

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Itovebi 3 mg filmoovertrukne tabletter

Itovebi 9 mg filmoovertrukne tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

### Itovebi 3 mg filmoovertrukne tabletter

Hver filmoovertrukket tablet indeholder 3 mg inavolisib.

*Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på*

Hver filmoovertrukket tablet indeholder 22 mg lactose.

### Itovebi 9 mg filmoovertrukne tabletter

Hver filmoovertrukket tablet indeholder 9 mg inavolisib.

*Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på*

Hver filmoovertrukket tablet indeholder 66 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmoovertrukket tablet (tablet).

### Itovebi 3 mg filmoovertrukne tabletter

Rød, rund, hvælvet, filmoovertrukket tablet med "INA 3" præget på den ene side. Omtrentlig diameter: 6 mm.

### Itovebi 9 mg filmoovertrukne tabletter

Lyserød, oval, filmoovertrukket tablet med "INA 9" præget på den ene side. Omtrentlig størrelse: 13 mm (længde), 6 mm (bredde).

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Itovebi er i kombination med palbociclib og fulvestrant indiceret til behandling af voksne patienter med *PIK3CA*-muteret, østrogenreceptor (ER)-positiv, HER2-negativ, lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft, efter recidiv ved igangværende eller inden for 12 måneder efter afsluttet adjuverende endokrinbehandling (se pkt. 5.1).

Patienter, der tidligere har været i behandling med en CDK 4/6-hæmmer i (neo)adjuverende regi skal have haft en mindst 12-måneders periode mellem afslutning af behandling med CDK 4/6-hæmmer og opdagelsen af recidiv.

Hos præ-/perimenopausale kvinder og hos mænd bør endokrinbehandling kombineres med en luteiniserende hormonfrigivende hormon (LHRH)-agonist.

## 4.2 Dosering og administration

Behandling med Itovebi bør påbegyndes af læger med erfaring i brug af lægemidler til behandling af kræft.

Patienter med ER-positiv, HER2-negativ, lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft bør udvælges til behandling med Itovebi baseret på tilstedeværelsen af én eller flere *PIK3CA*-mutationer i en tumor- eller plasmaprøve ved brug af et CE-mærket *in vitro*-diagnostisk (IVD) medicinsk udstyr med et tilsvarende tilsigtet formål (se pkt. 5.1). Hvis et CE-mærket IVD ikke er tilgængeligt bør en anden valideret test anvendes. Hvis der ikke påvises en mutation i én prøvetype, kan en mutation forsøges påvist i en anden prøvetype, hvis denne er tilgængelig.

### Dosering

Den anbefalede dosis af Itovebi er 9 mg, administreret oralt en gang dagligt med eller uden mad.

Itovebi bør administreres i kombination med palbociclib og fulvestrant. Den anbefalede dosis palbociclib er 125 mg administreret oralt en gang dagligt i 21 sammenhængende dage, efterfulgt af 7 dage uden behandling, så der opnås en komplet cyklus på 28 dage. Den anbefalede dosis fulvestrant er 500 mg administreret intramuskulært på dag 1, 15 og 29 og derefter en gang om måneden. Der henvises til palbociclib og fulvestrants produktresumé for yderligere oplysninger.

Itovebi-behandling af præ-/perimenopausale kvinder og mænd bør også omfatte en LHRH-agonist i overensstemmelse med lokal klinisk praksis.

### *Behandlingsvarighed*

Det anbefales, at patienterne behandles med Itovebi indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

### *Forsinket eller manglende dosering*

Patienterne skal informeres om at tage deres dosis på omtrent samme tidspunkt hver dag. Hvis en dosis Itovebi glemmes, kan den tages inden for 9 timer efter det tidspunkt, hvor den normalt tages. Efter mere end 9 timer skal dosis springes over den dag. Næste dag skal Itovebi tages på det sædvanlige tidspunkt. Hvis patienten kaster op efter at have taget Itovebi-dosen, må patienten ikke tage en ekstra dosis den pågældende dag, men skal fortsætte med den sædvanlige doseringsplan næste dag på det sædvanlige tidspunkt.

### *Dosisændringer*

Håndtering af bivirkninger kan nødvendiggøre midlertidig behandlingsafbrydelse, dosisreduktion eller seponering af Itovebi. De anbefalede retningslinjer for dosisreduktion ved bivirkninger er anført i tabel 1.

**Tabel 1: Retningslinjer for dosisreduktion ved bivirkninger**

| Skema for dosisreduktion                                                                                        | Doseringssændring         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| Startdosis                                                                                                      | 9 mg dagligt              |
| Første dosisreduktion                                                                                           | 6 mg dagligt              |
| Anden dosisreduktion                                                                                            | 3 mg dagligt <sup>a</sup> |
| <sup>a</sup> Itovebi-behandling skal seponeres permanent, hvis patienten ikke kan tåle en daglig dosis på 3 mg. |                           |

Itovebi-dosis kan optrappes igen til en maksimal daglig dosis på 9 mg baseret på den behandlende læges kliniske evaluering af patienten. Vejledning til dosisændring for specifikke bivirkninger er anført i tabel 2-4.

### Hyperglykæmi

**Tabel 2: Dosisjustering og behandling af hyperglykæmi**

| Fastende glucoseniveau <sup>a</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Anbefaling                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| > ULN til 160 mg/dl<br>(> ULN til 8,9 mmol/l)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Justering af Itovebi er ikke nødvendig.</li> <li>• Overvej kostændringer (f.eks. kost med lavt kulhydratindhold) og sørg for tilstrækkelig hydrering.</li> <li>• Overvej at påbegynde eller intensivere orale antihyperglykæmisk behandling<sup>b</sup> hos patienter med risikofaktorer for hyperglykæmi<sup>c</sup>.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| > 160 til 250 mg/dl<br>(> 8,9 - 13,9 mmol/l)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Afbryd behandlingen med Itovebi, indtil fasteglucoseniveauet falder til ≤ 160 mg/dl (≤ 8,9 mmol/l).</li> <li>• Påbegynd eller intensiver antihyperglykæmisk behandling<sup>b</sup>.</li> <li>• Genoptag behandlingen med Itovebi ved samme dosisniveau.</li> <li>• Hvis faste glucoseniveauet forbliver &gt; 200 - 250 mg/dl (&gt; 11,1 - 13,9 mmol/l) i 7 dage under passende antihyperglykæmisk behandling, anbefales en konsultation med en sundhedsperson med erfaring i behandling af hyperglykæmi.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| > 250 til 500 mg/dl<br>(> 13,9 - 27,8 mmol/l)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Afbryd behandlingen med Itovebi.</li> <li>• Påbegynd eller intensiver antihyperglykæmisk behandling<sup>b</sup>.</li> <li>• Administrer, om nødvendigt, passende hydrering.</li> <li>• Hvis fasteglucoseniveauet falder til ≤ 160 mg/dl (≤ 8,9 mmol/l) inden for 7 dage, skal Itovebi genoptages ved samme dosisniveau.</li> <li>• Hvis fasteglucoseniveauet falder til ≤ 160 mg/dl (≤ 8,9 mmol/l) på ≥ 8 dage, skal Itovebi genoptages ved et lavere dosisniveau (se tabel 1).</li> <li>• Hvis fasteglucoseniveauet &gt; 250 til 500 mg/dl (&gt; 13,9 - 27,8 mmol/l) recidiverer inden for 30 dage, skal behandlingen med Itovebi afbrydes, indtil fasteglucoseniveauet falder til ≤ 160 mg/dl (≤ 8,9 mmol/l). Genoptag Itovebi ved et lavere dosisniveau (se tabel 1).</li> </ul> |
| > 500 mg/dl<br>(> 27,8 mmol/l)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Afbryd behandlingen med Itovebi.</li> <li>• Påbegynd eller intensiver antihyperglykæmisk behandling<sup>b</sup>.</li> <li>• Vurder volumendepletering og ketose og administrer passende hydrering.</li> <li>• Hvis fasteglucoseniveauet falder til ≤ 160 mg/dl (≤ 8,9 mmol/l), genoptages Itovebi ved et lavere dosisniveau (se tabel 1).</li> <li>• Hvis fasteglucoseniveauet &gt; 500 mg/dl (&gt; 27,8 mmol/l) recidiverer inden for 30 dage, skal Itovebi seponeres permanent.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <p>ULN = øvre normalgrænse</p> <p><sup>a</sup> Faste glucoseniveauer (fasteplasmagluose [FPG] eller faste blodglucose [FBG]) skal kontrolleres før initiering af behandling. Fasteglucoseniveauer, der er anført i denne tabel, afspejler hyperglykæmisk graduering i henhold til Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.03.</p> <p><sup>b</sup> Påbegynd relevante antihyperglykæmiske behandling som f.eks. metformin, natrium-glucose kotransporter-2 (SGLT2)-hæmmere, insulinsensibiliserende lægemidler (såsom thiazolidinedioner), dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-hæmmere eller insulin og gennemgå de respektive ordinationsoplysninger for dosering og dosistitreringsanbefalinger, herunder lokale retningslinjer for behandling af hyperglykæmi. Metformin blev anbefalet i INAVO120-studiet som det foretrukne initialstof. Se pkt. 4.4 og 4.8.</p> <p><sup>c</sup> Se pkt. 4.4 for risikofaktorer for hyperglykæmi.</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

## Stomatitis

**Tabel 3: Dosisjustering og behandling af stomatitis**

| Grad <sup>a</sup>                          | Anbefaling                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Grad 1                                     | <ul style="list-style-type: none"><li>• Justering af Itovebi er ikke nødvendig.</li><li>• Påbegynd eller intensiver passende medicinsk behandling (f.eks. mundskylning indeholdende kortikosteroider) som klinisk indiceret.</li></ul>                                                                                                                                                                            |
| Grad 2                                     | <ul style="list-style-type: none"><li>• Pauser Itovebi indtil bedring til grad <math>\leq 1</math>.</li><li>• Påbegynd eller intensiver passende medicinsk behandling. Genoptag Itovebi ved samme dosisniveau.</li><li>• Ved recidiverende stomatitis af grad 2 skal Itovebi pauseres indtil bedring til grad <math>\leq 1</math>, hvorefter Itovebi genoptages ved et lavere dosisniveau (se tabel 1).</li></ul> |
| Grad 3                                     | <ul style="list-style-type: none"><li>• Pauser Itovebi indtil bedring til grad <math>\leq 1</math>.</li><li>• Påbegynd eller intensiver passende medicinsk behandling. Genoptag Itovebi ved et lavere dosisniveau (se tabel 1).</li></ul>                                                                                                                                                                         |
| Grad 4                                     | <ul style="list-style-type: none"><li>• Sponer Itovebi permanent.</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <sup>a</sup> Baseret på CTCAE version 5.0. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

## Andre bivirkninger

**Tabel 4: Dosisændring og håndtering af andre bivirkninger**

| Grad <sup>a</sup>                                                                        | Anbefaling                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| For alle grader: Påbegynd understøttende behandling, og monitorér som klinisk indiceret. |                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Grad 1                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"><li>• Justering af Itovebi er ikke nødvendig.</li></ul>                                                                                                                                                                                    |
| Grad 2                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"><li>• Overvej at afbryde behandlingen med Itovebi, hvis klinisk indiceret, indtil bedring til grad <math>\leq 1</math>.</li><li>• Genoptag Itovebi ved samme dosisniveau.</li></ul>                                                        |
| Grad 3, første tilfælde                                                                  | <ul style="list-style-type: none"><li>• Afbryd behandlingen med Itovebi indtil bedring til grad <math>&lt; 1</math>.</li><li>• Genoptag behandlingen med Itovebi ved samme dosisniveau eller ved et lavere dosisniveau baseret på klinisk evaluering (se tabel 1).</li></ul> |
| Grad 3, recidiverende<br>ELLER<br>Grad 4, ikke livstruende                               | <ul style="list-style-type: none"><li>• Afbryd behandlingen med Itovebi indtil bedring til grad <math>&lt; 1</math>.</li><li>• Genoptag behandlingen med Itovebi ved et lavere dosisniveau (se tabel 1).</li></ul>                                                           |
| Grad 4, livstruende                                                                      | <ul style="list-style-type: none"><li>• Sponer Itovebi permanent.</li></ul>                                                                                                                                                                                                  |
| <sup>a</sup> Baseret på CTCAE version 5.0.                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                              |

## Særlige populationer

### Pædiatrisk population

Itovebis sikkerhed og virkning hos børn og unge i alderen 0 - 17 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

## *Ældre*

Dosisjustering af Itovebi er ikke nødvendig hos patienter  $\geq 65$  år, baseret på farmakokinetiske populationsanalyser. Der er begrænset data tilgængelig for patienter  $\geq 65$  år (se pkt. 5.2).

## *Nedsat nyrefunktion*

Den anbefalede begyndelsesdosis af Itovebi til patienter med moderat nedsat nyrefunktion (eGFR 30 til  $< 60$  ml/min baseret på CKD-EPI) er 6 mg oralt én gang dagligt, og med svært nedsat nyrefunktion (eGFR  $< 30$  ml/min baseret på CKD-EPI) er den 3 mg oralt én gang dagligt. Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat nyrefunktion (eGFR 60 til  $< 90$  ml/min).

## *Nedsat leverfunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat leverfunktion (total bilirubin  $> \text{ULN}$  til  $\leq 1,5 \times \text{ULN}$  eller ASAT  $> \text{ULN}$  og total bilirubin  $\leq \text{ULN}$ ). Itovebis sikkerhed og virkning er ikke klarlagt hos patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

## Administration

Itovebi er til oral anvendelse. Tabletterne kan tages med eller uden mad. Tabletterne skal synkes hele og må ikke tygges, knuses, opløses eller deles.

## **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

## **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

### Hyperglykæmi

Itovebis sikkerhed og virkning hos patienter med type 1-diabetes mellitus eller type 2-diabetes mellitus, der kræver løbende antihyperglykæmisk behandling, er ikke blevet undersøgt da disse patienter var ekskluderet fra INAVO120-studiet. Kun én patient med type 2-diabetes var inkluderet i INAVO120 Itovebi-armen, hvilket skal overvejes når Itovebi udskrives til patienter med diabetes mellitus. Patienter med diabetes mellitus i anamnesen kan have behov for intensiveret antihyperglykæmisk behandling og hyppigere måling af fasteglucose under behandling med Itovebi. Behandling med Itovebi bør ikke påbegyndes, før fastende glucoseniveauer er optimeret. Det bør overvejes at konsultere en sundhedsperson med erfaring i behandling af hyperglykæmi, inden behandling med Itovebi påbegyndes.

Hyperglykæmi er rapporteret hyppigt hos patienter i behandling med Itovebi. Alvorlige tilfælde af hyperglykæmi, herunder ketoacidose med livstruende komplikationer, er forekommet.

I studie INAVO120 blev hyperglykæmi behandlet med antihyperglykæmisk behandling og klinisk indicerede justeringer af Itovebi (se pkt. 4.8). Korttidsvirkende insulin kan anvendes som nødbehandling af hyperglykæmi. Der er begrænset erfaring med patienter, der får insulin, når de behandles med Itovebi. Der skal tages højde for risikoen for hypoglykæmi ved samtidig brug af antihyperglykæmiske lægemidler (f.eks. insulin, sulfonylurinstoffer) til behandling af hyperglykæmi.

Før behandling med Itovebi påbegyndes, skal patienterne informeres om tegn og symptomer på hyperglykæmi (f.eks. overdreven tørst, hyppigere vandladning, sløret syn, forvirring, åndedrætsbesvær eller øget appetit med vægttab), og at de straks skal kontakte lægen, hvis disse symptomer opstår. Optimal hydrering bør opretholdes før og under behandlingen.

Patienter skal testes for fastende glucoseniveau (FPG eller FBG) og HbA<sub>1c</sub> før behandling med Itovebi og ved regelmæssige intervaller under behandlingen (se tabel 5). Påbegyndelse af fastende

glucosemonitorering i hjemmet skal overvejes hos patienter, som har risikofaktorer for hyperglykæmi, eller som oplever hyperglykæmi. Hos patienter med risikofaktorer for hyperglykæmi kan præmedicinering med metformin overvejes. Alle patienter skal instrueres i livsstilsændringer (f.eks. kostændringer, fysisk aktivitet).

**Tabel 5: Skema til monitorering af fastende glucose og HbA<sub>1C</sub>**

|                                                                                    | <b>Anbefalet skema til monitorering af fastende glucose- og HbA<sub>1C</sub>-niveauer hos alle patienter, der behandles med Itovebi</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ved screening, før påbegyndelse af behandling med Itovebi</b>                   | Test af faste glucoseniveau (FPG eller FBG) og HbA <sub>1C</sub> -niveau og optimering af patientens blodglucoseniveau (se tabel 2).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Efter påbegyndelse af behandling med Itovebi</b>                                | <p>Monitorer/selvmonitorer faste glucose en gang hver 3. dag i den første uge (dag 1 til 7), derefter en gang hver uge i de næste 3 uger (dag 8 til 28), derefter en gang hver 2. uge i de næste 8 uger, derefter en gang hver 4. uge og som klinisk indiceret*.</p> <p>Overvej at monitorere/selvmonitorere glucoseniveauerne i fastende tilstand hyppigere, som klinisk indiceret* hos patienter med risikofaktorer for hyperglykæmi, herunder, men ikke begrænset til (præ)diabetes, HbA<sub>1C</sub> <math>\geq 5,7\%</math>, BMI <math>\geq 30</math> kg/m<sup>2</sup>, <math>\geq 45</math> år, anamnese med gestationel diabetes og slægtsanamnese med diabetes mellitus.</p> <p>Hyppigere faste glucosetest er påkrævet hos patienter ved samtidig brug af kortikosteroider, tilstødende infektioner eller andre tilstande, der kan kræve intensiveret glykæmibehandling for at forhindre forværring af nedsat glucosemetabolisme og potentielle komplikationer, herunder diabetisk ketoacidose. Det anbefales at monitorere HbA<sub>1C</sub> og ketoner (helst i blod) ud over fastende glucose hos disse patienter.</p> <p>Påbegyndelse eller justering af antihyperglykæmisk behandling efter behov (se pkt. 4.2).</p> <p>HbA<sub>1C</sub> skal monitoreres hver 3. måned.</p> |
| <b>Hvis der udvikles hyperglykæmi efter påbegyndelse af behandling med Itovebi</b> | <p>Monitorer faste glucose tættere som klinisk indiceret*.</p> <p>Afhængigt af sværhedsgraden af hyperglykæmien kan Itovebi-doseringen afbrydes, reduceres eller seponeres som beskrevet i tabel 2 (se pkt. 4.2).</p> <p>Under antihyperglykæmisk behandling skal faste glucoseniveauer fortsat monitoreres mindst en gang om ugen i 8 uger, efterfulgt af en gang hver 2. uge og som klinisk indiceret*.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| * Al glucosemonitorering skal udføres efter lægens skøn som klinisk indiceret.     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

### Stomatitis

Der er rapporteret stomatitis hos patienter i behandling med Itovebi (se pkt. 4.8). Afhængigt af sværhedsgraden af stomatitis kan doseringen af Itovebi afbrydes, reduceres eller seponeres permanent (se tabel 3).

Mundskylning med kortikosteroid blev anbefalet til profylakse af stomatitis i INAVO120-studiet. Blandt de patienter, der fik Itovebi i kombination med palbociclib og fulvestrant, blev der anvendt profylaktisk behandling indeholdende dexamethason eller triamcinolon hos henholdsvis 19,1 % og 1,2 % af patienterne.

Patienterne skal rådes til at begynde med alkoholfri mundskyllevand med kortikosteroid ved tegn på stomatitis og til at undgå alkohol- eller peroxidholdig mundskylning, da de kan forværre tilstanden (se pkt. 4.8). Kostændringer (f.eks. undgå krydrede fødevarer) bør overvejes.

#### Brug hos patienter, der tidligere er behandlet med en CDK 4/6-hæmmer

Der er meget begrænset information omkring virkningen af kombinationen af Itovebi, palbociclib og fulvestrant hos patienter, der tidligere har fået en CDK 4/6-hæmmer som del af neoadjuverende eller adjuverende behandling. Virkningen kan være lavere hos disse patienter.

#### Lactose

Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

#### Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. filmoverttrukket tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier.

#### CYP-hæmmere og -inducere.

Resultater fra kliniske studier indikerer, at inavolisibs dominerende metabolitter ikke medieres af CYP-enzym, og at hydrolyse var den primære metaboliseringsvej. Dette tyder på en lav sandsynlighed for klinisk relevante interaktioner mellem inavolisib og CYP-hæmmere eller -inducere.

#### CYP-substrater

Inavolisib inducerer CYP3A og er en tidsafhængig CYP3A-hæmmer *in vitro*. Inavolisib skal derfor anvendes med forsigtighed i kombination med følsomme CYP3A4-substrater med et snævert terapeutisk indeks (f.eks. alfentanil, astemizol, cisaprid, cyclosporin, quinidin, sirolimus, tacrolimus), da inavolisib kan øge eller reducere den systemiske eksponering for disse substrater.

Derudover inducerer inavolisib CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19 *in vitro*. Inavolisib skal derfor anvendes med forsigtighed i kombination med disse enzyms følsomme substrater med et snævert terapeutisk indeks (f.eks. paclitaxel, warfarin, phenytoin, S-mephenytoin), da inavolisib kan nedsætte deres systemiske eksponering og dermed føre til nedsat virkning.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

#### Kvinder i den fertile alder/Kontraception til mænd og kvinder

##### *Kvinder*

Patienterne skal rådes til at bruge effektiv ikke-hormonel kontraception under behandling med Itovebi og i 1 uge efter den sidste dosis Itovebi.

##### *Mænd*

Det vides ikke, om inavolisib er til stede i sæd. For at undgå potentiel føtal eksponering under graviditet, skal mandlige patienter med kvindelige partnere i den fertile alder eller gravide kvindelige partnere anvende kondom under behandling med Itovebi og i 1 uge efter sidste dosis Itovebi.

## Graviditet

Fertile kvinder skal graviditetstestes inden de påbegynder behandling med Itovebi. Gravide kvinder skal omhyggeligt informeres om den potentielle risiko for fostret.

Der er ingen eller utilstrækkelige data vedrørende anvendelse af inavolisib til gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Itovebi bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

## Amning

Det er ukendt, om inavolisib/metabolitter udskilles i human mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Amning skal ophøre under behandling med Itovebi og i 1 uge efter den sidste dosis Itovebi.

## Fertilitet

Der foreligger ingen menneskelige data om evaluering af inavolisibs virkning på fertilitet. Baseret på dyreforsøg kan inavolisib påvirke fertiliteten hos kvinder og mænd med reproduktionspotentiale (se pkt. 5.3).

### **4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Itovebi påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, da der er rapporteret træthed under behandling med Itovebi.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Resumé af sikkerhedsprofilen

De mest almindelige bivirkninger hos patienter, der fik Itovebi, var hyperglykæmi (59,9 %), stomatitis (51,2 %), diarré (48,1 %), trombocytopeni (48,1 %), træthed (37,7 %), anæmi (37 %), kvalme (27,8 %), nedsat appetit (23,5 %), udslæt (22,8 %), hovedpine (21 %), vægttab (17,3 %), opkastning (14,8 %) og urinvejsinfektion (13 %).

De mest almindelige alvorlige bivirkninger, der blev rapporteret hos patienter, der fik Itovebi, var anæmi (1,9 %), diarré (1,2 %) og urinvejsinfektion (1,2 %).

Permanent seponering af Itovebi på grund af en bivirkning forekom hos 3,1 % af patienterne. De bivirkninger, der førte til permanent seponering af Itovebi, var hyperglykæmi (1,2 %), stomatitis (0,6 %), forhøjet alaninaminotransferase (ALAT) (0,6 %) og vægttab (0,6 %).

#### Oversigt over bivirkninger

Bivirkninger, baseret på data fra 162 patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft, som fik Itovebi i kombination med palbociclib og fulvestrant i det randomiserede INAVO120 fase 3-studie og fra overvågning efter markedsføring, er anført efter MedDRA-systemorganklasse i tabel 6. Medianvarigheden af behandlingen med Itovebi på analysetidspunktet var 9,2 måneder (interval: 0 til 38,8 måneder).

Inden for hver systemorganklasse er bivirkningerne opstillet efter hyppighed med de hyppigste bivirkninger først. Den respektive hyppighedskategori for hver bivirkning er baseret på følgende konvention: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres fra forhåndenværende data). Bivirkningerne angives, inden for hver hyppighedsgruppe, efter alvorlighedsgrad i faldende rækkefølge.

**Tabel 6: Bivirkninger observeret hos patienter behandlet med Itovebi**

| Systemorganklasse<br>Bivirkning                                | Itovebi + palbociclib + fulvestrant<br>N = 162 |                 |              |
|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------|--------------|
|                                                                | Hyppighedskategori<br>(alle grader)            | Alle grader (%) | Grad 3-4 (%) |
| <b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>                      |                                                |                 |              |
| Urinvejsinfektion                                              | Meget almindelig                               | 13              | 1,2*         |
| <b>Blod og lymfesystem</b>                                     |                                                |                 |              |
| Trombocytopeni                                                 | Meget almindelig                               | 48,1            | 14,2         |
| Anæmi                                                          | Meget almindelig                               | 37              | 6,2*         |
| <b>Metabolisme og ernæring</b>                                 |                                                |                 |              |
| Hyperglykæmi <sup>a</sup>                                      | Meget almindelig                               | 59,9            | 5,6*         |
| Nedsat appetit                                                 | Meget almindelig                               | 23,5            | 0            |
| Hypokaliæmi                                                    | Meget almindelig                               | 16              | 2,5          |
| Hypocalcæmi                                                    | Almindelig                                     | 8,6             | 1,2*         |
| Ketoacidose                                                    | Ikke almindelig <sup>b</sup>                   | -               | -            |
| <b>Nervesystemet</b>                                           |                                                |                 |              |
| Hovedpine                                                      | Meget almindelig                               | 21              | 0            |
| <b>Øjne</b>                                                    |                                                |                 |              |
| Tørre øjne                                                     | Almindelig                                     | 8,6             | 0            |
| <b>Mave-tarm-kanalen</b>                                       |                                                |                 |              |
| Stomatitis <sup>c</sup>                                        | Meget almindelig                               | 51,2            | 5,6*         |
| Diarré                                                         | Meget almindelig                               | 48,1            | 3,7*         |
| Kvalme                                                         | Meget almindelig                               | 27,8            | 0,6*         |
| Mavesmerter                                                    | Meget almindelig                               | 15,4            | 0,6*         |
| Opkastning                                                     | Meget almindelig                               | 14,8            | 0,6*         |
| Dysgeusi                                                       | Almindelig                                     | 8,6             | 0            |
| Dyspepsi                                                       | Almindelig                                     | 8               | 0            |
| <b>Hud og subkutane væv</b>                                    |                                                |                 |              |
| Udslæt <sup>d</sup>                                            | Meget almindelig                               | 22,8            | 0            |
| Alopeci                                                        | Meget almindelig                               | 18,5            | 0            |
| Tør hud <sup>e</sup>                                           | Meget almindelig                               | 13              | 0            |
| Dermatitis <sup>f</sup>                                        | Almindelig                                     | 2,5             | 0            |
| Follikulitis                                                   | Almindelig                                     | 1,2             | 0            |
| <b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b> |                                                |                 |              |
| Træthed                                                        | Meget almindelig                               | 37,7            | 1,9*         |

| Systemorganklasse<br>Bivirkning                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Itovebi + palbociclib + fulvestrant<br>N = 162 |                 |              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------|--------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Hyppighedskategori<br>(alle grader)            | Alle grader (%) | Grad 3-4 (%) |
| <b>Undersøgelse</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                |                 |              |
| Forhøjet alaninaminotransferase                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Meget almindelig                               | 17,3            | 3,7*         |
| Vægttab                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Meget almindelig                               | 17,3            | 3,7*         |
| Forhøjet blodinsulin                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Almindelig                                     | 6,2             | 0            |
| Gradueret i henhold til CTCAE version 5.0.<br>* Der blev ikke observeret tilfælde af grad 4.<br><sup>a</sup> Inkluderer hyperglykæmi, forhøjet blodsukker, hyperglykæmisk krise, forhøjet glykeret serumprotein, nedsat glucosetolerance, diabetes mellitus, type 2-diabetes mellitus og forhøjet glykosyleret hæmoglobin.<br><sup>b</sup> Bivirkning rapporteret efter markedsføring. Hyppighedskategorien blev estimeret som den øverste grænse af 95 % konfidensinterval udregnet på baggrund af det totale antal patienter, der blev eksponeret for Itovebi i kliniske studier.<br><sup>c</sup> Omfatter aftøs ulcus, glossitis, glossodyn, læbeulceration, mundsår, slimhindeinflammation og stomatitis.<br><sup>d</sup> Omfatter udslæt, erytematøst udslæt, makulopapuløst udslæt, papuløst udslæt, pruritisk udslæt og pustuløst udslæt.<br><sup>e</sup> Omfatter tør hud, hudfissurer, xerose og xeroderma.<br><sup>f</sup> Omfatter dermatitis, acneiform dermatitis og bulløs dermatitis. |                                                |                 |              |

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### *Hyperglykæmi*

I INAVO120-studiet blev der rapporteret hyperglykæmi af enhver grad hos 59,9 % af de patienter, der blev behandlet med Itovebi i kombination med palbociclib og fulvestrant. Grad 2- og grad 3-tilfælde blev rapporteret hos henholdsvis 38,3 % og 5,6 % af patienterne (baseret på CTCAE version 5.0). Blandt de patienter, som oplevede hyperglykæmi, var hyppigheden af ny hyperglykæmi højest i løbet af de første to behandlingsmåneder med en mediantid til første begyndelse på 7 dage (interval: 2 til 955 dage).

Hos 97 patienter, der fik Itovebi i kombination med palbociclib og fulvestrant og oplevede hyperglykæmi, fik 74,2 % (72/97) antihyperglykæmiske lægemidler, herunder SGLT2-hæmmere, thiazolidindioner og DPP-4-hæmmere til profylakse eller behandling af hyperglykæmi. Alle patienter der fik antihyperglykæmiske lægemidler, fik metformin som enkeltstof eller i kombination med andre antihyperglykæmiske lægemidler (dvs. insulin, DPP-4-hæmmere og sulfonylurinstoffer) og 11,3 % (11/97) fik insulin (se pkt. 4.4).

Hos patienter med fastende glucoseniveauer > 160 mg/dl (> 8,9 mmol/l) med mindst et niveau (se tabel 2) bedring i fastende blodglucoseniveauer (n = 52) var mediantiden til bedring 8 dage (interval: 2 til 43 dage).

Hyperglykæmi førte til afbrydelse af Itovebi hos 27,8 %, dosisreduktion af Itovebi hos 2,5 % og til seponering af Itovebi hos 1,2 % af patienterne.

#### *Stomatitis*

Stomatitis blev rapporteret hos 51,2 % af patienterne, der blev behandlet med Itovebi i kombination med palbociclib og fulvestrant. Grad 1-tilfælde blev rapporteret hos 32,1 % af patienterne, grad 2-

tilfælde hos 13,6 % af patienterne og grad 3-tilfælde hos 5,6 % af patienterne. Blandt patienter, der fik stomatitis, var mediantiden til første begyndelse 13 dage (interval: 1 til 610 dage).

Stomatitis medførte afbrydelse af Itovebi hos 9,9 %, dosisreduktion af Itovebi hos 3,7 % og seponering af Itovebi hos 0,6 % af patienterne.

Hos de patienter, der fik Itovebi i kombination med palbociclib og fulvestrant, brugte 24,1 % et mundskyllemiddel indeholdende dexamethason til behandling af stomatitis (se pkt. 4.4).

### *Diarré*

Diarré blev rapporteret hos 48,1 % af de patienter, der blev behandlet med Itovebi i kombination med palbociclib og fulvestrant. Grad 1-tilfælde blev rapporteret hos 27,8 % af patienterne, grad 2-tilfælde hos 16,7 % af patienterne og grad 3-tilfælde hos 3,7 % af patienterne. Blandt de patienter, der fik diarré, var mediantiden til første begyndelse 15 dage (interval: 2 til 602 dage).

Diarré medførte afbrydelse af Itovebi hos 6,8 %, dosisreduktion af Itovebi hos 1,2 % og førte ikke til seponering af Itovebi hos nogen patienter.

Lægemidler mod diarré (f.eks. loperamid) blev anvendt hos 28,4 % af de patienter, der fik Itovebi i kombination med palbociclib og fulvestrant til behandling af symptomer.

### *Ældre*

Analyse af sikkerheden ved Itovebi, der sammenligner patienter  $\geq 65$  år (14,8 %) med yngre patienter (85,2 %), tyder på en højere forekomst af dosisændring/-afbrydelser af Itovebi (79,2 % versus 68,1 %).

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i \*\*Appendiks V\*\*](#).

## **4.9 Overdosering**

Den højeste dosis Itovebi, der blev administreret i INAVO120-studiet, var 18 mg hos en patient. Dette tilfælde med en utilsigtet overdosering blev opklaret på en dag og krævede ikke behandling eller førte til dosisændring af forsøgslægemidlet.

Patienter, som oplever overdosering, skal monitoreres tæt, og understøttende behandling skal påbegyndes. Der er ingen kendt antidot til Itovebi.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske midler, PI3K-hæmmere, ATC-kode: L01EM06

### Virkningsmekanisme

Inavolisib er en hæmmer af phosphatidylinositol-4,5-bisfosfat 3-kinase (PI3K) katalytiske subunit alfa-isoformproteinet (p110 $\alpha$ , kodet af *PIK3CA*-genet). Desuden fremmer inavolisib nedbrydningen af muteret p110 $\alpha$  (mutantnedbryder). PI3K-signalvejen er normalt dysreguleret ved HR-positiv brystkræft, ofte på grund af aktiverende *PIK3CA*-mutationer. Med sin dobbelte virkningsmekanisme

hæmmer inavolisib aktiviteten af *downstream* PI3K-signalvejen, herunder AKT, hvilket resulterer i reduceret celleproliferation og induktion af apoptose i *PIK3CA*-muterede brystkræftceller.

### Klinisk virkning og sikkerhed

#### *Lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft*

Baseret på data fra INAVO120-studiet er patienterne defineret som endokrinresistente (sygdomsrecidiv på eller inden for 12 måneder efter afslutning af adjuverende endokrinbehandling), som ikke tidligere har fået behandling for deres lokalt fremskredne eller metastatiske sygdom.

### INAVO120

Itovebis virkning i kombination med palbociclib og fulvestrant blev evalueret i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase 3-studie hos voksne patienter med *PIK3CA*-muteret, HR-positiv, HER2-negativ, lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft, hvis sygdom progredierede i løbet af eller inden for 12 måneder efter afsluttet adjuverende endokrinbehandling (endokrinresistent), og som ikke tidligere havde fået systemisk behandling for lokalt fremskreden eller metastatisk sygdom. Studiet omfattede patienter, der tidligere havde fået (neo)adjuverende endokrinbehandling, herunder en CDK4/6-hæmmer, hvis progressionstidspunktet var > 12 måneder siden afslutningen på CDK4/6-hæmmer-delen af den (neo)adjuverende behandling, og som havde HbA<sub>1c</sub> < 6 % og fastende blodglucose < 126 mg/dl. Studiet ekskluderede patienter med type 1-diabetes mellitus eller type 2-diabetes mellitus, der krævede løbende antihyperglykæmisk behandling ved starten af studiebehandlingen patienter der tidligere havde fået behandling med fulvestrant (undtagen som en del af den neoadjuverende behandling med behandlingsvarighed ≤ 6 måneder), og patienter med kendte og ubehandlede eller aktive CNS-metastaser (der progredierede eller krævede antikonvulsiva eller kortikosteroider til symptomatisk kontrol).

*PIK3CA*-mutationsstatus blev prospektivt bestemt ved test af plasmaderiveret cirkulerende tumor-DNA (ctDNA) ved hjælp af en NGS-analyse (next-generation sequencing) (FoundationOne® Liquid CDx-analyse eller PredicineCARE™) udført på et centrallaboratorie (87,4 %) eller på lokale laboratorier (12,6 %) ved hjælp af en valideret polymerasekædereaktions- (PCR) eller NGS-analyser af tumorvæv eller plasma. Følgende *PIK3CA*-mutationer på indikerende aminosyrepositioner var egnede til inklusion: 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 og M1043I/T/V. Mindst en egnet *PIK3CA*-mutation blev identificeret i mindst en af disse aminosyrepositioner i hver af de omfattede patientprøver. Baseret på resultater fra den essentielle FoundationOne® Liquid CDx-analyse, var de mest almindelige *PIK3CA*-ændringer korte varianter på aminosyrerne H1047 (n = 115, 42,6 %), E545 (n = 58, 21,5 %) og E542 (n = 39, 14,4 %). Der var 25 patienter hvis prøver havde mere end en *PIK3CA*-ændring (dvs. flere *PIK3CA*-mutationer) og 33 med mindre almindelige *PIK3CA*-ændringer.

I alt blev 325 patienter randomiseret 1:1 til at få enten Itovebi 9 mg (n = 161) eller placebo (n = 164) oralt en gang dagligt i kombination med palbociclib og fulvestrant indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Desuden fik præ-/perimenopausale kvinder og mænd en LHRH-agonist under hele behandlingen. Randomiseringen blev stratificeret efter tilstedeværelse af visceral sygdom (ja eller nej), endokrinresistens (primær eller sekundær) og geografisk region (Nordamerika/Vesteuropa, Asien, andet).

Demografi og sygdomskaraktistika ved *baseline* var: medianalder 54 år (interval: 27 til 79 år, 18,2 % var ≥ 65 år), 98,2 % kvinder, 38,2 % præ-/perimenopausale, 58,8 % hvide, 38,2 % asiater, 2,5 % ukendte, 0,6 % sorte eller afroamerikanere, 6,2 % latinamerikanere, og Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ydeevnestatus på 0 (63,4 %) eller 1 (36,3 %). Tamoxifen (56,9 %) og aromatasehæmmere (50,2 %) var de mest almindeligt anvendte adjuverende endokrine behandlinger. Tre (0,9 %) patienter havde tidligere fået behandling med CDK4/6-hæmmer. Demografi og sygdomskaraktistika ved *baseline* var afbalanceret og sammenlignelig mellem studiearmene.

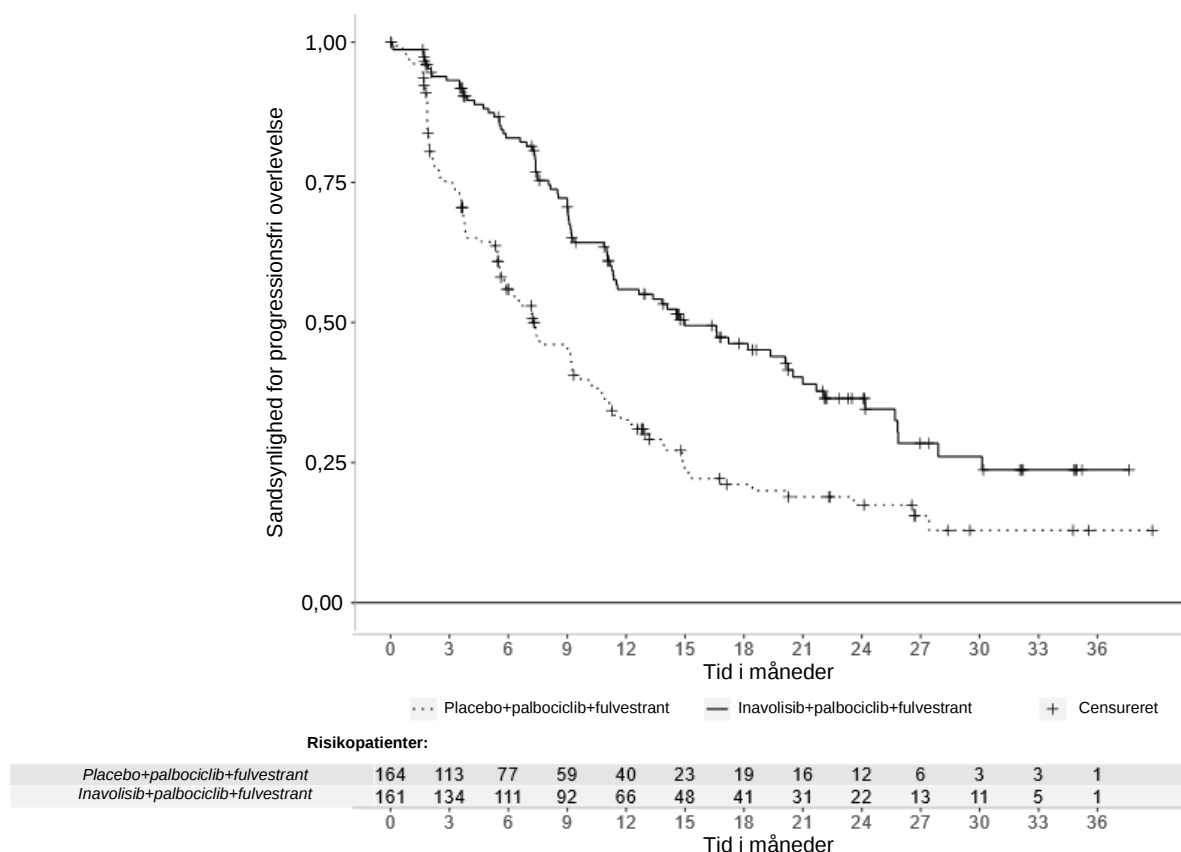
Det primære effektmål var progressionsfri overlevelse (PFS) ifølge RECIST version 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) vurderet af den forsøgsansvarlige læge (INV). De sekundære effektmål omfattede samlet overlevelse (OS), objektiv responsrate (ORR), bedste samlede respons (BOR), klinisk benefit-rate (CBR), responsvarighed (DOR) og tid til bekræftet forværring (TTCD) af smerter, fysisk funktion, rollefunktion og overordnede helbredsstatus/helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL).

Effektræsultaterne er opsummeret i tabel 7, figur 1 og figur 2. INV-vurderede PFS-ræsultater blev understøttet af overensstemmende ræsultater fra BICR-vurdering (*blinded independent central review*).

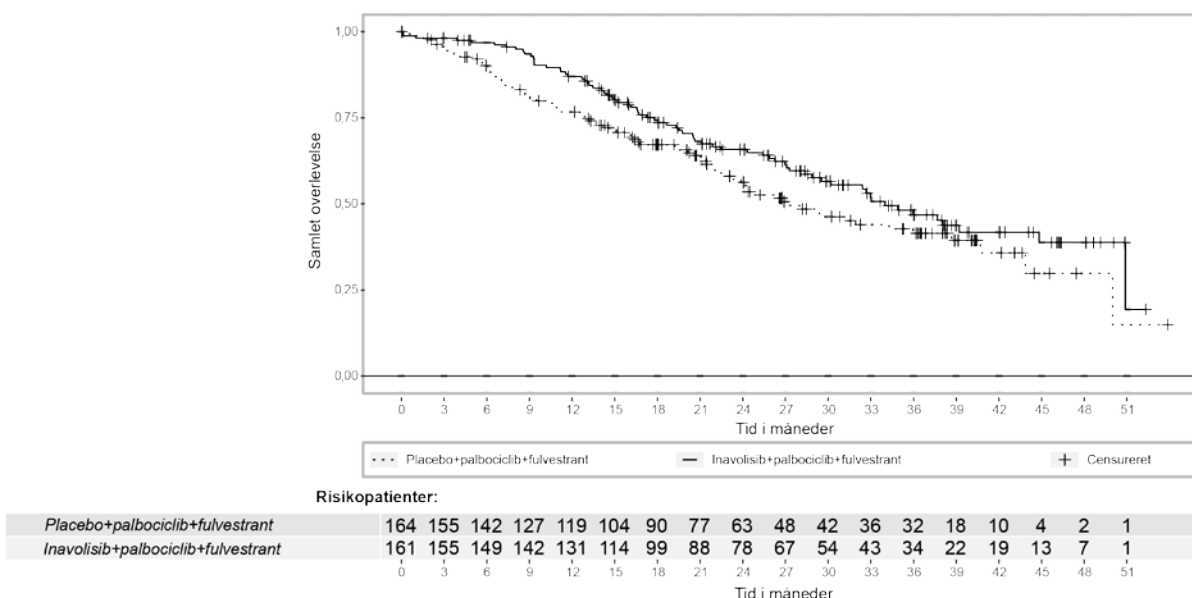
**Tabel 7: Effektræsultater hos patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft i INAVO120**

| Virkningsendepunkt                                                                                                                                                                                  | Itovebi + palbociclib + fulvestrant<br>N = 161 | Placebo + palbociclib + fulvestrant<br>N = 164 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| INV-vurderet progressionsfri overlevelse <sup>a</sup>                                                                                                                                               |                                                |                                                |
| Patienter med hændelse, n (%)                                                                                                                                                                       | 82 (50,9)                                      | 113 (68,9)                                     |
| Median, måneder (95 % KI)                                                                                                                                                                           | 15 (11,3; 20,5)                                | 7,3 (5,6; 9,3)                                 |
| Hazard ratio (95 % KI)                                                                                                                                                                              | 0,43 (0,32; 0,59)                              |                                                |
| p-værdi                                                                                                                                                                                             | < 0,0001                                       |                                                |
| Samlet overlevelse <sup>b,c</sup>                                                                                                                                                                   |                                                |                                                |
| Patienter med hændelse, n (%)                                                                                                                                                                       | 72 (44,7)                                      | 82 (50)                                        |
| Median, måneder (95 % KI)                                                                                                                                                                           | 34 (28,4; 44,8)                                | 27 (22,8; 38,7)                                |
| Hazard ratio (95 % KI)                                                                                                                                                                              | 0,67 (0,48; 0,94)                              |                                                |
| p-værdi                                                                                                                                                                                             | 0,0190                                         |                                                |
| Objektiv responsrate <sup>b,d</sup>                                                                                                                                                                 |                                                |                                                |
| Patienter med CR eller PR, n (%)                                                                                                                                                                    | 101 (62,7)                                     | 46 (28)                                        |
| 95 % KI                                                                                                                                                                                             | (54,8; 70,2 )                                  | (21,3; 35,6 )                                  |
| p-værdi                                                                                                                                                                                             | < 0,0001                                       |                                                |
| Responsvarighed <sup>b</sup>                                                                                                                                                                        |                                                |                                                |
| Median DOR, måneder (95 % KI)                                                                                                                                                                       | 19,2 (14,7; 28,3 )                             | 11,1 (8,5; 20,2 )                              |
| KI = konfidensinterval, CR = komplet respons, PR = delvist respons                                                                                                                                  |                                                |                                                |
| <sup>a</sup> Ifølge RECIST version 1.1. Baseret på primær analyse (klinisk afskæringsdato: 29. september 2023).                                                                                     |                                                |                                                |
| <sup>b</sup> Baseret på endelig samlet overlevelsesanalyse (klinisk afskæringsdato: 15. november 2024).                                                                                             |                                                |                                                |
| <sup>c</sup> Den forudspecificerede grænse for statistisk signifikans var p < 0,0469.                                                                                                               |                                                |                                                |
| <sup>d</sup> Ifølge RECIST version 1.1. ORR defineres som andelen patienter med CR eller PR ved to på hinanden følgende lejligheder med ≥ 4 ugers mellemrum, bestemt af den forsøgsansvarlige læge. |                                                |                                                |

**Figur 1: INV-vurderet progressionsfri overlevelse hos patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft i INAVO120**



**Figur 2: Samlet overlevelse hos patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft i INAVO120**



### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Itovebi i alle undergrupper af den pædiatriske population med brystkræft (se pkt. 4.2 vedrørende oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Inavolisibs farmakokinetik blev karakteriseret hos raske forsøgspersoner og hos patienter med lokalt fremskredne eller metastatiske *PIK3CA*-muterede solide tumorer, herunder brystkræft, med et oralt doseringsregime på 6 mg til 12 mg dagligt og hos raske forsøgspersoner med en enkeltdosis på 9 mg.

Inavolisibs farmakokinetik angives som geometrisk gennemsnit (geometrisk variationskoefficient [geo CV] %) efter administration af den godkendte anbefalede dosis, medmindre andet er angivet. Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse var inavolisibs *steady state*-AUC 1.019 t\*ng/ml (29 %), og  $C_{\max}$  var 67 ng/ml (28 %). *Steady state*-koncentrationer forventedes nået på dag 5.

Med en dosering på 9 mg en gang dagligt var den geometriske gennemsnitlige akkumulationsratio omkring 2.

### Absorption

Tiden til maksimal plasmakoncentration ( $T_{\max}$ ) blev nået efter en median på 3 timer (interval: 0,5 til 4 timer) ved *steady state* efter dosering af inavolisib 9 mg dagligt under faste.

Inavolisibs absolutte orale biotilgængelighed var 76 %.

### *Virkning af mad*

Der blev ikke observeret nogen klinisk signifikant virkning af mad på eksponeringen for inavolisib. Den geometriske middelfordeling (GMR) (90 % KI) for  $AUC_{0-24}$ , der sammenlignede de ikke-fastende med fastende tilstande, var 0,895 (0,737 - 1,09) efter en enkelt dosis og 0,876 (0,701 - 1,09) ved *steady state*. GMR (90 % KI) for  $C_{\max}$ , der sammenlignede de ikke-fastende med fastende tilstande, var 0,925 (0,748 - 1,14) efter en enkelt dosis og 0,910 (0,712 - 1,16) ved *steady state*.

### Fordeling

Inavolisibs plasmaproteinbinding hos mennesker er 37 % og syntes ikke at være koncentrationsafhængig i det undersøgte koncentrationsområde (0,1 – 10  $\mu$ M). Hos mennesker er den estimerede orale fordelingsvolumen ved *steady state* 155 l (26 %), baseret på farmakokinetisk populationsanalyse.

### Biotransformation

Efter oral administration af en enkelt, radioaktivt mærket 9 mg dosis inavolisib til raske forsøgspersoner var moderstoffet det mest fremtrædende lægemiddelrelaterede stof i plasma og urin. Hydrolyse var den primære metaboliseringsvej. Der blev ikke identificeret specifikke hydrolyseenzym involveret i inavolisibs metabolisme.

### Elimination

Efter oral administration af en enkelt, radioaktivt mærket 9 mg dosis inavolisib til raske forsøgspersoner blev 48,5 % af den administrerede dosis genfundet i urinen (40,4 % uændret) og 48 % i fæces (10,8 % uændret).

I kliniske studier, baseret på farmakokinetisk populationsanalyse, var det geometriske gennemsnit af estimerterne af inavolisibs individuelle eliminationshalveringstid 15 timer (24 %) efter en enkelt dosis på 9 mg. Inavolisibs estimerede totale *clearance* er 8,8 l/time (29 %).

### Linearitet/non-linearitet

Begrænsede data tyder på dosisproportionalitet inden for det testede dosisinterval (6 til 12 mg) for enkeltdosis  $C_{\max}$  og  $AUC_{0-24}$  og steady state  $AUC_{0-24}$ , men for *steady state*  $C_{\max}$  tyder dataene på non-proportionalitet.

### Lægemiddelinteraktioner

Resultater fra kliniske studier indikerer, at inavolisibs dominerende metabolitter ikke medieres af CYP-enzymen, hvilket tyder på en lav sandsynlighed for klinisk relevante interaktioner mellem inavolisib og CYP-hæmmere eller -inducere. Derudover indikerede *in vitro*-resultater, at inavolisib ikke hæmmer CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP2D6-enzymen.

*In vitro*-studier har vist, at inavolisib ikke ser ud til at have potentiale til at hæmme nogen af de relevante lægemiddeltransportører. Desuden er inavolisib et substrat for P-glykoprotein (P-gp) og brystkræftresistensprotein (BCRP) *in vitro*. Baseret på inavolisibs overordnede farmakokinetiske karakteristika forventes hæmmere eller inducere af P-gp og/eller BCRP imidlertid ikke at forårsage en klinisk relevant lægemiddelinteraktion med inavolisib.

### Særlige populationer

#### *Ældre*

Baseret på farmakokinetiske populationsanalyser blev der ikke observeret klinisk relevante forskelle i inavolisibs farmakokinetik mellem patienter på 65 år og ældre og patienter under 65 år. Ud af de 162 patienter, der fik Itovebi i INAVO120-studiet, var 24 patienter  $\geq 65$  år.

#### *Nedsat nyrefunktion*

Farmakokinetiske populationsanalyser indikerede, at let nedsat nyrefunktion ikke er en klinisk relevant kovariant for inavolisib-eksponering. Inavolisibs farmakokinetik hos patienter med let nedsat nyrefunktion (eGFR 60 til < 90 ml/min) svarede til farmakokinetikken hos patienter med normal nyrefunktion. Inavolisibs AUC og  $C_{\max}$  var hhv. 73 % og 11 % højere hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (eGFR 30 til < 60 ml/min) og 123 % og 33 % højere hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (eGFR < 30 ml/min), sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion (eGFR  $\geq 90$  ml/min).

#### *Nedsat leverfunktion*

Farmakokinetiske populationsanalyser indikerede, at let nedsat leverfunktion ikke er en klinisk relevant kovariant for inavolisib-eksponering. Inavolisibs farmakokinetik hos patienter med let nedsat leverfunktion (total bilirubin > ULN til  $\leq 1,5 \times$  ULN eller ASAT > ULN og total bilirubin  $\leq$  ULN) svarede til farmakokinetikken hos patienter med normal leverfunktion. Virkningen af moderat til svært nedsat leverfunktion på inavolisibs farmakokinetik er ikke undersøgt.

## **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

### Genotoksicitet

Inavolisib var ikke mutagen i den bakterielle mutageneseanalyse.

Inavolisib udviste klastogenicitet *in vitro*, der var dog ingen tegn på inavolisib-induceret *in vivo* genotoksicitet (klastogenicitet, aneugenicitet eller DNA-skade) i mikronucleus- og comet-studiet hos rotter med doser op til en maksimalt tolereret dosis (MTD) på 16 gange eksponeringen ved en klinisk dosis på 9 mg.

## Karcinogenicitet

Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier med inavolisib.

## Udviklingstoksicitet

Et embryo-føtal udviklingsstudie hos Sprague-Dawley-rotter identificerede inavolisib-relaterede dosisafhængige virkninger på embryo-føtal udvikling, der omfattede fald i fostervægt og placentavægt, postimplantationstab, lavere føtal levedygtighed og teratogenicitet (føtale eksterne, viscerale og skeletale misdannelser), hvor eksponeringen hos moderen ved NOAEL var 0,2 gange eksponeringen ved en klinisk dosis på 9 mg.

## Fertilitet

Der er ikke udført dedikerede fertilitetsstudier med inavolisib.

Hos hanrotter blev der observeret dosisafhængig atrofi af prostata og sædblære og nedsat organvægt uden mikroskopisk korrelation i epididymis og testis (ved NOAEL  $\geq 0,4$  gange eksponeringen ved en klinisk dosis på 9 mg). Disse fund var reversible. Hos hanhunde blev der observeret fokal inspissation af indholdet af seminiferøse tubuli og multinukleære spermatider i testis og epiteldegeneration/nekrose i epididymis efter 4 ugers dosering (ved  $\geq 2$  gange eksponeringen ved en klinisk dosis på 9 mg). Efter 3 måneders dosering ved op til 1,2 gange eksponeringen ved en klinisk dosis på 9 mg blev der observeret et reversibelt fald i det totale sædtal med intet observeret bivirkningsniveau (NOAEL) på 0,4 gange eksponeringen ved en klinisk dosis på 9 mg, men der var ingen inavolisib-relaterede mikroskopiske fund i testiklerne eller epididymider eller virkninger på sædkoncentrationen, motiliteten eller morfologien.

Hos hunrotter blev der observeret minimal til let atrofi i uterus og vagina, nedsatte follikler samt fund, der tydede på afbrydelse/ændring af østruscyklussen (ved  $\geq 1,2$  gange eksponeringen ved en klinisk dosis på 9 mg) med et NOAEL på 0,5 gange eksponeringen ved en klinisk dosis på 9 mg. Disse fund blev ikke observeret efter bedringsperioden i 4-ugers toksicitetsstudiet. Bedring blev ikke vurderet i et 3-måneders studie med rotter.

## Andet

Bivirkninger, der ikke blev observeret i kliniske studier, men som blev set hos dyr ved eksponeringsniveauer svarende til kliniske eksponeringsniveauer og med mulig relevans for klinisk anvendelse, omfattede inflammation hos hunde og øjelinsedegenerering hos rotter. Inflammationen er i overensstemmelse med de forventede farmakologiske virkninger af PI3K-hæmning, og var generelt dosisafhængig og reversibel. Den minimale degeneration af linsefibre, som blev observeret hos nogle rotter (ved  $\geq 3,6$  gange eksponeringen ved en klinisk dosis på 9 mg), blev anset for irreversibel.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Itovebi 3 mg og 9 mg tabletter

Lactosemonohydrat

Magnesiumstearat (E470b)

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Natriumstivelsesglycolat

#### Itovebi 3 mg filmovertræk

Polyvinylalkohol, delvist hydrolyseret  
Titandioxid (E171)  
Macrogol  
Talcum (E553b)  
Rød jernoxid (E172)

#### Itovebi 9 mg filmovertræk

Polyvinylalkohol, delvist hydrolyseret  
Titandioxid (E171)  
Macrogol  
Talcum (E553b)  
Rød jernoxid (E172)  
Gul jernoxid (E172)

### **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlig opbevaringstemperatur. Opbevar i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Alu/Alu (aluminium/aluminium) perforeret enkeltdosisblister i æsker med 28 × 1 filmovertrukne tabletter.

### **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 18. juli 2025

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>

## **BILAG II**

- A.    FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B.    BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C.    ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D.    BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

### **• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

### **• Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETTERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Itovebi 3 mg filmovertrukne tabletter  
inavolisib

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 3 mg inavolisib.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder også lactose. Se indlægsseddel for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukket tablet

28 × 1 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevar i den originale pakning for at beskytte mod fugt

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/25/1942/001

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

itovebi 3 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP****BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Itovebi 3 mg tabletter  
inavolisib

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Roche Registration GmbH

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

Man. Tirs. Ons. Tors. Fre. Lør. Søn.

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Itovebi 9 mg filmovertrukne tabletter  
inavolisib

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 9 mg inavolisib.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder også lactose. Se indlægsseddel for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukket tablet

28 × 1 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevar i den originale pakning for at beskytte mod fugt

|                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN</b> |
|------------------------------------------------------------------------|

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

|                                                     |
|-----------------------------------------------------|
| <b>12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)</b> |
|-----------------------------------------------------|

EU/1/25/1942/002

|                        |
|------------------------|
| <b>13. BATCHNUMMER</b> |
|------------------------|

Lot

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING</b> |
|--------------------------------------------------|

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN</b> |
|-------------------------------------------------|

|                                         |
|-----------------------------------------|
| <b>16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT</b> |
|-----------------------------------------|

itovebi 9 mg

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE</b> |
|-------------------------------------------------|

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b> |
|--------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIPS****BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Itovebi 9 mg tabletter  
inavolisib

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Roche Registration GmbH

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

Man. Tirs. Ons. Tors. Fre. Lør. Søn.

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til patienten

### **Itovebi 3 mg filmovertrukne tabletter**

### **Itovebi 9 mg filmovertrukne tabletter**

inavolisib

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

**Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

### **Oversigt over indlægssedlen**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Itovebi
3. Sådan skal du tage Itovebi
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### **1. Virkning og anvendelse**

#### **Hvad er Itovebi**

Itovebi indeholder det aktive stof inavolisib, som tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes PI3K-hæmmere.

#### **Hvad anvendes Itovebi til**

Itovebi anvendes til behandling af voksne med en type brystkræft, der kaldes:

- ER-positiv (østrogenreceptor-positiv)
- HER2-negativ (human epidermal vækstfaktorreceptor 2-negativ)

Det anvendes til patienter, hvis kræft er vendt tilbage under hormonbehandling mod kræft eller inden for 12 måneder efter afsluttet hormonbehandling mod kræft. Itovebi anvendes, når en patients kræft:

- har en ændring (mutation) i et gen, der kaldes "*PIK3CA*"
- har spredt sig til nærliggende væv eller lymfeknuder eller til andre dele af kroppen ("metastatisk").

Hos patienter, der tidligere har været i behandling med et 'CDK 4/6-hæmmer' lægemiddel, bør der gå mindst 12 måneder efter stop af behandlingen med 'CDK 4/6-hæmmer' lægemidlet og til brystkræften er vendt tilbage.

Før du starter behandling med Itovebi, vil lægen teste din kræftsygdom for en *PIK3CA*-mutation.

## **Sådan virker Itovebi**

Itovebi virker ved at blokere virkningen af et protein kaldet "p110-alfa". Dette protein produceres af *PIK3CA*-genet. En mutation i dette gen kan få kræftcellerne til at vokse og formere sig hurtigere. Ved at blokere proteinet kan Itovebi reducere vækst og spredning af kræften og hjælpe med at ødelægge kræftceller.

## **Hvilke andre lægemidler gives Itovebi sammen med**

Itovebi anvendes i kombination med 'palbociclib' og 'fulvestrant', som er lægemidler der anvendes til behandling af brystkræft.

Hos kvinder, der ikke har nået overgangsalderen og hos mænd, vil behandling med Itovebi også blive kombineret med et lægemiddel, der kaldes en luteiniserende hormonfrigivende hormon (LHRH)-agonist.

Læs indlægssedlen for disse lægemidler for yderligere information.

## **2. Det skal du vide, før du begynder at tage Itovebi**

### **Tag ikke Itovebi**

- hvis du er allergisk over for inavolisib eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6).

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Itovebi, hvis du nogensinde har haft:

- forhøjet indhold af sukker i blodet, sukkersyge eller tegn på forhøjet sukkerniveau (hyperglykæmi), såsom at føle meget tørst og mundtørhed, hyppigere vandladning, større urinproduktion end normalt, træthedsfølelse, kvalme, øget appetit med vægttab, sløret syn og/eller svimmelhed
- nyreproblemer

Fortæl det straks til lægen, hvis du udvikler symptomer på en eller flere af følgende bivirkninger, mens du tager Itovebi (se "Alvorlige bivirkninger" i punkt 4 for yderligere information):

- Forhøjet blodsukkerniveau (hyperglykæmi) – din læge kan bede dig om at drikke mere vand under behandling med Itovebi
- Betændelse i mundslimhinden (stomatitis)

Fortæl det straks til lægen, hvis du får nogen af disse bivirkninger. Din læge kan være nødt til at behandle disse symptomer, stoppe behandlingen midlertidigt, nedsætte dosis eller stoppe behandlingen med Itovebi permanent.

### **Monitorering under din behandling med Itovebi**

Din læge vil tage blodprøver før og regelmæssigt under behandlingen med Itovebi. Det er for at måle dit blodsukkerniveau.

Din læge kan også bede dig om at kontrollere dit blodsukker derhjemme under behandlingen med Itovebi.

- Din læge vil fortælle dig, præcis hvornår du skal kontrollere dit blodsukker.
- Dette vil være nødvendigt oftere i de første 4 uger af behandlingen. Hvis du ikke er sikker på, hvordan du skal kontrollere dit blodsukker, skal du tale med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

Ud fra resultaterne vil din læge træffe alle nødvendige foranstaltninger - såsom at ordinere et lægemiddel til at sænke blodsukkerniveauet. Hvis det er nødvendigt, kan din læge beslutte at stoppe behandlingen midlertidigt med Itovebi - eller nedsætte din Itovebi-dosis for at sænke dit blodsukkerniveau. Din læge kan også beslutte at stoppe behandlingen med Itovebi permanent.

### **Børn og unge**

Dette lægemiddel må ikke gives til børn eller unge under 18 år, da Itovebi ikke er undersøgt til denne aldersgruppe.

### **Brug af andre lægemidler sammen med Itovebi**

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Dette er fordi Itovebi kan øge eller sænke virkningen af nogle lægemidler. Dette gælder også lægemidler, der ikke er på recept og naturlægemidler.

Du skal især fortælle det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager:

- alfentanil (lægemiddel til behandling af smerte og til anæstesi)
- astemizol (lægemiddel til behandling af allergier)
- cisaprid (lægemiddel til behandling af halsbrand og syrefluks)
- paclitaxel (lægemiddel til behandling af forskellige kræftformer)
- quinidin (lægemiddel til behandling af visse typer af hjerterytmeforstyrrelser)
- warfarin (lægemiddel til behandling eller forebyggelse af blodpropper)
- lægemidler til forebyggelse af kramper eller krampeanfald (som phenytoin og S-mephenytoin)
- lægemidler, der påvirker immunsystemet (cyclosporin, sirolimus og tacrolimus)

De her listede lægemidler er ikke de eneste der kan interagere med Itovebi. Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis du ikke er sikker på hvorvidt dit lægemiddel er en af lægemidlerne listet ovenfor.

### **Graviditet**

- Du må ikke tage Itovebi, hvis du er gravid. Dette skyldes, at det er muligt, at Itovebi kan skade dit ufødte barn.
- Hvis du kan blive gravid, vil din læge kontrollere, at du ikke allerede er gravid, før du starter behandling med Itovebi. Dette kan omfatte en graviditetstest.
- Hvis du bliver gravid, mens du tager lægemidlet, skal du straks fortælle det til lægen.
- Hvis du eller din partner planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

### **Prævention hos mænd og kvinder**

- Hvis du er en kvinde, som er i stand til at blive gravid, skal du bruge en ikke-hormonel præventionsmetode under behandlingen og i 1 uge efter ophør med Itovebi. Spørg din læge eller apotekspersonalet om egnede metoder.
- Hvis du er en mand og har en kvindelig partner, som er eller kan blive gravid, skal du bruge kondom under behandlingen og i 1 uge efter, at du er holdt op med at tage Itovebi.

### **Amning**

- Du må ikke amme, mens du tager Itovebi og i 1 uge efter, at du er holdt op med at tage Itovebi. Dette skyldes, at det ikke vides, om dette lægemiddel udskilles i modermælken og skade dit barn.

## **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Itovebi kan påvirke din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Hvis du føler dig træt, mens du tager Itovebi, skal du være særlig forsigtig, når du kører bil eller bruger værktøj eller maskiner. Du bør ikke køre bil eller betjene maskiner indtil du er sikker på, at din evne til disse aktiviteter ikke er påvirket.

## **Itovebi indeholder lactose og natrium**

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. filmovertrukket tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **3. Sådan skal du tage Itovebi**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

### **Så meget Itovebi skal du tage**

Den sædvanlige startdosis Itovebi er 9 mg én gang dagligt.

Lægen vil fastsætte den rette dosis til dig. Du kan dog få ordineret:

- 6 mg en gang dagligt, eller
- 3 mg en gang dagligt

Afhængigt af hvordan du reagerer på behandlingen med Itovebi, kan lægen justere din Itovebi-dosis. Hvis du får visse bivirkninger, kan din læge bede dig om at skifte til en lavere dosis, holde en pause i behandlingen i et stykke tid eller stoppe behandlingen.

### **Hvordan skal du tage Itovebi**

Tag Itovebi en gang dagligt med eller uden mad. Hvis du tager Itovebi på samme tidspunkt hver dag, vil det hjælpe dig med at huske, hvornår du skal tage lægemidlet.

Itovebi-tabletter skal synkes hele og må ikke tygges, knuses eller deles, før de synkes. Du må ikke synke tabletter, som er knækkede, revnede eller på anden måde beskadigede, da du muligvis ikke tager den fulde dosis.

### **Så længe skal du tage Itovebi**

Bliv ved med at tage Itovebi hver dag, så længe som din læge har anvist.

Dette er en langtidsbehandling - muligvis varende i måneder eller år. Din læge vil regelmæssigt overvåge din tilstand for at kontrollere, at behandlingen virker, som den skal.

Hvis du har spørgsmål om, hvor længe du skal tage Itovebi, skal du tale med din læge eller apotekspersonalet.

### **Hvis du har taget for meget Itovebi**

Hvis du har taget for meget Itovebi, skal du straks kontakte lægen eller tage på hospitalet. Tag lægemiddelæsken og indlægssedlen med.

### **Hvis du har glemt at tage Itovebi**

Hvis du glemmer en dosis Itovebi, kan du stadig tage den op til 9 timer efter det tidspunkt, du skulle have taget den.

- Hvis der er gået mere end 9 timer, siden du skulle have taget lægemidlet, skal du springe den pågældende dosis over.
- Tag den næste dags dosis på det sædvanlige tidspunkt.

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

### **Hvis du kaster op lige efter at have taget en dosis Itovebi**

Hvis du kaster op efter at have taget en dosis Itovebi, må du ikke tage en ekstra dosis samme dag. Tag den sædvanlige dosis Itovebi til sædvanlig tid næste dag.

### **Hvis du holder op med at tage Itovebi**

Du må ikke holde op med at tage Itovebi, medmindre din læge fortæller dig, at du skal stoppe, eller du har alvorlige bivirkninger (se punkt 4 "Bivirkninger"). Hvis du stopper behandlingen, kan det forværre din sygdom.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Kontakt lægen, hvis du oplever en eller flere af følgende bivirkninger under behandlingen med Itovebi. Lægen kan være nødt til at behandle disse symptomer, midlertidigt afbryde din behandling, reducere din dosis eller permanent stoppe din behandling med Itovebi.

### **Alvorlige bivirkninger**

**Hvis du får en eller flere af disse bivirkninger, skal du stoppe med at tage dette lægemiddel og straks fortælle det til lægen:**

- Højt blodsukker (hyperglykæmi) (meget almindelig; kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer), symptomer omfatter
  - åndedrætsbesvær
  - kvalme og opkastning (varer mere end 2 timer)
  - mavesmerter, føle meget tørst eller mundtørhed
  - hyppigere vandladning eller større mængder urin end normalt
  - sløret syn
  - usædvanlig øget appetit
  - vægttab, frugtagtig ånde
  - rødme i ansigtet og tør hud samt usædvanlig søvnighed eller træthed
- Betændelse i mundslimhinden (stomatitis) (meget almindelig; kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer), symptomer omfatter:
  - smerter
  - rødme
  - hævelse
  - sår i munden

- En alvorlig komplikation til forhøjet blodsukker, der involverer høje niveauer af ketoner i blodet, der kan gøre blodet mere surt (ketoacidose) (ikke almindelig; kan forekomme hos flere end 1 ud af 100 personer), symptomer omfatter:
  - åndedrætsbesvær
  - hovedpine
  - kvalme
  - opkastning

### **Andre bivirkninger**

Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bemærker en eller flere af følgende bivirkninger, eller hvis de forværres:

#### **Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)**

- diarré
- lavt antal blodplader (hjælper blodet med at størkne), hvilket kan medføre usædvanlige blå mærker eller blødninger (trombocytopeni)
- træthed
- lavt antal røde blodlegemer (anæmi), hvilket kan medføre træthed, utilpashed og blegthed
- kvalme
- udslæt
- manglende appetit
- hovedpine
- hårtab eller udtynding af håret (alopeci)
- vægttab
- forhøjet niveau af alaninaminotransferase (en type leverenzym) set i blodprøve
- lavt indhold af kalium set i blodprøve
- mavesmerter
- opkastning
- tør hud
- urinvejsinfektion

#### **Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)**

- lavt indhold af calcium set i blodprøve
- tørre øjne
- fordøjelsesproblemer (dyspepsi)
- højt indhold af insulin (et hormon, der hjælper kroppen med at bruge sukker til energi) set i blodprøve
- smagsforstyrrelser (dysgeusi)
- hudinflammation med udslæt (dermatitis)
- infektion eller inflammation i hårfollikler (folliculitis)

Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bemærker en eller flere af disse bivirkninger, eller hvis de bliver værre.

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i \*\*Appendiks V\*\*](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og blisteren efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlig opbevaringstemperatur. Opbevar i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker, at pakningen er beskadiget, eller hvis der er tegn på, at den har været åbnet, eller hvis tabletten er knækket, revnet eller på anden måde ikke er intakt.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet eller skraldespanden. Dette er med til at beskytte miljøet.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Itovebi indeholder:

- Aktivt stof: inavolisib.
- Hver 3 mg filmovertrukket tablet indeholder 3 mg inavolisib.
- Hver 9 mg filmovertrukket tablet indeholder 9 mg inavolisib.

### Øvrige indholdsstoffer:

- Tabletterne (3 mg og 9 mg filmovertrukne tabletter): lactosemonohydrat, magnesiumstearat (E470b), mikrokrySTALLinsk cellulose (E460), natriumstivelsesglycolat (se punkt 2 "Itovebi indeholder lactose og natrium").
- Filmovertræk (3 mg filmovertrukne tabletter): polyvinylalkohol, delvist hydrolyseret, titandioxid (E171), macrogol, talcum (E553b), og rød jernoxid (E172).
- Filmovertræk (9 mg filmovertrukne tabletter): polyvinylalkohol, delvist hydrolyseret, titandioxid (E171), macrogol, talcum (E553b), rød jernoxid (E172) og gul jernoxid (E172).

### Udseende og pakningsstørrelser

Itovebi 3 mg filmovertrukne tabletter (tabletter) er røde og runde hvælvetformede med "INA 3" præget på den ene side. Omtrentlig diameter: 6 mm.

Itovebi 9 mg filmovertrukne tabletter (tabletter) er lyserøde og ovale med "INA 9" præget på den ene side. Omtrentlig størrelse: 13 mm (længde), 6 mm (bredde).

Itovebi filmovertrukne tabletter fås i æsker med 28 × 1 filmovertrukne tabletter i perforeret enhedsdosisblister.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

## **Fremstiller**

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

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

**България**  
Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 474 5444

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Ireland, Malta**

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

**Suomi/Finland**

Roche Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

**Ísland**

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

**Sverige**

Roche AB  
Tel: +46 (0) 8 726 1200

**Italia**

Roche S.p.A.  
Tel: +39 - 039 2471

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>