

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Итовеби, 3 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Итовеби, 9 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: инаволисиб.

Итовеби, 3 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 3 мг инаволисиба.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, натрий (см. раздел 4.4).

Итовеби, 9 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 9 мг инаволисиба.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Итовеби, 3 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, от коричневатого-красного до красновато-коричневого цвета с гравировкой «INA3» на одной стороне.

Итовеби, 9 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные таблетки, покрытые пленочной оболочкой, от коричневатого-розового до серовато-розового цвета с гравировкой «INA9» на одной стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Итовеби в комбинации с палбоциклибом и фулвестрантом показан к применению у взрослых пациентов для лечения гормонорезистентного, гормон-рецептор-положительного (HR-положительный), с отрицательным статусом рецепторов эпидермального фактора роста человека 2 типа (HER2-отрицательным), с мутацией гена *PIK3CA* местно-распространенного

или метастатического рака молочной железы (РМЖ) после рецидива или прогрессирования на фоне адъювантной гормональной терапии или после ее завершения.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Для отбора пациентов с HR-положительным, HER2-отрицательным, местно-распространенным или метастатическим РМЖ с целью терапии препаратом Итовеби следует подтвердить наличие одной или нескольких мутаций гена *PIK3CA* с использованием валидированной методики анализа. Статус мутации гена *PIK3CA* должен быть установлен до начала терапии препаратом Итовеби.

Режим дозирования

Рекомендуемая доза препарата Итовеби составляет 9 мг один раз в сутки, ежедневно. Препарат Итовеби следует назначать в комбинации с палбоциклибом и фулвестрантом. Рекомендуемая доза палбоциклиба составляет 125 мг один раз в сутки, внутрь, в течение 21 дня подряд, с последующим перерывом на 7 дней, что составляет полный цикл продолжительностью 28 дней. Терапию фулвестрантом следует назначать согласно рекомендуемому режиму дозирования, указанному в соответствующей общей характеристике лекарственного препарата. Полная информация о дозировании палбоциклиба и фулвестранта представлена в соответствующих общих характеристиках лекарственного препарата.

У женщин в пре-/перименопаузе препарат Итовеби вместе с фулвестрантом следует применять в комбинации с агонистом релизинг-фактора лютеинизирующего гормона (ЛГРГ).

Для пациентов мужского пола следует рассмотреть вариант лечения ЛГРГ агонистами в соответствии с местной клинической практикой.

Длительность применения

Терапию препаратом Итовеби следует продолжать до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

Пропуск дозы

Следует рекомендовать пациентам принимать препарат каждый день в одно и то же время. Если прием очередной дозы препарата Итовеби был пропущен, пациенты могут принять ее в течение 9 часов после обычного времени приема. Если прошло более 9 часов, следует пропустить прием препарата в этот день. На следующий день следует принять препарат в обычное время.

В случае возникновения рвоты после приема препарата Итовеби пациенту не следует принимать дополнительную дозу в этот день. Необходимо возобновить стандартный режим дозирования на следующий день в обычное время.

Коррекция дозы

Для контроля нежелательных реакций может потребоваться приостановка лечения, снижение дозы или прекращение приема препарата Итовеби.

Рекомендации по снижению дозы в случае возникновения нежелательных реакций приведены в таблице 1.

Таблица 1. Рекомендации по снижению дозы в случае возникновения нежелательных реакций

Схема снижения дозы	Изменение дозы препарата
Начальная доза	9 мг один раз в сутки
Первое снижение дозы	6 мг один раз в сутки

Второе снижение дозы	3 мг один раз в сутки ^a
----------------------	------------------------------------

^a Лечение препаратом Итовеби следует полностью прекратить, если у пациента возникла непереносимость суточной дозы 3 мг.

Доза препарата Итовеби может быть увеличена до максимальной суточной дозы 9 мг на основании результата клинической оценки состояния пациента лечащим врачом.

Гипергликемия

Перед началом терапии препаратом Итовеби следует проверить уровень глюкозы в плазме натощак/глюкозы в крови натощак и показатель гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), а также оптимизировать уровень глюкозы в плазме/крови у всех пациентов. Следует оценить пациентов на предмет почечной недостаточности перед началом терапии препаратом Итовеби (см. раздел 5.2). После начала терапии препаратом Итовеби необходимо отслеживать или проводить самостоятельный контроль уровня глюкозы натощак (в плазме/крови) в соответствии с рекомендуемым графиком (см. раздел 4.4).

Таблица 2. Коррекция дозы и контроль гипергликемии

Уровни глюкозы натощак ^a	Рекомендации ^b
> Верхняя граница нормы (ВГН) до 160 мг/дл (>ВГН до 8,9 ммоль/л)	• Коррекция дозы препарата Итовеби не требуется. • Следует рассмотреть возможность изменения рациона питания (например, диету с низким содержанием углеводов) и обеспечить достаточный уровень жидкости в организме. • У пациентов с факторами риска гипергликемии^d следует рассмотреть возможность начала терапии гипогликемическими препаратами^c для приема внутрь или увеличения их дозы.
> 160–250 мг/дл (>8,9–13,9 ммоль/л)	• Приостановить терапию препаратом Итовеби до тех пор, пока уровень глюкозы натощак не снизится до ≤160 мг/дл (≤8,9 ммоль/л). • Назначить гипогликемические препараты или увеличить их дозу^c. • Возобновить терапию препаратом Итовеби в той же дозе. • Если уровень глюкозы натощак сохраняется >200–250 мг/дл (>11,1–13,9 ммоль/л) в течение 7 дней при соответствующем гипогликемическом лечении, рекомендуется проконсультироваться с врачом, имеющим опыт лечения гипергликемии.
>250–500 мг/дл (>13,9–27,8 ммоль/л)	• Приостановить терапию препаратом Итовеби. • Назначить гипогликемические препараты или увеличить их дозу^{c,e}. • При необходимости следует провести надлежащую гидратацию.

Уровни глюкозы натощак ^a	Рекомендации ^b
	• Если уровень глюкозы натощак снизится до ≤ 160 мг/дл ($\leq 8,9$ ммоль/л) в течение 7 дней, следует возобновить терапию препаратом Итовеби в той же дозе. • Если уровень глюкозы натощак снизится до ≤ 160 мг/дл ($\leq 8,9$ ммоль/л) в течение ≥ 8 дней, следует возобновить терапию препаратом Итовеби в более низкой дозе (см. таблицу 1). • Если уровень глюкозы натощак составляет >250–500 мг/дл ($>13,9$–$27,8$ ммоль/л) и отмечается повторно в течение 30 дней, следует приостановить терапию препаратом Итовеби до тех пор, пока уровень глюкозы натощак не снизится до ≤ 160 мг/дл ($\leq 8,9$ ммоль/л). Следует возобновить лечение препаратом Итовеби в более низкой дозе (см. таблицу 1).
>500 мг/дл $(>27,8$ ммоль/л)	• Приостановить терапию препаратом Итовеби. • Назначить гипогликемические препараты или увеличить их дозу^{c,e}. • Оценить наличие гиповолемии и кетоза и провести соответствующую гидратацию. • Если уровень глюкозы натощак снизится до ≤ 160 мг/дл ($\leq 8,9$ ммоль/л), следует возобновить терапию препаратом Итовеби в более низкой дозе (см. таблицу 1). • Если уровень глюкозы натощак >500 мг/дл ($>27,8$ ммоль/л) отмечается повторно в течение 30 дней, следует полностью прекратить терапию препаратом Итовеби.

^a Перед началом лечения препаратом Итовеби следует проверить уровень глюкозы натощак в плазме/крови. Уровни глюкозы натощак, указанные в этой таблице, отражают степень гипергликемии в соответствии с Общими терминологическими критериями оценки нежелательных явлений (CTCAE) версии 4.03.

^b Профилактика метформином была рекомендована пациентам с факторами риска в исследовании INAVO120 (см. раздел 4.4).

^c Следует начать прием соответствующих гипогликемических препаратов, таких как метформин, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 (SGLT2), ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) или сенситизаторы инсулина (такие как тиазолидиндионы), и изучить соответствующую общую характеристику лекарственного препарата для получения рекомендаций по дозировке и титрованию дозы, включая местные рекомендации по лечению гипергликемии. Метформин был рекомендован в исследовании INAVO120 в качестве препарата первого выбора. См. раздел 4.8.

^d Факторы риска развития гипергликемии помимо прочего включают: (пред)диабет, показатель $HbA_{1c} \geq 5,7\%$, ИМТ (индекс массы тела) ≥ 30 кг/м², возраст ≥ 45 лет, гестационный сахарный диабет в анамнезе и сахарный диабет в семейном анамнезе (см. раздел 4.4).

^e В исследовании INAVO120 для контроля уровня глюкозы в крови допускалось использование инсулина на краткосрочной основе с целью поддержания уровня глюкозы в крови с помощью препаратов для приема внутрь только после разрешения острого эпизода.

Прочие нежелательные реакции

Таблица 3. Коррекция дозы и контроль прочих нежелательных реакций

Нежелательная реакция	Степень тяжести	Коррекция дозы
Стоматит	1-я степень ^a	• Коррекции дозы препарата Итовеби не требуется. • Начать или усилить соответствующую терапию (например, ополаскивателем для полости рта, содержащим глюкокортикостероид), согласно клиническим показаниям.
	2-я степень ^a	• Прервать лечение препаратом Итовеби до снижения тяжести явления до ≤ 1-й степени. • Начать или усилить соответствующую терапию и возобновить лечение препаратом Итовеби в той же дозе. • При рецидивирующем стоматите 2-й степени тяжести прервать лечение препаратом Итовеби до снижения тяжести явления до ≤ 1-й степени, а затем возобновить лечение препаратом Итовеби со снижением дозы на один уровень.
	3-я степень ^a	• Прервать лечение препаратом Итовеби до снижения тяжести явления до ≤ 1-й степени. • Начать или усилить соответствующую терапию и возобновить лечение препаратом Итовеби со снижением дозы на один уровень.
	4-я степень ^a	• Полностью прекратить прием препарата Итовеби.
Диарея	1-я степень ^a	• Коррекции дозы препарата Итовеби не требуется. • Начать соответствующую терапию и проводить наблюдение согласно клиническим показаниям.
	2-я степень ^a	• Прервать лечение препаратом Итовеби до снижения тяжести явления до ≤ 1-й степени, а затем возобновить лечение препаратом Итовеби в той же дозе. • Начать или усилить соответствующую терапию и проводить наблюдение согласно клиническим показаниям. • При рецидивирующей диарее 2-й степени тяжести прервать лечение препаратом Итовеби до снижения тяжести явления до ≤ 1-й степени, а затем возобновить лечение препаратом Итовеби со снижением дозы на один уровень.
	3-я степень ^a	• Прервать лечение препаратом Итовеби до снижения тяжести явления до ≤ 1-й степени, а затем возобновить лечение

Нежелательная реакция	Степень тяжести	Коррекция дозы
		препаратом Итовеби со снижением дозы на один уровень. • Начать или усилить соответствующую терапию и проводить наблюдение согласно клиническим показаниям.
	4-я степень ^a	• Полностью прекратить прием препарата Итовеби.
Гематологическая токсичность	1, 2 или 3-я степень ^a	• Коррекции дозы препарата Итовеби не требуется. • Следует контролировать показатели общего анализа крови и признаки или симптомы гематологической токсичности согласно клиническим показаниям.
	4-я степень ^a	• Прервать лечение препаратом Итовеби до снижения тяжести явления до ≤2-й степени. • Возобновить лечение препаратом Итовеби в той же дозе или со снижением дозы на один уровень согласно клиническим показаниям.
Другие нежелательные реакции	1-я степень ^a	• Коррекции дозы препарата Итовеби не требуется.
	2-я степень ^a	• Рассмотреть возможность прерывания лечения препаратом Итовеби до снижения тяжести явления до ≤1-й степени в соответствии с клиническими показаниями. • Возобновить лечение препаратом Итовеби в той же дозе.
	3-я степень (первое явление) ^a	• Прервать лечение препаратом Итовеби до снижения тяжести явления до ≤1-й степени. • Возобновить лечение препаратом Итовеби в той же дозе или со снижением дозы на один уровень по результатам клинической оценки.
	3-я степень (рецидивирующее явление) ^a	• Прервать лечение препаратом Итовеби до снижения тяжести явления до ≤1-й степени. • Возобновить терапию препаратом Итовеби со снижением дозы на один уровень.
	4-я степень ^a	• Полностью прекратить прием препарата Итовеби.
^a На основе критериев СТСАЕ версии 5.0.		

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Коррекции дозы препарата Итовеби у пациентов ≥65 лет не требуется. Подробные сведения о пациентах пожилого возраста представлены в разделе 5.2.

Пациенты с почечной недостаточностью

Коррекции дозы препарата Итовеби у пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести (клиренс креатинина (КК) 60–90 мл/мин) не требуется. Рекомендованная начальная доза препарата Итовеби для пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) от 30 до <60 мл/мин на основании формулы для расчета СКФ рабочей группы по исследованию эпидемиологии хронической болезни почек (СКД-EPI)) составляет 6 мг внутрь, один раз в сутки, и 3 мг внутрь, один раз в сутки, для пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести (pСКФ<30 мл/мин). Подробные сведения о почечной недостаточности представлены в разделе 5.2.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Коррекции дозы препарата Итовеби у пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести (общий билирубин (ВГН–1,5 x ВГН) или показатель аспаратаминотрансферазы (АСТ) >ВГН и общий билирубин <ВГН) не требуется. Безопасность и эффективность инаволисиба у пациентов с печеночной недостаточностью средней и тяжелой степени тяжести не изучались. Подробные сведения о печеночной недостаточности представлены в разделе 5.2.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Итовеби у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь, независимо от приема пищи. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая водой. Не следует разжевывать, измельчать или делить таблетки.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к инаволисибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Гипергликемия

У пациентов, получавших препарат Итовеби, отмечались тяжелые случаи гипергликемии, включая такое жизнеугрожающее осложнение как кетоацидоз.

Безопасность препарата Итовеби у пациентов с сахарным диабетом 1-го или 2-го типа, которым требовалась постоянная гипогликемическая терапия, не изучалась. Пациентам с хорошо контролируемым сахарным диабетом 2-го типа в анамнезе может потребоваться более интенсивная гипогликемическая терапия и тщательный мониторинг уровня глюкозы натошак по клиническим показаниям. Препарат Итовеби не следует назначать до достижения оптимального уровня глюкозы натошак. Перед началом применения препарата Итовеби следует проконсультироваться с врачом, имеющим опыт лечения гипергликемии.

Контроль гипергликемии осуществлялся с использованием гипогликемических препаратов (см. раздел 4.8).

Перед началом терапии препаратом Итовеби следует проверить уровень глюкозы натошак в плазме/крови и показатель HbA_{1c}, а также оптимизировать уровень глюкозы натошак у всех пациентов. Пациентов также следует информировать о признаках и симптомах гипергликемии (например, чрезмерная жажда, учащенное мочеиспускание, нечеткость зрения, спутанность сознания, затрудненное дыхание или повышение аппетита при снижении массы тела) и рекомендовать немедленно обращаться к медицинскому специалисту в случае возникновения

этих симптомов. До и во время лечения следует поддерживать оптимальный уровень гидратации.

После начала терапии препаратом Итовеби следует проводить мониторинг уровней глюкозы в крови натощак, или же пациенты должны осуществлять самостоятельный мониторинг один раз в 3 дня в течение 1-й недели (дни 1–7), затем один раз в неделю в течение следующих 3 недель (дни 8–28), затем один раз каждые 2 недели в течение 8 недель, после чего один раз каждые 4 недели, а также при наличии клинических показаний. Показатель HbA_{1c} следует контролировать каждые 3 месяца и при наличии клинических показаний в соответствии с указаниями медицинского специалиста.

В соответствии с клиническими показаниями у пациентов с факторами риска развития гипергликемии, включая, среди прочего: (пред)диабет, показатель HbA_{1c} $\geq 5,7\%$, ИМТ ≥ 30 кг/м², возраст ≥ 45 лет, гестационный сахарный диабет в анамнезе и сахарный диабет в семейном анамнезе, следует чаще контролировать уровень глюкозы в крови натощак, или такие пациенты должны осуществлять самостоятельный мониторинг. При необходимости следует начать лечение гипогликемическими препаратами или скорректировать их дозу (см. раздел 4.2). В исследовании INAVO120 пациентам, у которых присутствовали факторы риска развития гипергликемии, была рекомендована профилактика метформином.

В случае развития у пациента гипергликемии после начала лечения препаратом Итовеби следует более тщательно контролировать уровень глюкозы натощак в соответствии с клиническими показаниями. Во время лечения гипогликемическими препаратами необходимо продолжать мониторинг уровня глюкозы натощак не реже одного раза в неделю в течение 8 недель, а затем один раз каждые 2 недели, а также при наличии клинических показаний. Пациентам с факторами риска развития гипергликемии или с гипергликемией следует рассмотреть возможность мониторинга уровня глюкозы натощак в домашних условиях.

Исходя из степени тяжести гипергликемии, может потребоваться снижение дозы препарата Итовеби, временная приостановка терапии или окончательная отмена препарата, как описано в таблице 2 (см. раздел 4.2). Все пациенты должны быть проинструктированы об изменении образа жизни (например, изменение режима питания, физическая активность).

Стоматит

У пациентов, получающих препарат Итовеби, может возникать стоматит тяжелой степени тяжести.

Стоматит отмечался у 51% пациентов, получавших препарат Итовеби в комбинации с палбоциклибом и фулвестрантом, включая явления 3-й степени тяжести у 6% пациентов. Медиана времени до возникновения первого явления составляла 13 дней (диапазон: от 1 до 610 дней).

Стоматит привел к прерыванию терапии препаратом Итовеби у 10% пациентов, снижению дозы препарата у 3,7% пациентов и полному прекращению приема препарата Итовеби у 0,6% пациентов.

Среди пациентов, получавших препарат Итовеби в комбинации с палбоциклибом и фулвестрантом, 38% использовали ополаскиватель для полости рта, содержащий глюкокортикостероид, для лечения или профилактики стоматита.

Состояние пациентов следует контролировать на предмет развития признаков и симптомов стоматита. В зависимости от степени тяжести стоматита следует прервать лечение, уменьшить дозу или полностью прекратить прием препарата Итовеби (см. раздел 4.2).

Диарея

У пациентов, получающих препарат Итовеби, может возникать диарея тяжелой степени тяжести, включая обезвоживание и острую почечную недостаточность.

Диарея отмечалась у 48% пациентов, получавших препарат Итовеби в комбинации с палбоциклибом и фулвестрантом, включая явления 3-й степени тяжести у 3,7% пациентов. Медиана времени до возникновения первого явления составляла 15 дней (диапазон: от 2 до 602 дней). Противодиарейные препараты применялись для симптоматического лечения у 28% (46/162) пациентов, принимавших препарат Итовеби в комбинации с палбоциклибом и фулвестрантом. Прерывание терапии потребовалось 7% пациентов, а снижение дозы – 1,2% пациентов.

Состояние пациентов следует контролировать на предмет развития признаков и симптомов диареи. Следует рекомендовать пациентам увеличить количество потребляемой жидкости и начать противодиарейное лечение при первых признаках диареи во время терапии препаратом Итовеби. В зависимости от степени тяжести диареи следует прервать лечение, уменьшить дозу или полностью прекратить прием препарата Итовеби (см. раздел 4.2).

Эмбриофетальная токсичность

На основании исследований фармакологической активности инаволисиба на животных ожидается, что препарат Итовеби может нанести вред плоду при применении у беременных женщин (см. раздел 5.3). Беременные женщины должны быть проинформированы о потенциальном риске для плода. Женщинам с детородным потенциалом и пациентам мужского пола следует рекомендовать использовать эффективные методы контрацепции во время лечения и в течение 1 недели после приема последней дозы препарата Итовеби (см. раздел 4.6).

Вспомогательные вещества

Лактоза

Данный лекарственный препарат содержит 23 мг лактозы (11,5 мг глюкозы и 11,5 мг галактозы) на дозу 3 мг и 69 мг лактозы (34,5 мг глюкозы и 34,5 мг галактозы) на дозу 9 мг, что необходимо учитывать пациентам с сахарным диабетом.

Данный лекарственный препарат не следует принимать пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Натрий

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на дозу препарата, то есть по сути «не содержит натрия».

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Клинические исследования и подходы на основе данных моделирования

Ингибиторы протонной помпы

При одновременном применении ингибиторов протонной помпы (лансопразола, омепразола, эзомепразола, пантопразола или рабепразола) клинически значимых различий в фармакокинетике инаволисиба в равновесном состоянии не наблюдалось.

Исследования *in vitro*

Ферменты CYP450

Инаволисиб индуцирует изоферменты CYP3A и CYP2B6. Инаволисиб представляет собой зависимый от времени ингибитор изофермента CYP3A. Инаволисиб не является ингибитором изоферментов CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 или CYP2D6.

Транспортёры

Инаволисиб является субстратом Р-гликопротеина (Р-gp) и белка резистентности рака молочной железы (BCRP), но не является субстратом полипептидов, транспортирующих органические анионы (OATP1B1, OATP1B3), транспортеров органических катионов (OCT1, OCT2), белка экструзии лекарственных препаратов и токсинов (MATE1, MATE2K), транспортеров органических анионов (OAT1, OAT2). Инаволисиб не ингибирует Р-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 или MATE2K.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Женщины с детородным потенциалом должны пройти тест на беременность до начала терапии препаратом Итовеби. Беременные женщины должны быть четко проинформированы о потенциальном риске для плода.

Пациентки с детородным потенциалом должны использовать эффективные негормональные методы контрацепции во время лечения и в течение 1 недели после приема последней дозы (см. раздел 4.4).

Неизвестно, присутствует ли препарат Итовеби в семенной жидкости. Чтобы избежать потенциального воздействия на плод во время беременности, пациентам мужского пола, партнерши которых обладают детородным потенциалом или беременны, следует использовать презерватив во время лечения и в течение 1 недели после приема последней дозы препарата Итовеби (см. раздел 4.4).

Беременность

Не рекомендуется принимать препарат Итовеби во время беременности.

Клинические исследования препарата Итовеби с участием беременных женщин не проводились. На основании исследований, проведенных у животных, и фармакологической активности инаволисиба, ожидается, что препарат Итовеби при применении во время беременности может нанести вред плоду, включая тератогенность и выкидыши (см. раздел 5.3).

Лактация

Сведения о проникновении инаволисиба в грудное молоко человека отсутствуют.

Исследований по оценке влияния инаволисиба на секрецию молока или определению его присутствия в грудном молоке не проводили. В связи с риском развития серьезных нежелательных реакций у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, женщинам не рекомендуется кормить грудью во время терапии препаратом Итовеби и в течение 1 недели после приема последней дозы.

Фертильность

Клинические исследования для оценки влияния препарата Итовеби на фертильность не проводились. Согласно исследованиям у животных инаволисиб может оказывать влияние на фертильность у женщин и мужчин с репродуктивным потенциалом (см. раздел 5.3).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Итовеби не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Однако во время терапии инаволисибом отмечалась утомляемость, поэтому пациентам с таким симптомом следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями у пациентов, получавших препарат Итовеби, были гипергликемия (59,9%), стоматит (51,2%), диарея (48,1%), тромбоцитопения (48,1%), утомляемость (37,7%), анемия (37%), тошнота (27,8%), снижение аппетита (23,5%), сыпь (22,8%), головная боль (21%), снижение массы тела (17,3%), рвота (14,8%) и инфекция мочевыводящих путей (13%).

Наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями у пациентов, получавших препарат Итовеби, были анемия (1,9%), диарея (1,2%) и инфекция мочевыводящих путей (1,2%).

Терапия препаратом Итовеби была полностью прекращена из-за развития нежелательных реакций у 6% пациентов. Нежелательные реакции, которые привели к полному прекращению лечения препаратом Итовеби, включали гипергликемию (1,2%) и (по 0,6%) стоматит, язву желудка, перфорацию кишечника, анальный абсцесс, повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), снижение массы тела, боль в костях, костно-мышечные боли, переходно-клеточный рак и острое повреждение почек.

Табличное резюме нежелательных реакций

Общий профиль безопасности препарата Итовеби основан на данных, полученных у 162 пациентов с местно-распространенным или метастатическим РМЖ, которые получали препарат Итовеби в комбинации с палбоциклибом и фулвестрантом в рандомизированном исследовании III фазы INAVO120. Медиана продолжительности терапии препаратом Итовеби на момент анализа составила 9,2 месяца (диапазон: от 0 до 38,8 месяца).

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся в ходе клинического исследования INAVO120, сгруппированы в соответствии с системно-органной классификацией медицинского словаря для медицинско-правовой деятельности (MedDRA) и представлены в таблице 4. Для описания частоты нежелательных реакций используются следующие категории:

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$);

очень редко ($< 1/10\,000$).

Таблица 4. Нежелательные реакции на лекарственный препарат с частотой $\geq 5\%$ (все степени тяжести) или $\geq 2\%$ (3–4-я степень тяжести) и отклонения лабораторных показателей от нормы с частотой $\geq 2\%$ (все степени тяжести или 3–4-я степень тяжести) в группе препарата Итовеби в исследовании INAVO120

Системно-органный класс Нежелательная реакция	Препарат Итовеби + палбоциклиб + фулвестрант N=162			Плацебо + палбоциклиб + фулвестрант N=162	
	Категория частоты (все степени тяжести)	Все степени тяжести (%)	3–4-я степень тяжести (%)	Все степени тяжести (%)	3–4-я степень тяжести (%)
Инфекции и инвазии					

Инфекция мочевыводящих путей	Очень часто	13	1,2*	7,4	0
Инфекция COVID-19	Очень часто	23	1,9	11	0,6
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы					
Тромбоцитопения ^a	Очень часто	48,1	14,2	45,1	4,3
Анемия ^b	Очень часто	37	6,2*	36,4	1,9*
Нарушения метаболизма и питания					
Гипергликемия ^c	Очень часто	59,9	5,6*	9,9	0
Снижение аппетита	Очень часто	23,5	0	8,6	0
Гипокалиемиа	Очень часто	16	2,5	6,2	0
Гипокальциемиа	Часто	8,6	1,2*	2,5	0,6*
Кетоацидоз	Нечасто**	—	—	—	—
Нарушения со стороны нервной системы					
Головная боль	Очень часто	21	0	13,6	0
Нарушения со стороны органа зрения					
Сухость глаз	Часто	8,6	0	3,1	0
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта					
Стоматит ^d	Очень часто	51,2	5,6*	26,5	0
Диарея	Очень часто	48,1	3,7*	16	0
Тошнота	Очень часто	27,8	0,6*	16,7	0
Рвота	Очень часто	14,8	0,6*	4,9	1,2*
Диспепсия	Часто	8	0	2,5	0
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей					
Сыпь ^e	Очень часто	25,3	0	17,3	0
Алопеция	Очень часто	18,5	0	5,6	0
Сухость кожи ^f	Очень часто	13	0	4,3	0
Общие нарушения и реакции в месте введения					
Утомляемость	Очень часто	37,7	1,9*	25,3	1,2*
Лабораторные и инструментальные данные					
Повышение активности аланинаминотрансферазы	Очень часто	17,3	3,7*	13	1,2*
Снижение массы тела	Очень часто	17,3	3,7*	0,6	0
Повышение уровня инсулина в крови	Часто	6,2	0	0,6	0

	Препарат Итовеби + палбоциклиб + фулвестрант ^g			Плацебо + палбоциклиб + фулвестрант ^h	
Общий анализ крови					
Снижение числа (общего и абсолютного) нейтрофилов	Очень часто	95,1	82	97	78,8
Снижение гемоглобина	Очень часто	87,5	7,5*	85,1	2,5*
Повышение уровня глюкозы (натошак) ⁱ	Очень часто	85,4	12,1	42,9	0
Снижение числа тромбоцитов	Очень часто	83,8	15,6	71,4	3,7
Снижение числа (абсолютного) лимфоцитов	Очень часто	72,1	9	68,2	14,4
Биохимический анализ крови					
Снижение уровня кальция	Очень часто	41,9	3,1	31,7	3,7
Снижение уровня калия	Очень часто	37,5	6,2	20,5	0,6*
Повышение уровня креатинина	Очень часто	37,5	1,9*	29,8	1,2*
Повышение активности АЛТ	Очень часто	34,4	3,1*	28,6	1,2*
Снижение уровня натрия	Очень часто	27,5	2,5*	18,6	2,5
Снижения уровня магния	Очень часто	26,9	0,6	20,5	0
Снижения уровня альбумина	Очень часто	25	0,6*	18,1	0
Повышение активности липазы (натошак)	Очень часто	16	1,4*	6,9	0
Снижение уровня глюкозы (натошак) ⁱ	Часто	6,4	0	3,2	0
Степень тяжести по критериям СТСАЕ версии 5.0.					
* Нежелательных явлений 4-й степени тяжести не наблюдалось.					
** Данная нежелательная реакция была выявлена в ходе пострегистрационного применения и не относилась к данным клинических исследований. Категория частоты оценивалась как верхняя граница 95% доверительного интервала (ДИ), рассчитанного на основе общего количества пациентов, получавших инаволисиб в клинических исследованиях.					
^a Включает снижение числа тромбоцитов и тромбоцитопению.					
^b Включает анемию и снижение гемоглобина.					
^c Включает гипергликемию, повышение концентрации глюкозы в крови, гипергликемический криз, повышение уровня гликированного белка в сыворотке крови, нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет, сахарный диабет 2 типа и повышение показателя HbA _{1c} .					
^d Включает афтозную язву, глоссит, глоссодинию, изъязвление губ, изъязвление полости рта, воспаление слизистой оболочки и стоматит.					
^e Включает дерматит, акнеiformный дерматит, буллезный дерматит, эритему, фолликулит, сыпь, эритематозную сыпь, макуло-папулезную сыпь, папулезную сыпь, зудящую сыпь и пустулезную сыпь.					
^f Включает сухость кожи, кожные трещины, ксероз и ксеродермию.					
^g Знаменатель, использованный для вычислений, находился в диапазоне от 122 до 160, в зависимости от числа пациентов, у которых имелось исходное значение показателя и по меньшей мере одно значение, полученное после начала терапии.					
^h Знаменатель, использованный для вычислений, находился в диапазоне от 131 до 161, в зависимости от числа пациентов, у которых имелось исходное значение показателя и по меньшей мере одно значение, полученное после начала терапии.					
ⁱ Степень тяжести по критериям СТСАЕ, версии 4.03.					

Ниже представлены прочие нежелательные реакции, частота которых у пациентов, получавших препарат Итовеби, была на <5% (все степени тяжести) или <2% (3–4-й степени тяжести) выше, чем у пациентов, получавших плацебо:

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Боль в животе, в том числе боль в животе, боль в верхней части живота, боль в нижней части живота (все степени тяжести: 15,4%; 3-я степень тяжести: 0,6%; нежелательные явления 4-й степени тяжести отсутствуют); дисгевзия, в том числе дисгевзия, агевзия и гипогевзия (все степени тяжести: 8,6%; 3–4-я степень тяжести: 0%).

Описание отдельных нежелательных реакций

Гипергликемия

В исследовании INAVO120 гипергликемия любой степени тяжести была зарегистрирована у 59,9% пациентов, получавших лечение препаратом Итовеби в комбинации с палбоциклибом и фулвестрантом; явления 2-й и 3-й степени тяжести были зарегистрированы у 38,3% и 5,6% пациентов соответственно, а явлений 4-й степени тяжести зарегистрировано не было (на основе критериев СТСАЕ версии 5.0). Среди пациентов, у которых развилась гипергликемия, частота новых случаев гипергликемии была самой высокой в течение первых двух месяцев лечения (диапазон: от 1 до 32 месяцев) с медианой времени до первого возникновения в 7 дней (диапазон: от 2 до 955 дней).

Среди пациентов, получавших препарат Итовеби в комбинации с палбоциклибом и фулвестрантом, 43,8% получали лечение с использованием гипогликемических препаратов, включая метформин в качестве монотерапии или в комбинации с другими гипогликемическими препаратами (например, инсулином, ингибиторами ДПП-4 и сульфонилмочевинной), ингибиторами SGLT2, тиазолидиндионами и ингибиторами ДПП-4. У пациентов с уровнем глюкозы натощак >160 мг/дл (>8,9 ммоль/л) и по меньшей мере одним улучшением уровня глюкозы натощак (см. таблицу 2) (n=52) медиана времени до улучшения составила 8 дней (диапазон: от 2 до 43 дней).

Гипергликемия привела к приостановке терапии препаратом Итовеби у 27,8% пациентов, к снижению дозы препарата Итовеби у 2,5% пациентов и к досрочному прекращению лечения препаратом Итовеби у 1,2% пациентов.

Стоматит

Стоматит был зарегистрирован у 51,2% пациентов, получавших препарат Итовеби в комбинации с палбоциклибом и фулвестрантом; явления 1-й степени тяжести были зарегистрированы у 32,1% пациентов, явления 2-й степени тяжести – у 13,6% пациентов и явления 3-й степени тяжести – у 5,6% пациентов. Явлений стоматита 4-й степени тяжести зарегистрировано не было. Медиана времени до первого явления составила 13 дней (диапазон: от 1 до 610 дней).

Стоматит привел к приостановке терапии препаратом Итовеби у 9,9% пациентов, к снижению дозы препарата – у 3,7% пациентов и к досрочному прекращению лечения препаратом Итовеби – у 0,6% пациентов.

Среди пациентов, получавших препарат Итовеби в комбинации с палбоциклибом и фулвестрантом, 24,1% пациентов для лечения стоматита использовали ополаскиватель для полости рта, содержащий дексаметазон.

В исследовании INAVO120 для профилактики стоматита рекомендовалось использовать ополаскиватель для полости рта на основе глюкокортикостероидов. Среди пациентов, получавших препарат Итовеби в комбинации с палбоциклибом и фулвестрантом, профилактика, включающая дексаметазон или триамцинолон, применялась у 19,1% и 1,2% пациентов соответственно.

Диарея

Случаи диареи были зарегистрированы у 48,1% пациентов, получавших препарат Итовеби в комбинации с палбоциклибом и фулвестрантом; явления 1-й степени тяжести были зарегистрированы у 27,8% пациентов, явления 2-й степени тяжести – у 16,7% пациентов и явления 3-й степени тяжести – у 3,7% пациентов. Явлений диареи 4-й степени тяжести зарегистрировано не было. Медиана времени до первого возникновения явления составила 15 дней (диапазон: от 2 до 602 дней).

Диарея привела к приостановке терапии препаратом Итовеби у 6,8% пациентов, к снижению дозы – у 1,2% пациентов и не привела к досрочному прекращению лечения препаратом Итовеби ни у одного пациента.

Противодиарейные препараты (например, лоперамид) применялись у 28,4% пациентов, получавших препарат Итовеби в комбинации с палбоциклибом и фулвестрантом для лечения симптомов.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Было проведено исследование безопасности и эффективности препарата Итовеби у пациентов пожилого возраста <79 лет. Из 162 пациентов, получавших препарат Итовеби в исследовании INAVO120, 14,8% были в возрасте ≥65 лет, а 3% – в возрасте ≥75 лет.

Доступные данные по эффективности препарата Итовеби у пациентов в возрасте ≥65 лет не предполагают общих различий по сравнению с более молодыми пациентами. Результаты анализа безопасности препарата Итовеби, в рамках которого сравнивали пациентов в возрасте ≥65 лет и более молодых пациентов, свидетельствуют о более высокой частоте коррекции дозы/приостановке терапии препаратом Итовеби (79,2% по сравнению с 68,1%). Количество пациентов в возрасте ≥75 лет недостаточно для оценки наличия различий в безопасности или эффективности.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Республика Армения

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»
0051, г. Ереван, пр. Комитаса, д. 49/5
тел. +374 (10) 20 05 05; +374 (60) 83 00 73
e-mail: info@ampra.am
www.pharm.am

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»
220037, г. Минск, пер. Товарищеский, д. 2а
тел. +375 (17) 299 55 14; факс +375 (17) 242 00 29
e-mail: rcpl@rceth.by
www.rceth.by

Республика Казахстан

Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения
«Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета
медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики
Казахстан
010000, г. Астана, район Байконур, ул. Амангелди Иманова, д. 13
тел. +7 (7172) 235 135
e-mail: farm@dari.kz
www.ndda.kz

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве
здравоохранения Кыргызской Республики
720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, д. 25
тел. 0 800 800 26 26 «горячая линия»; +996 (312) 21 92 89
e-mail: dlsmi@pharm.kg
www.pharm.kg

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения
109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
тел. 8 (800) 550 99 03
e-mail: info@roszdravnadzor.gov.ru
www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

В ходе клинических исследований препарат Итовеби принимали в дозах до 12 мг один раз в сутки, при этом сообщалось об ограниченном числе случаев передозировки.

Самая высокая доза, примененная в исследовании INAVO120, составила 18 мг у одного пациента. Явление случайной передозировки разрешилось в течение одного дня, не потребовало лечения и не привело к коррекции дозы какого-либо из исследуемых препаратов.

Лечение

Пациенты с передозировкой должны находиться под тщательным наблюдением и получать необходимое поддерживающее лечение. Известного антидота, который можно было бы использовать при передозировке препарата Итовеби, нет.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; ингибиторы протеинкиназ; ингибиторы фосфатидилинозитол-3-киназ (PI3K).

Код АТХ: L01EM06.

Механизм действия

Инаволисиб представляет собой ингибитор PI3K с ингибирующей активностью преимущественно в отношении PI3K α . В условиях *in vitro* инаволисиб индуцировал деградацию мутированной каталитической альфа субъединицы PI3K p110 α (кодируемой геном *PIK3CA*), ингибировал фосфорилирование нижележащей целевой АКТ, уменьшал пролиферацию клеток и индуцировал апоптоз в клеточных линиях РМЖ с мутацией в гене *PIK3CA*. В условиях *in vivo* инаволисиб снижал рост опухоли на моделях ксенотрансплантатов

с эстроген-рецептор-положительным РМЖ с мутацией в гене *PIK3CA*. Комбинация инаволисиба с палбоциклибом и фулвестрантом усиливала подавление роста опухоли по сравнению с каждым из препаратов по отдельности или с двухкомпонентными комбинациями.

Фармакодинамические эффекты

Зависимость экспозиция-ответ

Зависимость экспозиция-ответ для эффективности инаволисиба до конца не охарактеризована. Динамика фармакодинамического ответа на инаволисиб неизвестна. Более высокая системная экспозиция инаволисиба была связана с более высокой частотой развития анемии ≥ 2 й степени тяжести, гипергликемии ≥ 2 й степени тяжести и коррекцией дозы инаволисиба в связи с развитием нежелательных реакций.

Электрофизиология сердца

При применении рекомендованной зарегистрированной дозы среднее увеличение длины интервала QTc >20 мс маловероятно.

Клиническая эффективность и безопасность

Местно-распространенный или метастатический РМЖ

INAVOI20

Эффективность препарата Итовеби в комбинации с палбоциклибом и фулвестрантом оценивали в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы у взрослых пациентов с HR-положительным, HER2-отрицательным, местно-распространенным или метастатическим РМЖ с мутацией в гене *PIK3CA*, у которых заболевание прогрессировало во время или в течение 12 месяцев после завершения адъювантной гормональной терапии, и которые ранее не получали системной терапии по поводу местно-распространенного или метастатического заболевания. В исследование не были включены пациенты с сахарным диабетом 1 или 2 типа, которым требовалась постоянная системная терапия на момент начала лечения в рамках исследования.

Статус мутации в гене *PIK3CA* определялся проспективно с использованием секвенирования нового поколения (NGS) циркулирующей опухолевой ДНК (цОДНК), полученной из плазмы, в центральной лаборатории, или в местных лабораториях с использованием различных валидированных методов анализа полимеразной цепной реакции (ПЦР) или NGS опухолевой ткани или плазмы.

В общей сложности 325 пациентов были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения или препарата Итовеби в дозе 9 мг (n=161), или плацебо (n=164) внутрь один раз в сутки в комбинации с палбоциклибом и фулвестрантом до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. Кроме того, женщины в пре-/перименопаузе и мужчины получали агонисты ЛГРФ на протяжении всей терапии. Рандомизация была стратифицирована по наличию метастазов во внутренние органы (да или нет), эндокринной резистентности (первичной или вторичной) и географическому региону (Северная Америка/Западная Европа, Азия, другой).

Исходные демографические данные и характеристики заболевания были следующими: медианный возраст 54 года (диапазон: от 27 до 79 лет); 98,2% женщин; 38,2% в пременопаузе/перименопаузе; 58,8% представителей европеоидной расы, 38,2% – монголоидной расы, 2,5% – неутонченной расы, 0,6% – негроидной расы или афроамериканцы; 6,2% – испанского или латиноамериканского происхождения; общесоматический статус по шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) 0 (63,4%) или 1 (36,3%). Наиболее часто используемыми средствами адъювантной гормональной терапии были тамоксифен (56,9%) и ингибиторы ароматазы (50,2%).

Демографические данные и исходные характеристики заболевания были сбалансированы и сопоставимы в исследуемых группах.

Первичным показателем эффективности была выживаемость без прогрессирования (ВБП) по оценке исследователя в соответствии с Критериями оценки ответа при солидных опухолях (RECIST) версии 1.1. Вторичные показатели эффективности включали общую выживаемость (ОВ), частоту объективного ответа (ЧОО), наилучший общий ответ (НОО), частоту клинического улучшения (ЧКУ), длительность ответа (ДО) и время до подтвержденного ухудшения боли, физического функционирования, ролевой функции и общего состояния здоровья/качества жизни, связанного со здоровьем (HRQoL).

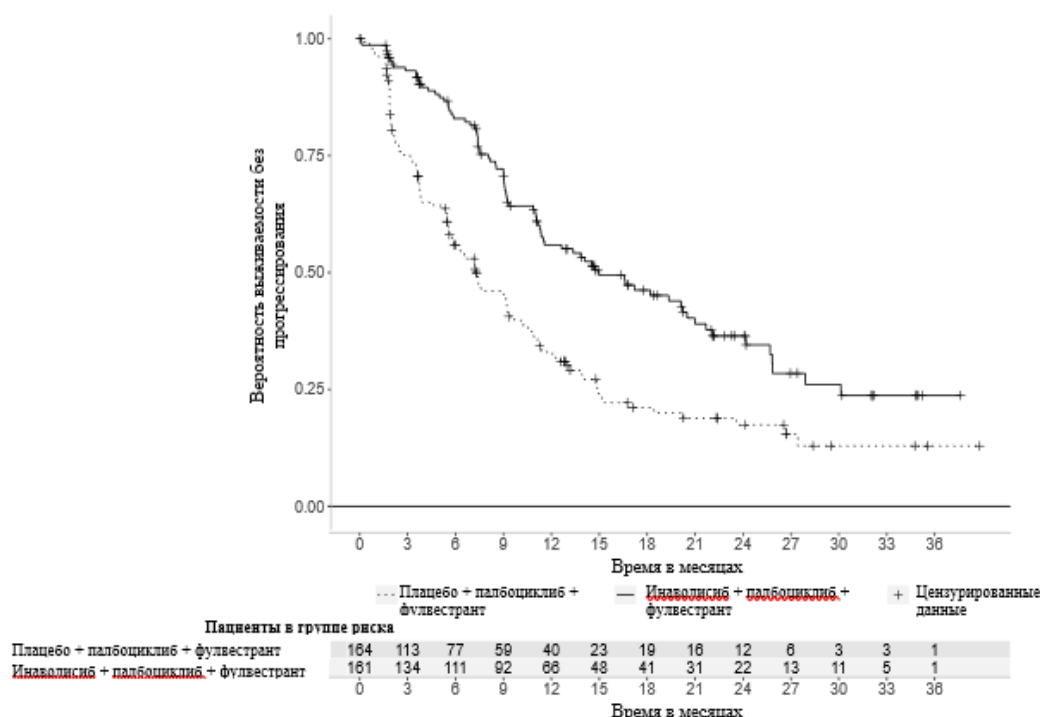
Результаты оценки эффективности кратко представлены в таблице 5 и на рисунках 1 и 2. Результаты ВБП по оценке исследователя были подтверждены согласованными результатами независимой централизованной оценки по слепой схеме (BICR).

Таблица 5. Результаты оценки эффективности у пациентов с местно-распространенным или метастатическим РМЖ в исследовании INAVO120

Конечная точка оценки эффективности	Препарат Итовеби + палбоциклиб + фулвестрант N=161	Плацебо + палбоциклиб + фулвестрант N=164
Первичная конечная точка		
ВБП по оценке исследователя^{a, b}		
Пациенты с явлением, n (%)	82 (50,9)	113 (68,9)
Медиана, месяцы (95% ДИ)	15 (11,3, 20,5)	7,3 (5,6, 9,3)
Отношение рисков (95% ДИ)	0,43 (0,32, 0,59)	
Значение p	<0,0001	
Вторичные конечные точки		
ОВ^{c, d}		
Пациенты с явлением, n (%)	72 (44,7)	82 (50)
Медиана, месяцы (95% ДИ)	34 (28,4, 44,8)	27 (22,8, 38,7)
Отношение рисков (95% ДИ)	0,67 (0,48, 0,94)	
Значение p	0,0190	
ЧОО^{a, c, e}		
Пациенты с ПО или ЧО, n (%)	101 (62,7)	46 (28)
95% ДИ	(54,8, 70,2)	(21,3, 35,6)
Разница в скорости ответа, % (95% ДИ)	34,7 (24,5, 44,8)	
Значение p	<0,0001	
НОО^{a, c, f}		
Пациенты с ПО или ЧО, n (%)	109 (67,7)	53 (32,3)
95% ДИ	(59,9, 74,8)	(25,2, 40,1)
Разница в скорости ответа, % (95% ДИ)	35,4 (25,2, 45,6)	
Значение p	<0,0001	
ДО^{a, c}		
Медиана ДО, месяцы (95% ДИ)	19,2 (14,7, 28,3)	11,1 (8,5, 20,2)
ЧКУ^c		
Пациенты, n (%)	131 (81,4)	85 (51,8)
95% ДИ	(74,5, 87,1)	(43,9, 59,7)

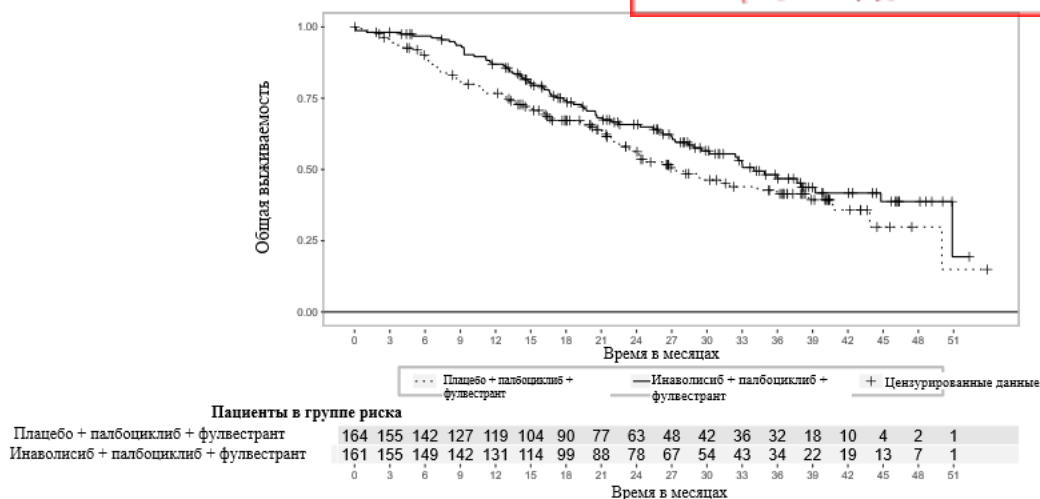
Разница в скорости ответа, % (95% ДИ)	29,5 (19,8, 39,3)
Значение p	<0,0001
ДИ = доверительный интервал; ПО = полный ответ; ЧО = частичный ответ; ^a Согласно критериям RECIST версии 1.1. ^b На основании первичного анализа (дата среза данных: 29 сентября 2023 г.). ^c На основании окончательного анализа общей выживаемости (дата среза данных: 15 ноября 2024 г.). ^d Предварительно заданная граница статистической значимости $p < 0,0469$. ^e ЧОО определяется как доля пациентов с ПО или ЧО в двух последовательных случаях с интервалом ≥ 4 недель согласно определению исследователем. ^f НОО определяется как доля пациентов с ПО или ЧО согласно определению исследователем.	

Рисунок 1. Выживаемость без прогрессирования заболевания по оценке исследователя у пациентов с местно-распространенным или метастатическим РМЖ в исследовании INAVO120



Предварительно определенные анализы ВВП по оценке исследователя продемонстрировали в целом стабильный терапевтический эффект в пользу группы препарата Итовеби в подгруппах пациентов, включая возраст, пол, этническую принадлежность, расу, общесоматический статус по шкале ECOG, менопаузальный статус, наличие метастазов во внутренних органах (да или нет), наличие метастазов в печени (да или нет), количество метастатических участков органов и эндокринную резистентность (первичную или вторичную).

Рисунок 2. Общая выживаемость пациентов с местно-распространенным или метастатическим РМЖ в исследовании INAVO120 (окончательный анализ)



Исходы, сообщаемые пациентами

Результаты оценки ВБП подтверждались более длительным периодом времени до клинически значимого ухудшения степени тяжести боли, о которой сообщали пациенты, определяемым как увеличение на 2 или более баллов относительно исходного уровня по шкале оценки наибольшей боли по Краткому опроснику оценки боли, в пользу группы препарата Итовеби (медиана 30,9 месяцев [95% ДИ: 16,6, НПО] по сравнению с 18,1 месяцев [95% ДИ: 13,1, НПО]).

Другие сообщаемые пациентами конечные точки, измеренные с помощью Опросника для оценки качества жизни Core 30 Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC QLQ-C30), свидетельствуют о том, что пациенты поддерживали исходные уровни HRQoL, физического функционирования и ролевого функционирования во время лечения. Средние баллы на исходном уровне для HRQoL (65,5 и 66,3), физического функционирования (80,4 и 80,1) и ролевого функционирования (80,2 и 79) в группах препарата Итовеби и плацебо соответственно были сопоставимы; в ходе лечения не наблюдалось изменений на ≥ 10 баллов по сравнению со средним баллом на исходном уровне. Кроме того, не наблюдалось различий в медианном времени до подтвержденного ≥ 10 -балльного клинически значимого ухудшения HRQoL (29 [95% ДИ: 15,8, НПО] и 27,4 [95% ДИ: 15, НПО] месяцев), физического функционирования (23,7 [95% ДИ: 18,4, 28,4] и 22,7 [95% ДИ: 13,3, 27,4] месяцев) или ролевого функционирования (25,7 [95% ДИ: 18,4, НПО] и 24,2 [95% ДИ: 7,4, НПО] месяцев) между группами препарата Итовеби и плацебо соответственно, что указывает на то, что пациенты в обеих группах поддерживали повседневную активность и HRQoL в течение аналогичного периода времени.

Пациенты также сообщали о семи выбранных симптоматических проявлениях токсичности (диарея, тошнота, рвота, утомляемость, язвы в полости рта, снижение аппетита и сыпь) посредством «Исходов, сообщаемых пациентами» в рамках Общих терминологических критериев оценки нежелательных явлений (PRO-CTCAE), соответствующих известным, подлежащим регистрации нежелательным реакциям на препарат Итовеби, палбоциклиб и фулвестрант, а также общей степени обеспокоенности из-за нежелательных реакций на лечение с помощью отдельного пункта/вопроса.

Показатели заполнения опросника в обеих группах составили $>90\%$ на исходном уровне и $>80\%$ в последующие моменты времени, когда $>50\%$ рандомизированных пациентов продолжали лечение.

В обеих группах наихудшие показатели после исходного уровня – «средняя степень»/«в некоторой степени» – или ниже были отмечены у $>70\%$ пациентов в отношении снижения аппетита, тошноты и рвоты и у $>60\%$ пациентов в отношении язв в полости рта, диареи и

утомляемости. Большая часть пациентов в группе препарата Итовеби сообщила о симптоматической токсичности после исходного уровня на уровне «тяжелая степень»/ «часто» или «очень тяжелая степень»/ «почти постоянно»; эти различия были наиболее выражены в отношении язв в полости рта, снижения аппетита и диареи (таблица 6). Сыпь была отмечена у 53,9% и 40,5% пациентов в группах препарата Итовеби и плацебо соответственно, после исходного уровня.

Таблица 6. Доля пациентов, сообщающих о наихудших показателях симптомов по критериям PRO-CTCAE после исходного уровня в исследовании INAVO120

Симптом (свойство) ^a	Балл на исходном уровне ≤1 ^a		Балл после исходного уровня ≤2 ^a		Балл после исходного уровня ≥3 ^a	
	Inavo+P+F (N=148)	Pbo+P+F (N=152)	Inavo+P+F (N=152)	Pbo+P+F (N=158)	Inavo+P+F (N=152)	Pbo+P+F (N=158)
Язвы в полости рта (степень тяжести), %	97,3	97,4	69,7	91,1	30,2	8,9
Снижение аппетита (степень тяжести), %	89,9	91,5	73	87,4	27	12,7
Тошнота (частота), %	89,2	91,4	80,3	86,7	19,7	13,3
Рвота (частота), %	95,9	98	94,1	96,8	5,9	3,2
Диарея (частота), %	91,2	93,5	67,1	89,9	32,9	10,1
Утомляемость (степень тяжести), %	73,6	73	63,2	72,8	36,8	27,2
Симптом (свойство)	Наличие на исходном уровне			Наличие после исходного уровня		
	Inavo+P+F (N=148)	Pbo+P+F (N=152)		Inavo+P+F (N=152)	Pbo+P+F (N=158)	
Сыпь (да/нет), %	94,6 (нет)	95,4 (нет)		53,9 (да)	40,5 (да)	
Inavo+P+F = группа препарата Итовеби в комбинации с палбоциклибом и фулвестрантом; Н/П = не применимо; Pbo+P+F = группа плацебо в комбинации с палбоциклибом и фулвестрантом						
^a Оценка свойств симптома определяется по количеству/частоте/степени тяжести со следующим баллом: 0 = «совсем нет»/ «никогда»/ «нет»; 1 = «немного»/ «редко»/ «легкая степень»; 2 = «некоторая степень»/ «иногда»/ «средняя степень»; 3 = «довольно часто»/ «часто»/ «тяжелая степень»; 4 = «очень сильно»/ «почти постоянно»/ «очень тяжелая степень».						

Пациенты сообщали о низкой степени обеспокоенности в связи с нежелательными реакциями на лечение (т. е. «совсем нет» или «немного») на исходном уровне как в группе препарата Итовеби (91,2%), так и в группе плацебо (94,1%). В ходе терапии аналогичная доля пациентов в обеих группах (≥90% в каждой группе) сообщила об увеличении степени обеспокоенности, в основном на уровнях «средняя степень»/ «некоторая степень» или ниже, что позволяет предположить, что препарат Итовеби не увеличил терапевтическую нагрузку при добавлении к палбоциклибу и фулвестранту.

GO39374

Эффективность препарата Итовеби оценивали в GO39374, открытом исследовании I фазы с повышением дозы, в котором оценивали безопасность, переносимость и фармакокинетику препарата Итовеби в сочетании со стандартной гормональной и/или таргетной терапией у пациентов с местно-распространенным или метастатическим РМЖ с мутацией в гене *PIK3CA*. Статус мутации в гене *PIK3CA* определялся на основе результатов местных или централизованных тестов в лаборатории, сертифицированной в соответствии с Постановлением о поправках, направленных на повышение качества анализов в клинических лабораториях (CLIA), или эквивалентной лаборатории.

Пациентки с HR-положительным, HER2-отрицательным местно-распространенным или метастатическим РМЖ с мутацией в гене *PIK3CA* были включены в группы В (n=33), Е (n=20) и F (n=21) данного исследования. В группе В пациенты получали препарат Итовеби в комбинации с палбоциклибом и летрозолом. В группах Е и F пациенты получали препарат Итовеби в комбинации с палбоциклибом и фулвестрантом. В группе F пациенты должны были иметь ИМТ ≥ 30 кг/м² и/или HbA_{1c} $\geq 5,7\%$ и $< 7\%$ на исходном уровне, а также получали лечение метформином. В группах Е и F женщины в пре-/перименопаузе получали агонисты ЛГРФ на протяжении всей терапии; все пациенты, включенные в группу В, находились в постменопаузе.

Медиана возраста составила 57 лет (диапазон: от 37 до 80 лет) в группе В, 55 лет (диапазон: от 33 до 73 лет) в группе Е и 65 лет (диапазон: от 33 до 77 лет) в группе F.

Большинство (97%) пациентов в группе В, 60% в группе Е и все пациенты в группе F получили по меньшей мере один курс предшествующей противоопухолевой терапии по поводу метастатического заболевания. Среди этих пациентов медианное число линий предшествующей противоопухолевой терапии по поводу метастатического заболевания составило 2 линии (диапазон: от 1 до 4 линий) в группе В, 1 линию (диапазон: от 1 до 4 линий) в группе Е и 3 линии (диапазон: от 1 до 9 линий) в группе F. Среди всех пациентов 21,2% в группе В, 0% в группе Е и 66,7% в группе F получали предшествующую терапию ингибитором CDK4/6; 42,4% в группе В, 15% в группе Е и 71,4% в группе F получали предшествующий селективный биодеструктор эстрогеновых рецепторов; 39,4% в группе В, 15% в группе Е и 66,7% в группе F ранее получали фулвестрант.

Медиана продолжительности терапии препаратом Итовеби составила 15,7 месяцев (диапазон: от 1,3 до 66,5 месяцев) в группе В, 20,8 месяцев (диапазон: от 1,8 до 47,6 месяцев) в группе Е и 7,2 месяцев (диапазон: от 1,1 до 35,4 месяцев) в группе F.

В исследовании GO39374 исследователи оценивали ЧОО и ВБП в соответствии с критериями RECIST версии 1.1. В группе В ЧОО составила 60% (15/25) у пациентов с поддающимся оценке заболеванием; медиана ДО составила 42,3 месяца (95% ДИ: 14,7, НПО); а медиана ВБП составила 23,3 месяца (95% ДИ: 9,2, 44,4). В группе Е ЧОО составила 40% (6/15) у пациентов с поддающимся оценке заболеванием; медиана ДО составила 11,9 месяцев (95% ДИ: 7,6, 33,4); а медиана ВБП составила 35 месяцев (95% ДИ: 17,7, НПО). В группе F ЧОО составила 16,7% (3/18) у пациентов с поддающимся оценке заболеванием; медиана ДО составила 9,2 месяца (95% ДИ: 9,1, НПО); а медиана ВБП составила 10,8 месяцев (95% ДИ: 3,4, 12,5).

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика инаволисиба была описана у пациентов с местно-распространенными или метастатическими солидными опухолями с мутацией в гене *PIK3CA*, включая РМЖ, при приеме препарата внутрь в дозе от 6 мг до 12 мг в сутки и у здоровых лиц при приеме однократной дозы 9 мг.

У пациентов с местно-распространенным или метастатическим РМЖ инаволисиб показал пропорциональную дозе фармакокинетику в диапазоне доз от 6 мг до 12 мг.

Влияния зависимости «экспозиция-ответ» на эффективность инаволисиба не наблюдалось.

Зависимость «экспозиция-ответ» была отмечена для гипергликемии (≥ 2 -й степени тяжести по критериям СТСАЕ) при дозах от 3 мг до 12 мг (от 0,3 до 1,3 от рекомендуемой дозы) и анемии (≥ 2 -й степени тяжести по критериям СТСАЕ) при рекомендованной дозе 9 мг.

Абсорбция

Медиана времени до достижения максимальной концентрации в плазме крови ($T_{\max}$) составляла 3 часа (диапазон: от 0,5 до 4 часов) в равновесном состоянии после приема инаволисиба в дозе 9 мг один раз в сутки натощак.

При дозе 9 мг один раз в сутки среднее геометрическое коэффициента накопления составило 2,04.

Абсолютная биодоступность инаволисиба составила 76%.

Клинически значимого влияния приема пищи на экспозицию инаволисиба не наблюдалось. Среднее геометрическое отношение (СГО) (90% ДИ) для AUC_{0-24} при сравнении показателя при получении препарата после приема пищи и натощак составило 0,895 (0,737–1,09) после получения однократной дозы и 0,876 (0,701–1,09) в равновесном состоянии. СГО (90% ДИ) для $C_{\max}$ при сравнении показателя при получении препарата после приема пищи и натощак составило 0,925 (0,748–1,14) после получения однократной дозы и 0,910 (0,712–1,16) в равновесном состоянии.

Распределение

Связывание инаволисиба с белками в плазме крови варьировалось от 27% до 75% (мыши – 75%, крысы – 40%, кролики – 47%, собаки – 31%, обезьяны – 27% и человек – 37%) и, по-видимому, не зависело от концентрации в диапазоне исследованных концентраций (0,1–10 мкМ). У человека предполагаемый объем распределения в равновесном состоянии при приеме препарата внутрь составляет 155 л, а соотношение кровь/плазма составляет приблизительно 0,794.

Биотрансформация

Минимальный метаболизм инаволисиба был обнаружен в условиях *in vitro* при инкубации с микросомами печени крыс, собак и человека.

После приема внутрь однократной дозы 9 мг радиоактивно меченого инаволисиба здоровыми добровольцами исходный препарат оказался наиболее значимым лекарственным соединением в плазме крови и моче. Общее количество метаболитов в выделяемых жидкостях составило 42% от принятой дозы (35% в кале и 7% в моче). Основным путем метаболизма был гидролиз.

Элиминация

После приема внутрь однократной дозы 9 мг радиоактивно меченого инаволисиба здоровыми добровольцами 48,5% полученной дозы было обнаружено в моче (40,4% в неизмененном виде) и 48% в кале (10,8% в неизмененном виде).

В клинических исследованиях среднее геометрическое индивидуального периода полувыведения инаволисиба составило 16,4 часа после получения однократной дозы 9 мг. Расчетный общий клиренс инаволисиба составляет 8,83 л/ч.

Почечная недостаточность

Анализ популяционной фармакокинетики показали, что почечная недостаточность легкой степени тяжести не является значимой ковариатой при лечении препаратом Итовеби. Фармакокинетика инаволисиба у пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести (рСКФ от 60 до 90 мл/мин) была сходна с таковой у пациентов с нормальной функцией почек. Площадь под кривой (AUC) и $C_{\max}$ инаволисиба были на 73% и 11% соответственно выше у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (рСКФ от 30 до 60 мл/мин) и на 123% и 33% соответственно выше у пациентов с почечной

недостаточностью тяжелой степени тяжести (рСКФ <30 мл/мин) по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек (рСКФ ≥ 90 мл/мин).

Печеночная недостаточность

Анализ популяционной фармакокинетики показали, что печеночная недостаточность легкой степени тяжести не является значимой ковариатой при лечении препаратом Итовеби. Фармакокинетика инаволисиба у пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести (показатель общего билирубина (ВГН – $1,5 \times \text{ВГН}$), активность АСТ >ВГН и общий билирубин ≤ВГН) была сходной с таковой у пациентов с нормальной функцией печени. Исследований влияния печеночной недостаточности средней и тяжелой степени тяжести на фармакокинетику препарата Итовеби не проводили.

Лица пожилого возраста

На основании фармакокинетического анализа инаволисиба различий в экспозиции между пациентами ≥65 лет и более молодыми пациентами не отмечалось

Дети

Исследования фармакокинетики инаволисиба у пациентов детского возраста не проводились.

5.3. Данные доклинической безопасности

Генотоксичность и мутагенность

Инаволисиб не показал мутагенности в рамках анализа на мутагенез у бактерий.

Инаволисиб проявил кластогенность в условиях *in vitro*. Однако при микроядерном тесте и при исследовании методом ДНК-комет у крыс (до максимальной переносимой дозы при экспозиции в 16,1 раз превышающей клиническую дозу 9 мг) доказательств инаволисиб-индуцированной генотоксичности в условиях *in vivo* (кластогенность, анеугенность или повреждение ДНК) получено не было.

Канцерогенность

Исследования канцерогенности инаволисиба не проводились.

Эмбриофетальная токсичность

В исследовании эмбриофетального развития у крыс линии Спраг-Дули наблюдалось связанное с инаволисибом, дозозависимое влияние на эмбриофетальное развитие (при уровне экспозиции ≥0,8 от экспозиции при клинической дозе 9 мг), включавшие снижение массы тела плода и массы плаценты, постимплантационную гибель плода, снижение жизнеспособности плода и тератогенность (внешние, висцеральные и скелетные пороки развития плода).

Фертильность

Специальные исследования фертильности для оценки влияния инаволисиба не проводились.

У самцов крыс наблюдалась дозозависимая атрофия предстательной железы и семенных пузырьков, а также снижение массы органов без микроскопической корреляции в придатках семенников и семенниках (при уровне экспозиции ≥0,4 от экспозиции при клинической дозе 9 мг). В ходе исследования токсичности у собак продолжительностью один месяц наблюдалось очаговое уплотнение содержимого семенных канальцев и многоядерных сперматид в семенниках, а также эпителиальная дегенерация/некроз в придатках семенников (при уровне экспозиции ≥2 от экспозиции при клинической дозе 9 мг). Однако в ходе трехмесячного исследования токсичности у собак при сопоставимой экспозиции исследуемого препарата не было выявлено никаких микроскопических изменений в семенниках или придатках семенников, а также влияния инаволисиба на концентрацию, подвижность или морфологию сперматозоидов.

У самок крыс была отмечена минимальная или легкая и обратимая атрофия матки и влагалища, а также уменьшение количества фолликулов в яичниках (при уровне экспозиции $\geq 1,1$ от экспозиции при клинической дозе 9 мг) в 4-недельном исследовании токсичности у крыс. В трехмесячном исследовании токсичности у крыс были получены результаты, указывающие на прерывание/изменение эстрального цикла (при уровне экспозиции $\geq 1,5$ от экспозиции при клинической дозе 9 мг). Ожидается, что потенциальное воздействие на репродуктивные циклы у пациенток при клиническом применении исследуемого препарата будет обратимым.

Прочее

Нежелательные реакции, не наблюдавшиеся в клинических исследованиях, но отмеченные у животных при уровнях экспозиции, сходных с клиническими уровнями экспозиции, и имеющие возможную значимость для клинического применения, включали воспаление у собак и дегенерацию хрусталика глаза у крыс. Воспаление соответствует ожидаемым фармакологическим эффектам ингибирования P13K, в целом является дозозависимым и обратимым и считается клинически контролируемым и/или управляемым. Дегенерация волокон хрусталика, наблюдавшаяся у некоторых крыс (при уровне экспозиции $\geq 3,6$ от экспозиции при клинической дозе 9 мг), считалась необратимой.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Итовеби, 3 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки:

целлюлоза микрокристаллическая (РН-102)
лактоза 316, высушенная распылением
натрия крахмалгликолят
магния стеарат

Пленочная оболочка:

поливиниловый спирт, частично гидролизированный
титана диоксид (E171)
макрогол/полиэтиленгликоль
тальк
железа оксид красный (E172)

Итовеби, 9 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки:

целлюлоза микрокристаллическая (РН-102)
лактоза 316, высушенная распылением
натрия крахмалгликолят
магния стеарат

Пленочная оболочка:

поливиниловый спирт, частично гидролизированный
титана диоксид (E171)
макрогол/полиэтиленгликоль
тальк
железа оксид красный (E172)
железа оксид желтый (E172)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С в оригинальной упаковке (блистеры) для защиты от влаги.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 7 таблеток в контурную ячейковую упаковку (блистер) из алюминиевой холоднокатаной фольги (трехслойной), состоящей из ориентированного полиамида (ОПА)/ алюминия (Al)/ поливинилхлорида (ПВХ) с защитной алюминиевой фольгой с термосвариваемым слоем на основе винил-акрилового сополимера.

По 4 блистера вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

С целью контроля первого вскрытия на пачку наносится защитная голографическая наклейка.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата, и другие манипуляции с препаратом

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Швейцария

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4058 Basel, Switzerland

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Армения

ООО «4 А»

0060, г. Ереван, Квартал Саят Новы, д. 8/3

тел. +374 (91) 79 66 88

e-mail: gayaneh.ghazaryan@gmail.com

Республика Беларусь

ИООО «Рош Продактс Лимитед»

220030, г. Минск, ул. Свердлова, д. 2, 1 этаж, помещение 20

тел. +375 740 740 97 41

e-mail: belarus.safety@roche.com

Республика Казахстан

ТОО «Рош Казахстан»

050051, г. Алматы, Медеуский район, пр. Достык, д. 210

тел. +7 (727) 321 24 24

e-mail: kz.safety@roche.com / kaz.quality@roche.com

Кыргызская Республика

Агентский офис «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.»
720055, г. Бишкек, ул. Ахунбаева 127/1, 8 этаж, каб. 808
тел. +996 (312) 29 92 92
e-mail: cholpon.galieva@gmail.com

Российская Федерация

АО «Рош-Москва»
107031, г. Москва, Трубная площадь, д. 2, помещение 1, этаж 1, комната 42
тел. +7 (495) 229 29 99
e-mail: moscow.reception@roche.com

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Итовеби доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) (https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC).