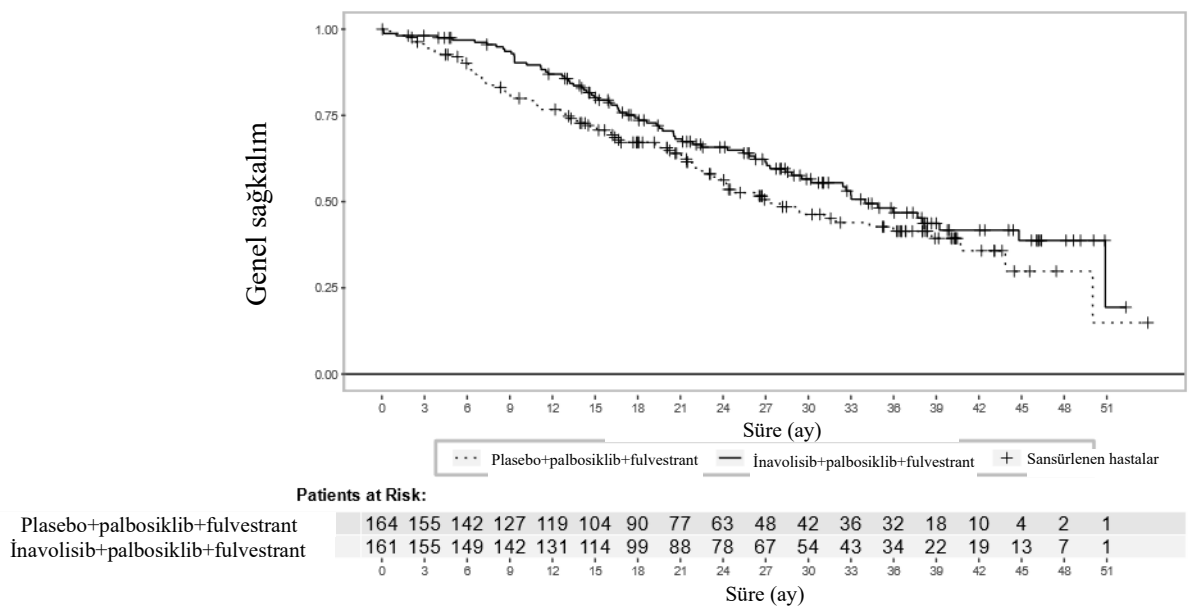
Tablo 7: INAVO120'deki lokal ileri evre veya metastatik meme kanseri hastalarında elde edilen etkililik sonuçları

Etkililik sonlanım noktası	İTOVEBİ + palbosiklib + fulvestrant N=161	Plasebo + palbosiklib + fulvestrant N=164
ARŞ tarafından değerlendirilen progresyonsuz sağkalım ^a		
Olay görülen hastalar, n (%)	82 (50,9)	113 (68,9)
Medyan, ay (%95 GA)	15 (11,3 ; 20,5)	7,3 (5,6 ; 9,3)
Tehlike oranı (%95 GA)	0,43 (0,32; 0,59)	
p değeri	< 0,0001	
Genel sağkalım ^{b,c}		
Olay görülen hastalar, n (%)	72 (44,7)	82 (50)
Medyan, ay (%95 GA)	34 (28,4 ; 44,8)	27 (22,8 ; 38,7)
Tehlike oranı (%95 GA)	0,67 (0,48; 0,94)	
p değeri	0,0190	
Objektif yanıt oranı ^{b,d}		
TY veya KY elde edilen hastalar, n (%)	101 (62,7)	46 (28)
%95 GA	(54,8 ; 70,2)	(21,3 ; 35,6)
p değeri	<0.0001	
Yanıt süresi ^b		
Medyan YS, ay (%95 GA)	19,2 (14,7 ; 28,3)	11,1 (8,5 ; 20,2)
GA = güven aralığı; TY = tam yanıt; NE = değerlendirilemeyen; KY = kısmi yanıt		
^a RECIST versiyon 1.1'e göre. Birincil analize dayalı olarak (klinik kesim tarihi: 29 Eylül 2023).		
^b Nihai genel sağkalım analizine dayalı olarak (klinik kesim tarihi: 15 Kasım 2024)		
^c İstatistiksel anlamlılık için önceden belirlenmiş sınır p < 0,0469 olarak tanımlanmıştır.		
^d RECIST sürüm 1.1'e göre ORR, araştırmacı tarafından belirlenen ve ≥ 4 hafta arayla iki ardışık değerlendirmede TY (tam yanıt) veya KY (kısmi yanıt) elde eden hastaların oranı olarak tanımlanmıştır.		

Şekil 1: INAVO120'deki lokal ileri evre veya metastatik meme kanseri hastalarında ARŞ tarafından değerlendirilen progresyonsuz sağkalım



Şekil 2: INAVO120'deki lokal ileri evre veya metastatik meme kanseri hastalarında genel sağkalım



5.2 Farmakokinetik özellikler

İnavolisibin farmakokinetiği, meme kanseri de dahil olmak üzere lokal ileri evre veya metastatik *PIK3CA* mutasyonlu solid tümörleri olan hastalarda günlük 6 mg ila 12 mg arasında değişen oral doz uygulama rejimi ve sağlıklı bireylerde tek doz 9 mg uygulanarak karakterize edilmiştir.

Aksi belirtilmedikçe, inavolisib farmakokinetiği onaylanmış önerilen doz uygulamasını takiben geometrik ortalama (geometrik varyasyon katsayısı [geo CV] %) olarak sunulmuştur. Popülasyon farmakokinetik analizine göre, inavolisibin kararlı durumdaki EAA değeri 1.019 sa·ng/mL (%29) ve C_{maks} değeri 67 ng/mL (%28) olarak belirlenmiştir. Kararlı durum konsantrasyonlarına 5. günde ulaşılabileceği öngörülmüştür.

Günde bir kez 9 mg doz uygulamasında, geometrik ortalama birikim oranı yaklaşık 2 kat olarak saptanmıştır.

Emilim:

Maksimum plazma konsantrasyonuna kadar geçen süre (T_{maks}), açlık koşullarında günlük 9 mg inavolisib dozunu takiben kararlı durumda medyan 3 saat (aralık: 0,5 ila 4 saat) sonra belirlenmiştir.

İnavolisibin mutlak biyoyararlanımı %76 olarak belirlenmiştir.

Gıdaların etkisi

Gıdaların inavolisib maruziyeti üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi gözlenmemiştir. Tokluk ve açlık durumlarının karşılaştırıldığı EAA₀₋₂₄ için geometrik ortalama oran (%90 GA), tek bir dozdan sonra 0,895 (0,737 – 1,09) ve kararlı durumda 0,876 (0,701 – 1,09) olarak bulunmuştur. Açlık ve tokluk durumlarının karşılaştırıldığı C_{maks} için geometrik ortalama oran (%90 GA), tek bir dozdan sonra 0,925 (0,748 – 1,14) ve kararlı durumda 0,910 (0,712 – 1,16) olarak belirlenmiştir.

Dağılım:

İnavolisibin insanda plazma proteinlerine bağlanma oranı %37 olmuş ve bu oranın, test edilen konsantrasyon aralığında (0,1 – 10 mcM) konsantrasyona bağımlı olmadığı görülmüştür. Popülasyon farmakokinetiği analizine göre insanlarda, tahmini kararlı durum oral dağılım hacmi 155 L (%26) olmuştur.

Biyotransformasyon:

Sağlıklı gönüllülere radyoaktif olarak işaretlenmiş 9 mg'lık tek bir inavolisib dozunun oral yoldan uygulanmasını takiben, ana ilacın plazma ve idrardaki ilaçla ilişkili en belirgin bileşik olduğu gözlenmiştir. Ana metabolik yolağın hidroliz olduğu belirlenmiştir. İnavolisibin metabolizmasında rol alan spesifik hidroliz enzimleri tanımlanmamıştır.

Eliminasyon:

Sağlıklı gönüllülere radyoaktif olarak işaretlenmiş 9 mg'lık tek bir inavolisib dozunun oral yoldan uygulanmasını takiben, uygulanan dozun %48,5'i idrarda (%40,4'ü değişmeden) ve %48'i feçeste (%10,8'i değişmeden) geri kazanılmıştır.

Klinik çalışmalarda, popülasyon farmakokinetiği analizine göre, inavolisibin bireysel eliminasyon yarılanma ömrü tahminine ilişkin geometrik ortalama, 9 mg'lık tek bir dozun

ardından 15 saat (%24) olarak saptanmıştır. İnavolisibin tahmini toplam klerensi 8,8 L/saattir (%29).

Doğrusallık/ doğrusal olmayan durum:

Sınırlı veriler, tek doz C_{maks} ve EAA_{0-24} ile kararlı durum EAA_{0-24} için test edilen doz aralığında (6–12 mg) doz orantılılığını düşündürmektedir; ancak kararlı durum C_{maks} için veriler doz orantılılığı olmadığını göstermektedir.

İlaç-ilaç etkileşimleri

Klinik çalışma sonuçları, inavolisibin baskın metabolitlerinin CYP enzimleri aracılığıyla oluşmadığını göstermiştir; bu durum, inavolisib ile CYP inhibitörleri veya indükleyicileri arasında klinik olarak anlamlı etkileşim olasılığının düşük olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca, *in vitro* sonuçlar inavolisibin CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 veya CYP2D6 enzimlerini inhibe etmediğini göstermiştir.

In vitro çalışmalar, inavolisibin test edilen ilgili ilaç taşıyıcılarının hiçbirini inhibe etme potansiyeline sahip olmadığını ortaya koymuştur. Bununla birlikte, inavolisib *in vitro* olarak P-glikoprotein (P-gp) ve meme kanseri direnç proteini (BCRP) için bir substrattır. Ancak, inavolisibin genel farmakokinetik özellikleri dikkate alındığında, P-gp ve/veya BCRP inhibitörleri ya da indükleyicilerinin inavolisib ile klinik olarak anlamlı bir ilaç-ilaç etkileşimine yol açması beklenmemektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Geriyatrik popülasyon:

Popülasyon farmakokinetiği analizine dayalı olarak, inavolisibin farmakokinetiği bakımından 65 yaş ve üzeri hastalar ile 65 yaş altı hastalar arasında herhangi bir farklılık kaydedilmemiştir. INAVO120 çalışmasında İTOVEBİ alan 162 hastanın 24'ü ≥ 65 yaşındadır.

Böbrek yetmezliği:

Popülasyon farmakokinetiği analizleri, hafif şiddette böbrek yetmezliğinin inavolisib maruziyeti üzerinde etkisi olan anlamlı bir ortak değişken olmadığını göstermiştir. Hafif şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda (KrKl 60 ila < 90 mL/dk) inavolisib farmakokinetiğinin, böbrek fonksiyonu normal olan hastalardakine benzer olduğu görülmüştür. Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda inavolisib EAA ve C_{maks} değerleri, normal böbrek fonksiyonuna sahip hastalara ($eGFR \geq 90$ mL/dak) kıyasla sırasıyla %73 ve %11 daha yüksek bulunmuştur. Şiddetli böbrek yetmezliğinin inavolisib farmakokinetiği üzerindeki etkisi belirlenmemiştir.

Karaciğer yetmezliği:

Popülasyon farmakokinetiği analizleri, hafif şiddette karaciğer yetmezliğinin inavolisib maruziyeti üzerinde etkisi olan anlamlı bir ortak değişken olmadığını göstermiştir. Hafif şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda (total bilirubin $>NÜS$ ila $\leq 1,5 \times NÜS$ veya $AST > NÜS$ ve total bilirubin $\leq NÜS$) inavolisibin farmakokinetiğinin, karaciğer fonksiyonları normal olan hastalarla benzer olduğu görülmüştür. Orta şiddette veya şiddetli karaciğer yetmezliğinin, inavolisibin farmakokinetiği üzerindeki etkisi incelenmemiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Genotoksitesite

Bakteriyel mutajenez analizinde inavolisibin mutajenik olmadığı belirlenmiştir.

İnavolisib *in vitro* klastojenisite sergilemiştir; bununla birlikte, sıçanlarda yapılan mikronükleus ve komet çalışmasında, 9 mg'lık klinik doz düzeyindeki maruziyetin 16 katı olan maksimum tolere edilen doza (MTD) kadar olan dozlarda inavolisib kaynaklı *in vivo* genotoksositeye (klastojenisite, anöjenisite veya DNA hasarı) ilişkin herhangi bir kanıt elde edilmemiştir.

Karsinogenite

İnavolisib ile herhangi bir karsinogenisite çalışması yapılmamıştır.

Gelişim toksisitesi

Sprague Dawley sıçanlarında gerçekleştirilen bir embriyo-fetal gelişim çalışmasında, inavolisib ile ilişkili doza bağlı embriyo-fetal gelişim etkileri saptanmıştır; bu etkiler arasında fetal vücut ağırlığında ve plasenta ağırlığında azalma, implantasyon sonrası kayıp, fetal canlılıkta azalma ve teratojenisite (fetal dış, visseral ve iskelet malformasyonları) yer almaktadır. Yan etki gözlenmeyen en yüksek dozda maternal maruziyet, 9 mg'lık klinik dozda elde edilen maruziyetin 0,2 katı düzeyindedir.

Fertilite

İnavolisib ile özel bir fertilite çalışması yapılmamıştır.

Erkek sıçanlarda, prostat ve seminal vezikülde doza bağlı atrofi ve epididim ve testiste mikroskobik korelasyon olmaksızın organ ağırlıklarında azalma gözlenmiştir (9 mg'lık klinik dozda elde edilen maruziyetin $\geq 0,4$ katı olan yan etki gözlenmeyen en yüksek doz düzeyinde). Bu bulgular geri dönüşlü olmuştur. Köpeklerde 4 haftalık dozlama sonrasında (9 mg'lık klinik doz düzeyindeki maruziyetin ≥ 2 katı), testisteki seminifer tübül içeriğinde ve multinükleuslu spermatidlerde fokal inspissasyon ve epididimde epitelyal dejenerasyon/nekroz gözlenmiştir. 9 mg'lık klinik dozda elde edilen maruziyetin 1,2 katına kadar olan dozlarda 3 ay süreyle uygulamayı takiben, toplam sperm sayısında geri dönüşümlü bir azalma gözlenmiş olup, yan etki gözlenmeyen en yüksek doz değeri 9 mg'lık klinik dozda elde edilen maruziyetin 0,4 katı olarak belirlenmiştir; ancak testisler veya epididimlerde inavolisib ile ilişkili mikroskobik bulgular ya da sperm konsantrasyonu, motilitesi veya morfolojisi üzerinde herhangi bir etki saptanmamıştır.

Dişi sıçanlarda, 9 mg'lık klinik dozda elde edilen maruziyetin $\geq 1,2$ katında uterus ve vajinada minimal ila hafif atrofi, ovaryan foliküllerde azalma ve östrus döngüsünün kesintiye uğradığını/değiştirdiğini düşündüren bulgular gözlenmiş olup, yan etki gözlenmeyen en yüksek doz değeri 9 mg'lık klinik dozda elde edilen maruziyetin 0,5 katı olarak belirlenmiştir. Bu bulgular, 4 haftalık toksisite çalışmasında iyileşme dönemini takiben gözlenmemiştir. Sıçanlarda yürütülen 3 aylık çalışmada ise iyileşme değerlendirilmemiştir.

Diğer

Klinik çalışmalarda gözlemlenmeyen ancak klinik maruziyet düzeylerine benzer maruziyet düzeylerinde hayvanlarda görülen ve klinik kullanımla ilgili olabilecek advers reaksiyonlar, köpeklerde enflamasyonu ve sıçanlarda göz merceği dejenerasyonunu içermiştir. Enflamasyon PI3K inhibisyonunun beklenen farmakolojik etkileriyle tutarlıdır ve genellikle doza bağlı ve geri dönüşlü olmuştur. Bazı sıçanlarda gözlemlenen mercek lifi dejenerasyonu (9 mg'lık klinik doz düzeyindeki maruziyetin $\geq 3,6$ katı), geri dönüşlü olmadığı yönünde değerlendirilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği:

Laktoz monohidrat (inek sütünden elde edilmiştir)
Magnezyum stearat (E470b)
Mikrokristalin selüloz (E460)
Sodyum nişasta glikolat

Film kaplama (Opadry II Kırmızı 85F250110):
Kısmen hidrolize edilmiş polivinil alkol
Titanyum dioksit (E171)
Makrogol/polietilen glikol
Talk (E 553b)
Kırmızı demir oksit (E172)

6.2 Geçimsizlikler

Uygulanabilir değildir.

6.3 Raf ömrü

30 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

7 adet film kaplı tablet içeren bir blister kart içine mühürlenmiş Alu/Alu (alüminyum/alüminyum) blister. Her bir kutu 28 adet film kaplı tablet içermektedir (karton başına 4 blister).

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Roche Müstahzarları Sanayi Anonim Şirketi
Uniq İstanbul, Ayazağa Cad. No:4 D/101
Maslak 34396 Sarıyer – İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ