

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Itovebi 3 mg kalvopäällysteiset tabletit

Itovebi 9 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Itovebi 3 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 3 mg inavolisibia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 22 mg laktoosia.

Itovebi 9 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 9 mg inavolisibia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 66 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Itovebi 3 mg kalvopäällysteiset tabletit

Punainen, pyöreä, kupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä "INA 3". Läpimitta noin 6 mm.

Itovebi 9 mg kalvopäällysteiset tabletit

Vaaleanpunainen, soikea kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu merkintä "INA 9". Koko noin 13 mm (pituus), 6 mm (leveys).

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Itovebi on tarkoitettu yhdessä palbosiklibin ja fulvestrantin kanssa estrogeenireseptori (ER) -positiivista, HER2-negatiivista, paikallisesti edennyttä tai etäpesäkkeistä rintasyöpää sairastavien aikuispotilaiden hoitoon, joilla on todettu positiivinen *PIK3CA*-mutaatio ja joiden tauti on uusiutunut joko adjuvanttihoitona annetun hormonihoiton aikana tai 12 kuukauden kuluessa sen päättymisestä (ks. kohta 5.1).

Jotakin CDK4/6:n estäjää (neo)adjuvanttihoitona aiemmin saaneilla potilailla on pitänyt olla vähintään 12 kuukauden ajanjakso CDK4/6:n estäjähoidon lopettamisen ja syövän uusiutumisen havaitsemisen välillä.

Pre- tai perimenopausaalisilla naisilla ja miehillä hormonaaliseen hoitoon on yhdistettävä luteinisoivaa hormonia vapauttavan hormonin (LHRH) agonisti.

4.2 Annostus ja antotapa

Itovebi-hoito tulee aloittaa syöpähoitoihin perehtyneen lääkärin toimesta.

Potilaille, joilla on estrogeenireseptoripositiivinen (ER+), HER2-negatiivinen, paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeinen rintasyöpä, Itovebi-hoidon valinnan tulee perustua siihen, onko kasvain- tai plasmanäytteessä yksi tai useampi *PIK3CA*-mutaatio. *PIK3CA*-mutaatio tulee todeta CE-merkityllä *in vitro* -diagnostiikkaan tarkoitetulla lääkinnällisellä laitteella, jolla on tähän soveltuva käyttötarkoitus (ks. kohta 5.1). Jos CE-merkittyä *in vitro* -diagnostiikkaan tarkoitettua lääkinnällistä laitetta ei ole saatavilla, on käytettävä tähän tarkoitukseen validoitua vaihtoehtoista testiä. Jos yhdessä näytetyypissä ei todeta mutaatiota, mutaatio voidaan havaita toisessa näytetyypissä, jos sellainen on saatavilla.

Annostus

Suosittelun Itovebi-annos on 9 mg suun kautta kerran vuorokaudessa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Itovebi annetaan yhdistelmänä palbosiklibin ja fulvestrantin kanssa. Suositeltu palbosiklibiannos on 125 mg suun kautta kerran vuorokaudessa 21 peräkkäisenä vuorokautena. Tämän jälkeen hoidossa on pidettävä 7 vuorokauden tauko. Tämä muodostaa 28 vuorokauden pituisen hoitojakson. Suositeltu fulvestranttiannos on 500 mg lihakseen päivinä 1, 15 ja 29, ja sen jälkeen kerran kuukaudessa. Ks. lisätietoja palbosiklibin ja fulvestrantin valmisteyhteenvetoista.

Pre- tai perimenopausaalisten naisten ja miesten Itovebi-hoitoon on kuuluttava myös LHRH-agonisti paikallisen kliinisen käytännön mukaisesti.

Hoidon kesto

Itovebi-hoitoa suositellaan jatkettavan, kunnes tauti etenee tai ilmaantuu toksisuutta, joka ei ole hyväksyttävissä.

Annosten viivästyminen tai väliin jääminen

Potilaita on kehoitettava ottamaan annos suurin piirtein samaan aikaan joka päivä. Jos Itovebi-annos jää väliin, se voidaan ottaa 9 tunnin kuluessa annoksen normaalista ottamisajankohdasta. Mikäli normaalista ottoajankohdasta on kulunut yli 9 tuntia, annos on jätettävä väliin kyseisenä päivänä. Seuraavana päivänä Itovebi otetaan tavanomaiseen aikaan. Jos potilas oksentaa Itovebi-annoksen ottamisen jälkeen, hänen ei pidä ottaa kyseisenä päivänä uutta annosta, vaan seuraava annos otetaan normaalin annostusaikataulun mukaisesti seuraavana päivänä tavanomaiseen aikaan.

Annosmuutokset

Haittavaikutusten hoito saattaa edellyttää Itovebi-hoidon keskeyttämistä tilapäisesti, annoksen pienentämistä tai hoidon lopettamista kokonaan. Haittavaikutusten yhteydessä suositellut annoksen pienentämisohjeet on lueteltu taulukossa 1.

Taulukko 1: Ohjeet annoksen pienentämiseen haittavaikutusten yhteydessä

Annostaso	Annos ja aikataulu
Aloitusannos	9 mg vuorokaudessa
Ensimmäinen annoksen pienentäminen	6 mg vuorokaudessa
Toinen annoksen pienentäminen	3 mg vuorokaudessa ^a
^a Itovebi-hoito on lopetettava pysyvästi, jos potilas ei siedä 3 mg:n vuorokausiannosta.	

Hoitavan lääkärin tekemän kliinisen arvion perusteella Itovebi-annosta voidaan suurentaa takaisin 9 mg:n enimmäisvuorokausiannokseen. Ohjeet annoksen muutoksiin erityisten haittavaikutusten yhteydessä on esitetty taulukoissa 2–4.

Hyperglykemia

Taulukko 2: Hyperglykemian edellyttämät annoksen muutokset ja hoito

Paastoglukoosiarvot ^a	Suositus
> viitealueen yläraja (ULN) – 160 mg/dl (> viitealueen yläraja (ULN) – 8,9 mmol/l)	• Itovebi-valmisteen annosta ei tarvitse muuttaa. • Harkitaan ruokavalion muuttamista (esim. vähähiilihydraattista ruokavaliota) ja varmistetaan riittävä nesteytys. • Harkitaan suun kautta otettavan antihyperglykeemisen hoidon^b aloittamista tai tehostamista, jos potilaalla on hyperglykemian riskitekijöitä^c.
> 160–250 mg/dl (> 8,9–13,9 mmol/l)	• Itovebi-hoito keskeytetään, kunnes paastoglukoosiarvo laskee tasolle ≤ 160 mg/dl (≤ 8,9 mmol/l). • Antihyperglykeeminen hoito aloitetaan tai sitä tehostetaan^b. • Itovebi-hoitoa jatketaan samalla annoksella. • Jos paastoglukoosiarvo on edelleen > 200–250 mg/dl (> 11,1–13,9 mmol/l) 7 vuorokauden ajan asianmukaisen antihyperglykeemisen hoidon käytössä ollessa, on suositeltavaa konsultoida hyperglykemian hoitoon perehtynyttä terveydenhuollon ammattilaista.
> 250–500 mg/dl (> 13,9–27,8 mmol/l)	• Itovebi-hoito keskeytetään. • Antihyperglykeeminen hoito aloitetaan tai sitä tehostetaan^b. • Annetaan tarvittaessa asianmukaista nesteytystä. • Jos paastoglukoosiarvo laskee tasolle ≤ 160 mg/dl (≤ 8,9 mmol/l) 7 vuorokauden kuluessa, Itovebi-hoitoa jatketaan samalla annoksella. • Jos paastoglukoosiarvo laskee tasolle ≤ 160 mg/dl (≤ 8,9 mmol/l) ≥ 8 vuorokauden kuluessa, Itovebi-hoitoa jatketaan yhtä annostasoa pienemmällä annoksella (ks. taulukko 1). • Jos paastoglukoosiarvo > 250–500 mg/dl (> 13,9–27,8 mmol/l) toistuu 30 vuorokauden kuluessa, Itovebi-hoito keskeytetään, kunnes paastoglukoosiarvo on laskenut tasolle ≤ 160 mg/dl (≤ 8,9 mmol/l). Itovebi-hoitoa jatketaan yhtä annostasoa pienemmällä annoksella (ks. taulukko 1).

Paastoglukoosiarvot ^a	Suositus
> 500 mg/dl (> 27,8 mmol/l)	• Itovebi-hoito keskeytetään. • Antihyperglykeeminen hoito aloitetaan tai sitä tehostetaan^b. • Potilaan mahdollinen nestehukka ja ketoosi arvioidaan ja hänelle annetaan asianmukaista nesteytystä. • Jos paastoglukoosiarvo laskee tasolle ≤ 160 mg/dl ($\leq 8,9$ mmol/l), Itovebi-hoitoa jatketaan yhtä annostasoa pienemmällä annoksella (ks. taulukko 1). • Jos paastoglukoosiarvo > 500 mg/dl (> 27,8 mmol/l) toistuu 30 vuorokauden kuluessa, Itovebi-hoito lopetetaan pysyvästi.
ULN (Upper Limit of Normal) = viitealueen yläraja ^a Ennen hoidon aloittamista on tarkistettava paastoglukoosiarvot (plasman paastoglukoosi [FPG] tai veren paastoglukoosi [FBG]). Tässä taulukossa mainitut paastoglukoosiarvot vastaavat hyperglykemian luokittelua CTCAE-kriteerien (Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 4.03 mukaisesti. ^b Aloita soveltuvat antihyperglykeemiset hoidot, kuten metformiini, natriumin- ja glukoosinkuljettajaproteiini 2:n (SGLT2:n) estäjät, insuliiniherkistäjät (kuten tiatsolidiinidionit), dipeptidyylipeptidaasi 4:n (DPP-4:n) estäjät tai insuliini. Annostusohjeet ja -suositukset sekä paikalliset hyperglykemian hoito-ohjeet on tarkistettava kyseisten valmisteiden valmistetiedoista. INAVO120-tutkimuksessa suositeltiin metformiinin käyttöä ensisijaisena aloituslääkkeenä. Ks. kohdat 4.4 ja 4.8. ^c Katso hyperglykemian riskitekijät kohdasta 4.4.	

Stomatiitti

Taulukko 3: Stomatiitin edellyttämät annoksen muutokset ja hoito

Vaikeusaste ^a	Suositus
Vaikeusaste 1	• Itovebi-valmisteen annosta ei tarvitse muuttaa. • Asianmukainen lääkehoito (esim. kortikosteroideja sisältävä suuvesi) on aloitettava tai sitä on tehostettava kliinisen tarpeen mukaan.
Vaikeusaste 2	• Itovebi-hoito keskeytetään, kunnes oireet ovat lievittyneet vaikeusasteen tasolle ≤ 1. • Asianmukainen lääkehoito aloitetaan tai sitä tehostetaan. Itovebi-hoitoa jatketaan samalla annoksella. • Toistuvassa vaikeusasteen 2 stomatiitissa Itovebi-hoito keskeytetään, kunnes oireet ovat lievittyneet vaikeusasteen tasolle ≤ 1. Tämän jälkeen Itovebi-hoitoa jatketaan yhtä annostasoa pienemmällä annoksella (ks. taulukko 1).
Vaikeusaste 3	• Itovebi-hoito keskeytetään, kunnes oireet ovat lievittyneet vaikeusasteen tasolle ≤ 1. • Asianmukainen lääkehoito aloitetaan tai sitä tehostetaan. Itovebi-hoitoa jatketaan yhtä annostasoa pienemmällä annoksella (ks. taulukko 1).
Vaikeusaste 4	• Itovebi-hoito lopetetaan pysyvästi.
^a Perustuu CTCAE-kriteerien versioon 5.0.	

Taulukko 4: Muiden haittavaikutusten edellyttämät annoksen muutokset ja hoito

Vaikeusaste ^a	Suositus
Kaikki vaikeusasteet: aloitetaan tukihoito ja seurataan vointia kliinisen tarpeen mukaan.	
Vaikeusaste 1	• Itovebi-valmisteen annosta ei tarvitse muuttaa.
Vaikeusaste 2	• Harkitaan Itovebi-hoidon keskeyttämistä, jos se on kliinisesti aiheellista, kunnes oireet ovat lievittyneet vaikeusasteen tasolle ≤ 1. • Itovebi-hoitoa jatketaan samalla annoksella.
Vaikeusaste 3, ensimmäinen tapahtuma	• Itovebi-hoito keskeytetään, kunnes oireet ovat lievittyneet vaikeusasteen tasolle ≤ 1. • Itovebi-hoitoa jatketaan samalla annoksella tai yhtä annostasoa pienemmällä annoksella kliinisen arvioinnin perusteella (ks. taulukko 1).
Vaikeusaste 3, toistuva TAI Vaikeusaste 4, ei hengenvaarallinen	• Itovebi-hoito keskeytetään, kunnes oireet ovat lievittyneet vaikeusasteen tasolle ≤ 1. • Itovebi-hoitoa jatketaan yhtä annostasoa pienemmällä annoksella (ks. taulukko 1).
Vaikeusaste 4, hengenvaarallinen	• Itovebi-hoito lopetetaan pysyvästi.
^a Perustuu CTCAE-kriteerien versioon 5.0.	

Erityispotilasryhmät

Pediatriset potilaat

Itovebi-valmisteen turvallisuutta ja tehoa 0–17 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Iäkkäät potilaat

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella 65-vuotiaiden tai sitä vanhempien potilaiden Itovebi-annosta ei tarvitse muuttaa. 65-vuotiaista ja sitä vanhemmista potilaista on vähän tietoja (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Itovebi-valmisteen suositeltu aloitusannos potilaille, joilla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (CKD-EPI:n perusteella laskettu eGFR-arvo $30 - < 60$ ml/min), on 6 mg suun kautta kerran vuorokaudessa, ja potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (CKD-EPI:n perusteella laskettu eGFR-arvo < 30 ml/min), on 3 mg suun kautta kerran vuorokaudessa. Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä munuaisten vajaatoiminta (eGFR-arvo $60 - < 90$ ml/min).

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiini $>$ viitealueen yläraja (ULN) – $\leq 1,5 \times$ viitealueen yläraja (ULN) tai ASAT $>$ viitealueen yläraja (ULN) ja kokonaisbilirubiini $\leq$ viitealueen yläraja (ULN). Itovebi-valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Antotapa

Itovebi otetaan suun kautta. Tabletit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa. Tabletit niellään kokonaisina eikä niitä saa pureskella, murskata, liuottaa tai jakaa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hyperglykemia

Itovebi-valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu tyypin 1 diabetesta eikä tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla, jotka tarvitsevat jatkuvaa antihyperglykeemistä hoitoa, sillä nämä potilaat suljettiin pois INAVO120-tutkimuksesta. INAVO120 -tutkimuksen Itovebi-haaraan otettiin mukaan vain yksi tyypin 2 diabetesta sairastava potilas, mikä on huomioitava määrättäessä Itovebi-valmistetta diabetes mellitusta sairastaville potilaille. Potilaat, joilla on ennestään diabetes, saattavat Itovebi-hoidon aikana tarvita tehostettua antihyperglykeemistä hoitoa ja tavanomaista tiheämmin toistuvaa paastoglukoosiarvojen mittausta. Itovebi-hoitoa ei pidä aloittaa ennen kuin paastoglukoosiarvot on optimoitu. Ennen Itovebi-hoidon aloittamista on harkittava hyperglykemian hoitoon perehtyneen terveydenhuollon ammattilaisen konsultointia.

Itovebi-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu usein hyperglykemiaa. Vaikeaa hyperglykemiaa, mukaan lukien ketoasidoosia, johon on liittynyt kuolemaan johtaneita komplikaatioita, on esiintynyt.

INAVO120-tutkimuksessa hyperglykemiaa hoidettiin antihyperglykeemisellä hoidolla ja Itovebi-annosta muutettiin kliinisen tarpeen mukaan (ks. kohta 4.8). Hyperglykemia voidaan hoitaa lyhytvaikutteisella insuliinilla. Itovebi-hoidon aikana insuliinia saavista potilaista on vain vähän kokemusta. Hypoglykemian mahdollisuus antihyperglykeemisten lääkevalmisteiden (esim. insuliinin, sulfonyyliureoiden) käytön yhteydessä hyperglykemian hallitsemiseksi on otettava huomioon, ennen kuin Itovebi-hoito keskeytetään tai lopetetaan.

Ennen Itovebi-hoidon aloittamista potilaalle on kerrottava hyperglykemian oireista ja löydöksistä (esim. voimakas jano, tiheämpi virtsaamistarve, näön sumentuminen, henkinen sekavuus, hengitysvaikeudet tai lisääntynyt ruokahalu ja samanaikainen painon lasku) ja häntä on neuvottava ottamaan välittömästi yhteys terveydenhuollon ammattilaiseen, mikäli näitä oireita ilmenee. Potilaan optimaalista nesteytystä on ylläpidettävä ennen hoitoa ja sen aikana.

Potilaat on tutkittava paastoglukoosiarvojen (FPG tai FBG) ja HbA_{1C}-arvon osalta ennen Itovebi-hoitoa ja säännöllisin väliajoin hoidon aikana (ks. taulukko 5). Paastoglukoosiarvojen seurannan aloittamista kotona on harkittava potilaille, joilla on hyperglykemian riskitekijöitä tai joilla ilmenee hyperglykemiaa. Potilaille, joilla on hyperglykemian riskitekijöitä, voidaan harkita metformiiniesilääkitystä. Kaikkia potilaita on ohjeistettava elintapojen muutoksista (esim. ruokavalion muutoksista, liikunnasta).

Taulukko 5: Paastoglukoosin ja HbA_{1C}-arvon seuranta-aikataulu

	Suosittelut aikataulu kaikkien Itovebi-hoitoa saavien potilaiden paastoglukoosi- ja HbA_{1C}-arvojen seurannalle
Seulonnessa, ennen Itovebi-hoidon aloittamista	Tutkitaan paastoglukoosiarvot (FPG tai FBG) ja HbA _{1C} -arvot ja optimoidaan potilaan verenglukoositaso (ks. taulukko 2).
Itovebi-hoidon aloittamisen jälkeen	Paastoglukoosin seuranta/omaseuranta tehdään 3 vuorokauden välein ensimmäisen viikon ajan (päivät 1–7), sen jälkeen kerran viikossa seuraavien 3 viikon ajan (päivät 8–28), sen jälkeen 2 viikon välein seuraavien 8 viikon ajan, ja tämän jälkeen 4 viikon välein ja kliinisen tarpeen mukaan*. Glukoosipitoisuuden seurannan/omaseurannan tihentämisestä on harkittava kliinisen tarpeen mukaan* potilailla, joilla on hyperglykemian riskitekijöitä, mukaan lukien (esi)diabetes, HbA_{1C}-arvo $\geq 5,7\%$, painoindeksi $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, ikä ≥ 45 vuotta, raskausdiabetes ja suvussa esiintyvä diabetes. Jos potilas käyttää samanaikaisesti kortikosteroideja tai hänellä on samanaikaisia infektioita tai muita sairauksia, jotka saattavat edellyttää tehostettua glukoositasapainon hallintaa, paastoglukoosimääritys on tehtävä tiheämmin, jotta glukoosiaineenvaihdunnan heikentymistä ja mahdollisia komplikaatioita, kuten diabeettista ketoasidoosia, ei kehity. Näille potilaille suositellaan HbA_{1C}-arvon ja ketoaineiden (mieluiten veressä olevien) seurantaa paastoglukoosin lisäksi. Antihyperglykeeminen hoito on aloitettava tai sitä on muutettava tarpeen mukaan (ks. kohta 4.2). HbA_{1C} -arvoa on seurattava 3 kuukauden välein.
Jos hyperglykemia kehittyy Itovebi-hoidon aloittamisen jälkeen	Glukoosin paastoarvoja seurataan tarkemmin kliinisen tarpeen mukaan*. Hyperglykemian vaikeusasteesta riippuen Itovebi-hoito voidaan keskeyttää, annosta pienentää tai hoito lopettaa taulukossa 2 kuvattavalla tavalla (ks. kohta 4.2). Antihyperglykeemisen hoidon aikana paastoglukoosiarvoja on seurattava edelleen vähintään kerran viikossa 8 viikon ajan, minkä jälkeen mittauksia tehdään 2 viikon välein ja kliinisen tarpeen mukaan*.
* Verenglukoosia seurataan aina lääkärin harkinnan ja kliinisen tarpeen mukaan.	

Stomatiitti

Itovebi-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu stomatiittia (ks. kohta 4.8). Stomatiitin vaikeusasteesta riippuen Itovebi-hoito voidaan keskeyttää, annosta pienentää tai hoito lopettaa pysyvästi (ks. taulukko 3).

INAVO120-tutkimuksessa suositeltiin stomatiitin estoon kortikosteroidisuuvettä. Itovebi-valmistetta yhdistelmänä palbosiklibin ja fulvestrantin kanssa saaneista potilaista 19,1 %:lle annettiin deksametasonia sisältävää estohoitoa ja 1,2 %:lle triamsinolonia sisältävää estohoitoa.

Potilasta on neuvottava aloittamaan alkoholittoman kortikosteroidisuuveden käyttö heti stomatiitin ensimmäisten merkkien ilmaantuessa ja välttämään alkoholi- tai peroksidipitoisia suuvesiä, sillä ne saattavat pahentaa tilannetta (ks. kohta 4.8). Ruokavalion muuttamista (esim. mausteisten ruokien välttämistä) on harkittava.

Käyttö jotakin CDK4/6:n estäjää aiemmin saaneille potilaille

Tietoja Itovebin, palbosiklibin ja fulvestrantin yhdistelmän tehosta potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet jotakin CDK4/6:n estäjää osana neoadjuvantti- tai adjuvanttihoitoa, on hyvin vähän. Teho voi näillä potilailla olla tavanomaista heikompi.

Laktoosi

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kalvopäällysteinen tabletti eli sen voidaan sanoa olevan "natriumiton".

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

CYP:n estäjät ja induktorit

Kliinisten tutkimusten tulokset osoittivat, että inavolisibin pääasialliset metaboliitit eivät ole CYP-entsyymivälitteisiä ja että hydrolyysi oli pääasiallinen metaboliareitti. Tämä viittaa siihen, että kliinisesti oleellisten yhteisvaikutusten todennäköisyys inavolisibin ja CYP:n estäjien tai induktorien välillä on pieni.

CYP:n substraatit

Inavolisibi indusoi CYP3A:ta, ja se on aikariippuvainen CYP3A:n estäjä *in vitro*. Siksi inavolisibia on käytettävä varoen yhdessä herkkien CYP3A4:n substraattien kanssa, joilla on kapea terapeutinen indeksi (esim. alfentaniili, astemitsoli, sisapridi, siklosporiini, kinidiini, sirolimuusi, takrolimuusi), sillä inavolisibi voi lisätä tai vähentää näiden substraattien systeemistä altistusta.

Inavolisibi indusoi lisäksi CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9- ja CYP2C19-entsyymejä *in vitro*. Siksi inavolisibia on käytettävä varoen yhdessä näiden entsyymien herkkien substraattien kanssa, joilla on kapea terapeutinen indeksi (esim. paklitakseli, varfariini, fenytoiini, S-mefenytoiini), koska inavolisibi saattaa vähentää niiden systeemistä altistusta ja siten heikentää niiden tehoa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Ehkäisy miehillä ja naisilla

Naiset

Potilaita on neuvottava käyttämään tehokasta, ei-hormonaalista ehkäisyä Itovebi-hoidon aikana ja yhden viikon ajan viimeisen Itovebi-annoksen jälkeen.

Miehet

Ei tiedetä, esiintyykö inavolisibia siemennesteessä. Raskauden aikaisen sikiöaltistuksen välttämiseksi miespotilaiden, joiden naiskumppanit voivat tulla raskaaksi, tai joilla on raskaana olevia naiskumppaneita, on käytettävä kondomia Itovebi-hoidon aikana ja yhden viikon ajan viimeisen Itovebi-annoksen jälkeen.

Raskaus

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, raskaustilanne on varmistettava ennen Itovebi-hoidon aloittamista. Raskaana oleville naisille on kerrottava selkeästi sikiölle mahdollisesti aiheutuvasta riskistä.

Inavolisibin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Itovebin käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi mutta eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö inavolisibi tai sen metaboliitit ihmisillä äidinmaitoon. Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. Imetys on lopetettava Itovebi-hoidon ajaksi ja yhden viikon ajaksi viimeisen Itovebi-annoksen jälkeen.

Hedelmällisyys

Inavolisibin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole saatavilla tietoja. Eläimillä tehtyjen tutkimusten perusteella inavolisibi voi vaikuttaa lisääntymiskykyisten naisten ja miesten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Itovebi-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn, koska Itovebi-hoidon aikana on raportoitu väsymystä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät haittavaikutukset Itovebi-valmistetta saaneilla potilailla olivat hyperglykemia (59,9 %), stomatiitti (51,2 %), ripuli (48,1 %), trombosytopenia (48,1 %), väsymys (37,7 %), anemia (37 %), pahoinvointi (27,8 %), ruokahalun heikentyminen (23,5 %), ihottuma (22,8 %), päänsärky (21 %), painon lasku (17,3 %), oksentelu (14,8 %) ja virtsatieinfektio (13 %).

Yleisimmät vakavat haittavaikutukset, joita raportoitiin Itovebi-valmistetta saaneilla potilailla, olivat anemia (1,9 %), ripuli (1,2 %) ja virtsatieinfektio (1,2 %).

Itovebi-hoito lopetettiin pysyvästi haittavaikutuksen vuoksi 3,1 %:lla potilaista. Itovebi-hoidon pysyvään lopettamiseen johtaneita haittavaikutuksia olivat hyperglykemia (1,2 %), stomatiitti (0,6 %), alaniiniaminotransferaasiarvon (ALAT) suureneminen (0,6 %) ja painon lasku (0,6 %).

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 6 on lueteltu haittavaikutukset MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen mukaisesti niiden 162 paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeistä rintasyöpää sairastaneen potilaan tietojen perusteella, jotka saivat Itovebi-valmistetta yhdistelmänä palbosiklibin ja fulvestrantin kanssa vaiheen 3 satunnaistetussa INAVO120-tutkimuksessa, sekä markkinoille tulon jälkeisen haittaseurannan perusteella. Itovebi-hoidon mediaanikesto oli analyysihetkellä 9,2 kuukautta (vaihteluväli 0–38,8 kuukautta).

Haittavaikutukset on luokiteltu kussakin elinjärjestelmäluokassa niiden yleisyyden perusteella yleisimmistä alkaen. Kunkin haittavaikutuksen vastaava yleisyysluokka perustuu seuraavaan esitystapaan: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska

saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 6: Itovebi-hoitoa saaneilla potilailla todetut haittavaikutukset

Elinjärjestelmäluokka Haittavaikutus	Itovebi + palbosiklibi + fulvestrantti N = 162		
	Esiintymistiheysluokka (kaikki vaikeusasteet)	Kaikki vaikeusasteet (%)	Vaikeusaste 3–4 (%)
Infektiot ja infestaatiot			
Virtsatieinfektio	Hyvin yleinen	13	1,2*
Veri ja imukudos			
Trombosytopenia	Hyvin yleinen	48,1	14,2
Anemia	Hyvin yleinen	37	6,2*
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			
Hyperglykemia ^a	Hyvin yleinen	59,9	5,6*
Ruokahalun heikentyminen	Hyvin yleinen	23,5	0
Hypokalemia	Hyvin yleinen	16	2,5
Hypokalsemia	Yleinen	8,6	1,2*
Ketoasidoosi	Melko harvinainen ^b	–	–
Hermosto			
Päänsärky	Hyvin yleinen	21	0
Silmät			
Silmien kuivuminen	Yleinen	8,6	0
Ruoansulatuselimistö			
Stomatiitti ^c	Hyvin yleinen	51,2	5,6*
Ripuli	Hyvin yleinen	48,1	3,7*
Pahoinvointi	Hyvin yleinen	27,8	0,6*
Vatsakipu	Hyvin yleinen	15,4	0,6*
Oksentelu	Hyvin yleinen	14,8	0,6*
Dysgeusia	Yleinen	8,6	0
Dyspepsia	Yleinen	8	0
Iho ja ihonalainen kudos			
Ihottuma ^d	Hyvin yleinen	22,8	0
Alopesia	Hyvin yleinen	18,5	0
Ihon kuivuminen ^e	Hyvin yleinen	13	0
Dermatiitti ^f	Yleinen	2,5	0
Follikuliitti	Yleinen	1,2	0
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			
Väsymys	Hyvin yleinen	37,7	1,9*

Elinjärjestelmäluokka Haittavaikutus	Itovebi + palbosiklibi + fulvestrantti N = 162		
	Esiintymistiheysluokka (kaikki vaikeusasteet)	Kaikki vaikeusasteet (%)	Vaikeusaste 3–4 (%)
Tutkimukset			
Alaniiniaminotransferaa siarvon suureneminen	Hyvin yleinen	17,3	3,7*
Painon lasku	Hyvin yleinen	17,3	3,7*
Veren insuliinipitoisuuden suureneminen	Yleinen	6,2	0
Luokittelu CTCAE-kriteerien version 5.0 mukaan. * Vaikeusasteen 4 tapahtumia ei havaittu. ^a Sisältää seuraavat: hyperglykemia, suurentunut verengluukoosipitoisuus, hyperglykeeminen kriisi, suurentunut glykoitunut seerumin proteiinipitoisuus, heikentynyt glukoosinsieto, diabetes mellitus, tyypin 2 diabetes mellitus ja suurentunut glykosyloituneen hemoglobiinin pitoisuus. ^b Markkinoille tulon jälkeen raportoitu haittavaikutus. Yleisyysluokaksi arvioitiin 95 %:n luottamusvälin yläraja, joka laskettiin Itovebi-valmisteelle kliinisissä tutkimuksissa altistuneiden potilaiden kokonaislukumäärän perusteella. ^c Sisältää seuraavat: aftahaava, glossiitti, glossodynia, huulten haavauma, suun haavauma, limakalvotulehdus ja stomatiitti. ^d Sisältää seuraavat: ihottuma, erytematoottinen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, papulaarinen ihottuma, kutiseva ihottuma ja pustulaarinen ihottuma. ^e Sisältää seuraavat: ihon kuivuminen, ihon halkeamat, kseroosi ja kseroderma. ^f Sisältää seuraavat: dermatiitti, aknetyyppinen dermatiitti ja rakkulainen dermatiitti.			

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Hyperglykemia

INAVO120-tutkimuksessa minkä tahansa vaikeusasteen tasoista hyperglykemiaa raportoitiin 59,9 %:lla potilaista, jotka saivat Itovebi-valmistetta yhdistelmänä palbosiklibin ja fulvestrantin kanssa; vaikeusasteen 2 tapahtumia raportoitiin 38,3 %:lla potilaista ja vaikeusasteen 3 tapahtumia 5,6 %:lla potilaista (CTCAE-kriteerien version 5.0 perusteella). Hyperglykemiaa kokeneilla potilailla uusien hyperglykemia tapahtumien ilmaantuvuus oli suurin kahden ensimmäisen hoitokuukauden aikana ja mediaaniaika tapahtuman ensimmäiseen alkamiseen oli 7 vuorokautta (vaihteluväli: 2–955 vuorokautta).

Niistä 97 potilaasta, jotka saivat Itovebi-valmistetta yhdistelmänä palbosiklibin ja fulvestrantin kanssa ja joilla ilmeni hyperglykemiaa, 74,2 % (72/97) sai antihyperglykeemisiä lääkkeitä, kuten SGLT2:n estäjiä, tiatsolidiinidioneja ja DPP-4:n estäjiä, profylaktisesti tai hyperglykemian hoitoon. Kaikki antihyperglykeemisiä lääkkeitä saaneet potilaat saivat metformiinia joko yksinään tai yhdessä muiden veren glukoosipitoisuutta pienentävien lääkkeiden (insuliini, DPP-4:n estäjät ja sulfonyyliureat) kanssa, ja 11,3 % (11/97) potilaista sai insuliinia (ks. kohta 4.4).

Potilailla, joilla paastogluukoosipitoisuus oli > 160 mg/dl (> 8,9 mmol/l) ja paastogluukoosipitoisuus oli parantunut vähintään yhdellä tasolla (ks. taulukko 2) (n = 52), mediaaniaika pitoisuuden tällaiseen paranemiseen oli 8 vuorokautta (vaihteluväli: 2–43 vuorokautta).

Hyperglykemian vuoksi Itovebi-hoito keskeytettiin 27,8 %:lla potilaista, Itovebi-annosta pienennettiin 2,5 %:lla potilaista ja Itovebi-hoito lopetettiin 1,2 %:lla potilaista.

Stomatiitti

Stomatiittia raportoitiin 51,2 %:lla potilaista, jotka saivat Itovebi-valmisteen, palbosiklibin ja fulvestrantin yhdistelmähoitoa: vaikeusasteen 1 tapahtumia ilmeni 32,1 %:lla potilaista, vaikeusasteen 2 tapahtumia 13,6 %:lla potilaista ja vaikeusasteen 3 tapahtumia 5,6 %:lla potilaista. Mediaaniaika stomatiitin ilmaantumiseen ensimmäistä kertaa oli 13 vuorokautta (vaihteluväli: 1–610 vuorokautta).

Stomatiitti johti Itovebi-hoidon keskeyttämiseen 9,9 %:lla potilaista, Itovebi-annoksen pienentämiseen 3,7 %:lla potilaista ja Itovebi-hoidon lopettamiseen 0,6 %:lla potilaista.

Itovebi-valmistetta yhdistelmänä palbosiklibin ja fulvestrantin kanssa saaneista potilaista 24,1 % käytti stomatiitin hoitoon deksametasonia sisältävää suuvettä (ks. kohta 4.4).

Ripuli

Ripulia raportoitiin 48,1 %:lla potilaista, jotka saivat Itovebi-valmistetta yhdistelmänä palbosiklibin ja fulvestrantin kanssa: vaikeusasteen 1 tapahtumia raportoitiin 27,8 %:lla potilaista, vaikeusasteen 2 tapahtumia 16,7 %:lla potilaista ja vaikeusasteen 3 tapahtumia 3,7 %:lla potilaista. Mediaaniaika ripulin ilmaantumiseen ensimmäistä kertaa oli 15 vuorokautta (vaihteluväli: 2–602 vuorokautta).

Ripuli johti Itovebi-hoidon keskeyttämiseen 6,8 %:lla potilaista ja Itovebi-annoksen pienentämiseen 1,2 %:lla potilaista, eikä yhdenkään potilaan Itovebi-hoitoa keskeytetty ripulin takia.

Ripulilääkkeitä (esim. loperamidia) käytti oireiden hoitoon 28,4 % potilaista, jotka saivat Itovebi-valmistetta yhdistelmänä palbosiklibin ja fulvestrantin kanssa.

Iäkkäät potilaat

Analyysi Itovebi-valmisteen turvallisuudesta, jossa verrattiin 65-vuotiaita ja sitä vanhempia potilaita (14,8 %) nuorempiin potilaisiin (85,2 %), viittaa siihen, että Itovebi-annoksen muuttaminen tai hoidon keskeyttäminen oli yleisempää vanhemmilla potilailla (79,2 % vs. 68,1 %).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Suurin INAVO120-tutkimuksessa annettu Itovebi-annos oli 18 mg yhdellä potilaalla. Tämä vahingossa tapahtunutta yliannostusta koskenut tapahtuma korjautui yhden päivän aikana, ei vaatinut hoitoa eikä johtanut minkään tutkimuslääkkeen annoksen muuttamiseen.

Yliannoksen saanutta potilasta pitää seurata tarkoin, ja elintoimintoja tukeva hoito on aloitettava. Itovebi-valmisteelle ei tunneta vastalääkettä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset lääkeaineet, Fosfatidyyli-inositoli-3-kinaasin (PI3K) estäjät, ATC-koodi: L01EM06

Vaikutusmekanismi

Inavolisibi on fosfatidyyli-inositoli-4,5-bisfosfaatti-3-kinaasin (PI3K) katalyyttisen alayksikön alfa-isoformiproteiinin (p110 α , jota koodaa *PIK3CA*-geeni) estäjä. Lisäksi inavolisibi edistää mutatoituneen p110 α :n hajoamista (mutanttihajottaja). PI3K-signaalintireitti on yleisesti häiriintynyt HR-positiivisessa rintasyövässä, usein aktivoivien *PIK3CA*-mutaatioiden vuoksi. Kaksitahoisella vaikutusmekanismillaan inavolisibi estää PI3K-reitin alavirran puoleisten kohteiden, kuten AKT:n, aktiivisuutta, mikä vähentää solujen proliferaatiota ja indusoi apoptoosia *PIK3CA*-mutaatiopositiivisissa rintasyöpäsolulinjoissa.

Kliininen teho ja turvallisuus

Paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeinen rintasyöpä

INAVO120-tutkimuksesta saatujen tietojen perusteella tässä yhteydessä hoidettavien potilaiden määritelmänä on hormonihoitolle resistentit potilaat (tauti on uusiutunut adjuvanttihoitona annetun hormonaalisen hoidon aikana tai 12 kuukauden kuluessa sen päättymisestä), jotka eivät ole saaneet aiempaa hoitoa paikallisesti edenneeseen tai etäpesäkkeiseen tautiinsa.

INAVO120

Itovebi-valmisteen tehoa yhdistelmänä palbosiklibin ja fulvestrantin kanssa arvioitiin vaiheen 3 satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa aikuispotilailla, joilla oli *PIK3CA*-mutaatiopositiivinen, HR-positiivinen, HER2-negatiivinen, paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeinen rintasyöpä, joiden tauti eteni adjuvanttihoitona annetun endokriinisen hoidon aikana tai 12 kuukauden kuluessa sen päättymisestä (hormoniresistentit) ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet systeemistä hoitoa paikallisesti edenneeseen tai etäpesäkkeiseen tautiin. Tutkimuksessa oli mukana potilaita, joiden HbA_{1c}-arvo oli < 6 % ja paastoglukoosi-arvo oli < 126 mg/dl (7 mmol/l) ja jotka olivat saaneet aiemmin endokriinistä (neo)adjuvanttihoitoa, johon kuului CDK4/6-estäjä, jos taudin etenemiseen kulunut aika oli > 12 kuukautta (neo)adjuvanttihoitoon CDK4/6-estäjäosuuden päättymisestä. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli tyypin 1 diabetes tai tyypin 2 diabetes, joka edellytti jatkuvaa antihyperglykeemistä hoitoa tutkimushoidon alussa, potilaat, jotka olivat saaneet aiemmin fulvestranttihoitoa (paitsi osana neoadjuvanttihoitoa, jonka kesto oli ollut ≤ 6 kuukautta), ja potilaat, joilla oli tunnettuja ja hoitamattomia tai aktiivisia keskushermoston etäpesäkkeitä (eteneviä tai oireiden hallintaan antikonvulsanttien tai kortikosteroidien käyttöä edellyttäviä).

PIK3CA-mutaatiostatus määritettiin prospektiivisesti testaamalla plasmasta eristettyä verenkierrossa olevaa kasvaimen DNA:ta (ctDNA) rinnakkaissekvensoinnilla (NGS) (FoundationOne[®] Liquid CDx -määritys tai PredicineCARE[™]), joka tehtiin keskuslaboratoriossa (87,4 %) tai paikallisissa laboratorioissa (12,6 %) kasvainkudos- tai plasmanäytteistä käyttämällä validoituja polymeerasiketjureaktio- (PCR) tai NGS-määrytyksiä. Mukaan voitiin ottaa seuraavat *PIK3CA*-mutaatiot tietyissä aminohappopositioissa: 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 ja M1043I/T/V. Kunkin mukaan otetun potilaan näytteistä tunnistettiin vähintään yhdessä näistä aminohappopositioista vähintään yksi soveltuva *PIK3CA*-mutaatio.

Keskitetyn FoundationOne® Liquid CDx -määrityksen tulosten perusteella yleisimmät *PIK3CA*-muutokset olivat lyhyet variantit aminohapoissa H1047 (n = 115, 42,6 %), E545 (n = 58, 21,5 %) ja E542 (n = 39, 14,4 %). Kahdenkymmenenviiden potilaan näytteissä oli useampia kuin yksi *PIK3CA*-muutos (eli useita *PIK3CA*-mutaatioita), ja 33:lla oli vähemmän yleisiä *PIK3CA*-muutoksia.

Yhteensä 325 potilasta satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko Itovebi 9 mg -valmistetta (n = 161) tai lumelääkettä (n = 164) suun kautta kerran vuorokaudessa yhdistelmänä palbosiklibin ja fulvestrantin kanssa, kunnes tauti eteni tai ilmeni toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä. Lisäksi pre- ja perimenopausaaliset naiset ja miehet saivat LHRH-agonistia koko hoidon ajan. Satunnaistaminen ositettiin viskeraalisen taudin (kyllä tai ei), hormoniresistenssin (primaarinen tai sekundaarinen) ja maantieteellisen alueen (Pohjois-Amerikka/Länsi-Eurooppa, Aasia, muu) mukaan.

Lähtötilanteen demografiset ja sairauteen liittyvät ominaisuudet olivat: mediaani-ikä 54 vuotta (vaihteluväli: 27–79 vuotta, 18,2 % oli $\geq$ 65-vuotiaita); naisia 98,2 %; pre-/perimenopausaalisia 38,2 %; valkoihoisia 58,8 %, aasialaisia 38,2 %, 2,5 % ei tiedossa, 0,6 % mustaihoisia tai afroamerikkalaisia; 6,2 % latinalaisamerikkalaisia; ja Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) -toimintakykyluokka 0 (63,4 %) tai 1 (36,3 %). Tamoksifeeni (56,9 %) ja aromataasin estäjät (50,2 %) olivat yleisimmin käytettyjä endokriinisia adjuvanttihoitoja. Kolme (0,9 %) potilasta oli saanut aiemmin CDK4/6-estäjähoitoa. Potilaiden demografiset tiedot ja sairauden ominaisuudet lähtötilanteessa olivat tasapainossa ja vertailukelpoiset tutkimushaarojen välillä.

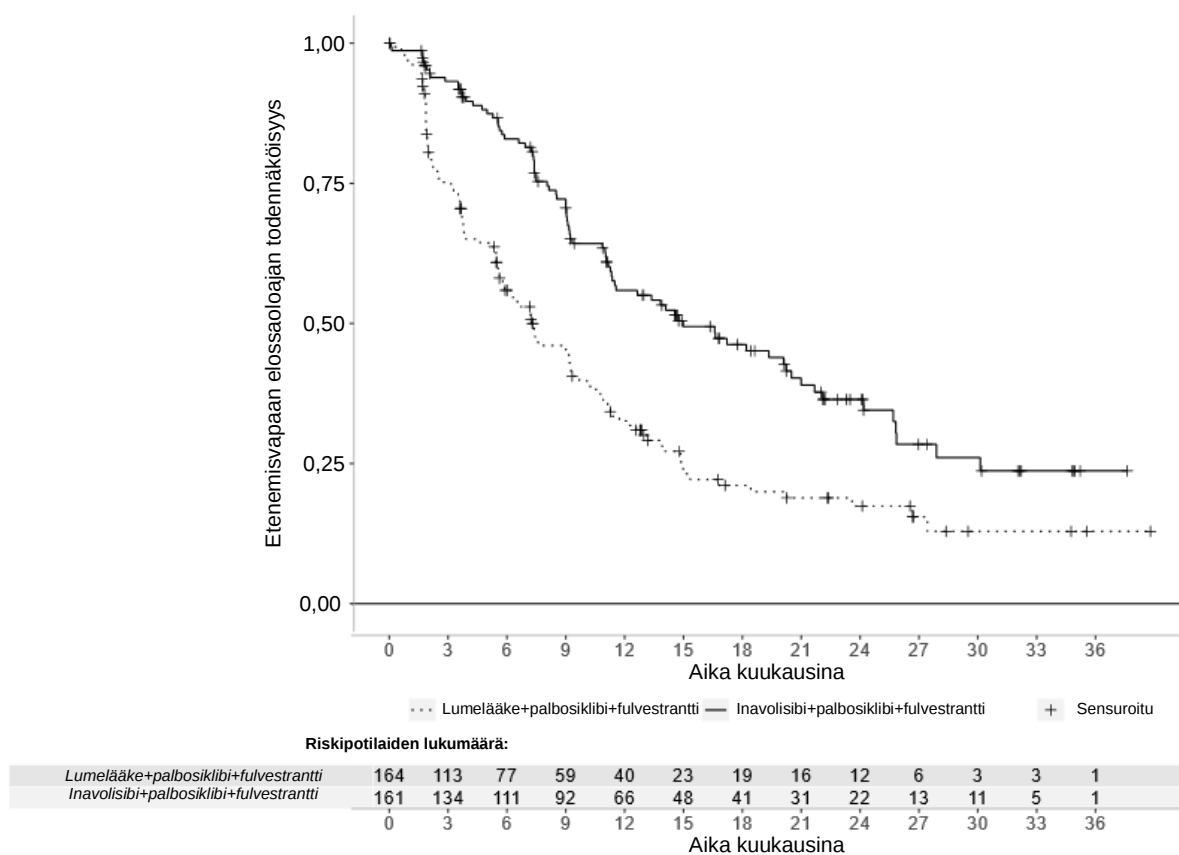
Ensisijainen tehoa mittaava tulosmuuttuja oli tutkijalääkärin arvioima etenemisvapaa elossaoloaika (PFS) RECIST-kriteerien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) version 1.1 mukaisesti. Toissijaisia tehoa mittaavia tulosmuuttujia olivat kokonaiselossaoloaika (OS), objektiivinen vasteprosentti (ORR), paras kokonaisvaste (BOR), kliininen hyötyprosentti (CBR), vasteen kesto (DOR) ja aika kivun, fyysisen toimintakyvyn, roolitoiminnan ja yleisen terveydentilan/terveyteen liittyvän elämänlaadun (HRQoL) vahvistettuun heikkenemiseen.

Yhteenvedon tehoa koskevista tuloksista esitetään taulukossa 7, kuvassa 1 ja kuvassa 2. Tutkijalääkärin arvioimien etenemisvapaan elossaolon tulosten tukena olivat johdonmukaiset tulokset sokkoutetusta, riippumattomasta keskitetystä arvioinnista (BICR, blinded independent central review).

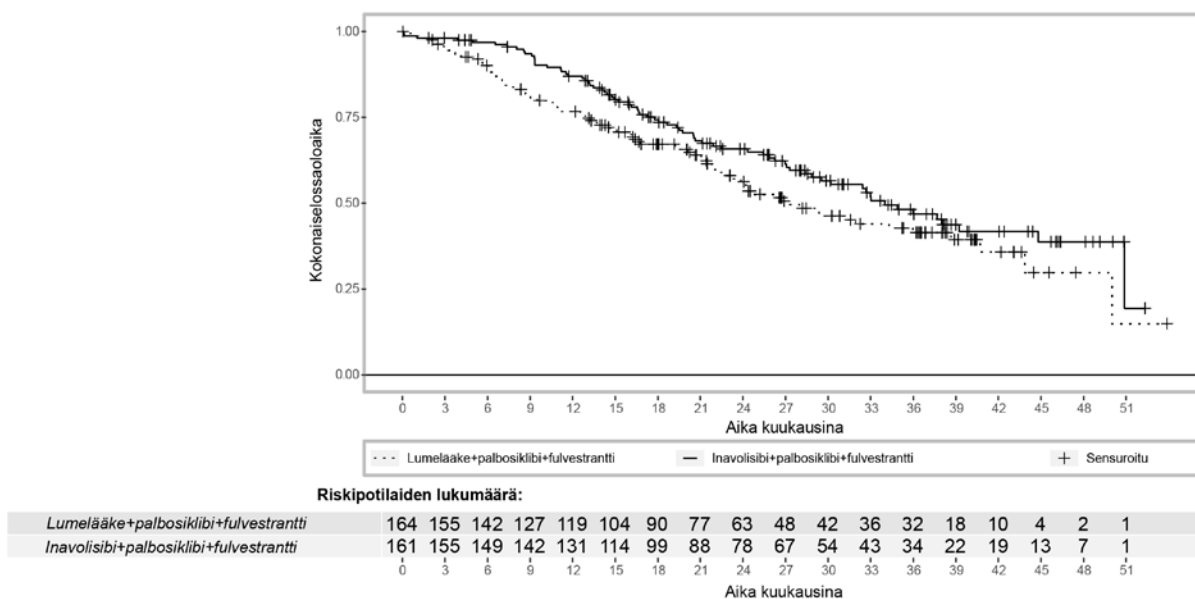
Taulukko 7: Paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeistä rintasyöpää sairastaneiden potilaiden tehoa koskevat tulokset INAVO120-tutkimuksessa

Tehon päätetapahtuma	Itovebi + palbosiklibi + fulvestrantti N = 161	Lumelääke + palbosiklibi + fulvestrantti N = 164
Tutkijalääkärin arvioima etenemisvapaa elossaoloaika ^a		
Potilaat, joilla esiintyi tapahtuma, n (%)	82 (50,9)	113 (68,9)
Mediaani, kuukautta (95 %:n luottamusväli)	15 (11,3; 20,5)	7,3 (5,6; 9,3)
Riskitiheyksien suhde (95 %:n luottamusväli)	0,43 (0,32; 0,59)	
p-arvo	< 0,0001	
Kokonaiselossaoloaika ^{b,c}		
Potilaat, joilla esiintyi tapahtuma, n (%)	72 (44,7)	82 (50)
Mediaani, kuukautta (95 %:n luottamusväli)	34 (28,4; 44,8)	27 (22,8; 38,7)
Riskitiheyksien suhde (95 %:n luottamusväli)	0,67 (0,48; 0,94)	
p-arvo	0,0190	
Objektiivinen vasteprosentti ^{b,d}		
Potilaat, joilla oli täydellinen vaste tai osittainen vaste, n (%)	101 (62,7)	46 (28)
95 %:n luottamusväli	(54,8; 70,2)	(21,3; 35,6)
p-arvo	< 0,0001	
Vasteen kesto ^b		
Vasteen keston mediaani, kuukautta (95 %:n luottamusväli)	19,2 (14,7; 28,3)	11,1 (8,5; 20,2)
^a RECIST-kriteerien version 1.1 mukaisesti. Perustuu ensisijaiseen analyysiin (tiedonkeruun katkaisupäivämäärä: 29.9.2023). ^b Lopullisen kokonaiselossaoloajan analyysin perusteella (tiedonkeruun katkaisupäivämäärä: 15.11.2024). ^c Ennalta määriteltä tilastollisen merkitsevyyden raja oli $p < 0,0469$. ^d RECIST-kriteerien version 1.1 mukaisesti. Objektiivinen vasteprosentti on niiden potilaiden osuus, joilla on tutkijalääkärin arvion mukaan täydellinen tai osittainen vaste kahtena peräkkäisenä kertana ≥ 4 viikon välein.		

Kuva 1: Tutkijalääkärin arvioima etenemisvapaa elossaoloaika INAVO120-tutkimuksessa potilailla, joilla oli paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeinen rintasyöpä



Kuva 1 Kokonaiselossaoloaika INAVO120-tutkimuksessa potilailla, joilla oli paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeinen rintasyöpä



Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Itovebi-valmisteen käytöstä rintasyövän hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Inavolisibin farmakokinetiikka määritettiin terveillä tutkittavilla ja potilailla, joilla oli paikallisesti edenneitä tai etäpesäkkeisiä *PIK3CA*-mutaatiopositiivisia kiinteitä kasvaimia, mukaan lukien rintasyöpä, suun kautta otettavan annostuksen ollessa 6–12 mg päivässä, ja terveillä tutkittavilla 9 mg:n kerta-annoksella.

Inavolisibin farmakokinetiikka esitetään hyväksytyn suositellun annoksen antamisen jälkeisenä geometrisenä keskiarvona (geometrinen variaatiokerroin [geo CV] %), ellei toisin mainita. Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella inavolisibin vakaan tilan AUC-arvo oli 1 019 h*ng/ml (29 %) ja C_{max} -pitoisuus oli 67 ng/ml (28 %). Vakaan tilan pitoisuudet ennustettiin saavutettavan 5. vuorokauteen mennessä.

Kun valmistetta annettiin 9 mg kerran vuorokaudessa, kertymissuhteen geometrinen keskiarvo oli noin 2-kertainen.

Imeytyminen

Plasman enimmäispitoisuuden saavuttamiseen (T_{max}) kului keskimäärin 3 tuntia (mediaani; vaihteluväli: 0,5–4 tuntia) vakaassa tilassa, kun inavolisibia annettiin 9 mg vuorokaudessa paastotilassa.

Suun kautta otetun inavolisibin absoluuttinen biologinen hyötyosuus oli 76 %.

Ruoan vaikutus

Ruoalla ei havaittu olevan kliinisesti merkittävää vaikutusta inavolisibialtistukseen. Kun aterian jälkeistä ja paastotilassa mitattua AUC₀₋₂₄-arvoa verrattiin, geometrinen keskiarvojen suhde (GMR) (90 %:n luottamusväli) oli 0,895 (0,737–1,09) kerta-annoksen jälkeen ja 0,876 (0,701–1,09) vakaassa tilassa. Kun ruoan kanssa otettua valmistetta verrattiin paastotilaan, C_{max} -pitoisuuden GMR-suhde (90 %:n luottamusväli) oli 0,925 (0,748–1,14) kerta-annoksen jälkeen ja 0,910 (0,712–1,16) vakaassa tilassa.

Jakautuminen

Inavolisibi sitoutuu ihmisellä plasman proteiineihin 37-prosenttisesti, eikä tämä sitoutuminen vaikuta olevan pitoisuudesta riippuvaista testatulla pitoisuusalueella (0,1–10 µM). Ihmisillä suun kautta otetun annoksen arvioitu vakaan tilan jakautumistilavuus on populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella 155 l (26 %).

Biotransformaatio

Kun terveille tutkittaville annettiin suun kautta yksi radioaktiivisesti leimattu 9 mg:n inavolisibiannos, kanta-aine oli merkittävin lääkkeeseen liittyvä yhdiste plasmassa ja virtsassa. Hydrolyysi oli pääasiallinen metaboliareitti. Inavolisibin metaboliaan osallistuvia spesifisiä hydrolysoivia entsyymejä ei tunnistettu.

Eliminaatio

Kun terveille tutkittaville annettiin suun kautta yksi radioaktiivisesti leimattu 9 mg:n inavolisibiannos, 48,5 % annetusta annoksesta erittyi virtsaan (40,4 % muuttumattomana) ja 48 % ulosteeseen (10,8 % muuttumattomana).

Kliinisissä tutkimuksissa inavolisibin yksilöllisen eliminaation puoliintumisajan estimaattien geometrinen keskiarvo oli populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella 15 tuntia (24 %) 9 mg:n kerta-annoksen jälkeen. Inavolisibin arvioitu kokonaispuhdistuma on 8,8 l/h (29 %).

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Suppeat tiedot viittaavat annossuhteisyyteen testatulla annosalueella (6–12 mg) kerta-annoksen $C_{\max}$ -pitoisuuden ja AUC_{0-24} -arvon sekä vakaan tilan AUC_{0-24} -arvon osalta. Vakaan tilan $C_{\max}$ -pitoisuuden osalta tulokset viittaavat kuitenkin ei-suhteisyyteen.

Lääkkeiden yhteisvaikutukset

Kliinisten tutkimusten tulokset osoittivat, että inavolisibin pääasialliset metaboliitit eivät ole CYP-entsyymivälitteisiä. Se viittaa siihen, että inavolisibin ja CYP:n estäjien tai induktorien välisten kliinisesti oleellisten yhteisvaikutusten todennäköisyys on pieni. Lisäksi *in vitro* -tulokset osoittivat, että inavolisibi ei estä CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19- eikä CYP2D6-entsyymiä.

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että inavolisibi ei vaikuta estävän mitään oleellisista testatuista lääkkeiden kuljettajaproteiineista. Lisäksi inavolisibi on P-glykoproteiinin (P-gp) ja rintasyöpäresistenssiproteiinin (BCRP) substraatti *in vitro*. Inavolisibin yleisten farmakokineettisten ominaisuuksien perusteella P-gp:n ja/tai BCRP:n estäjät tai induktorit eivät oletettavasti kuitenkaan aiheuta kliinisesti merkittävää lääkkeiden välistä yhteisvaikutusta inavolisibin kanssa.

Erityispopulaatioryhmät

Iäkkäät potilaat

Inavolisibin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkityksellisiä eroja 65 vuotta täyttäneiden ja alle 65-vuotiaiden potilaiden välillä populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella. Itovebi-valmistetta INAVO120-tutkimuksessa saaneista 162 potilaasta 24 potilasta oli ≥ 65 -vuotiaita.

Munuaisten vajaatoiminta

Populaatiofarmakokineettiset analyysit osoittivat, että lievä munuaisten vajaatoiminta ei ole kliinisesti merkityksellinen kovariaatti inavolisibialtistuksessa. Inavolisibin farmakokinetiikka potilailla, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta (eGFR-arvo $60 - < 90$ ml/min), oli samanlaista kuin potilailla, joiden munuaisten toiminta oli normaali. Inavolisibin AUC-arvo oli 73 % suurempi ja $C_{\max}$ -pitoisuus oli 11 % suurempi potilailla, joilla oli keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR $30 - < 60$ ml/min), ja 123 % ja 33 % suurempi potilailla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR < 30 ml/min), verrattuna potilaisiin, joilla munuaisten toiminta oli normaali (eGFR-arvo ≥ 90 ml/min).

Maksan vajaatoiminta

Populaatiofarmakokineettiset analyysit osoittivat, että lievä maksan vajaatoiminta ei ole kliinisesti merkityksellinen kovariaatti inavolisibialtistuksessa. Inavolisibin farmakokinetiikka lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kokonaisbilirubiini $> ULN - \leq 1,5 \times ULN$ tai ASAT $> ULN$ ja kokonaisbilirubiini $\leq ULN$) oli samankaltaista kuin potilailla, joiden maksan toiminta oli normaalia. Keskivaikean ja vaikean maksan vajaatoiminnan vaikutusta inavolisibin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Genotoksisuus

Inavolisibi ei ollut mutageeninen bakteereilla tehdyssä mutageneesimäärityksessä.

Inavolisibi oli klastogeeninen *in vitro*; inavolisibin aiheuttamasta genotoksisuudesta (klastogeenisuus, aneugeenisuus tai DNA-vauriot) *in vivo* ei kuitenkaan ollut näyttöä mikrotuma- ja komeettatutkimuksessa rotilla. Tutkimuksessa käytettiin suurinta siedettyä annosta (MTD), joka oli 16-kertainen verrattuna kliiniseen 9 mg:n annokseen.

Karsinogeenisuus

Inavolisibilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

Kehitystoksisuus

Sprague-Dawley-rotilla tehdyssä alkion ja sikiön kehitystä koskevassa tutkimuksessa tunnistettiin inavolisibiin liittyviä annoksesta riippuvaisia vaikutuksia alkion ja sikiön kehitykseen, mukaan lukien sikiön painon ja istukan painon lasku, alkion kiinnittymisen jälkeinen alkion menettäminen, sikiön elinkelpoisuuden heikkeneminen ja teratogeenisuus (sikiön ulkoiset, sisäelinten ja luuston epämuodostumat). Emon suurin altistus ilman hättävää vaikutuksia (NOAEL) oli 0,2-kertainen verrattuna kliiniseen 9 mg:n annokseen.

Hedelmällisyys

Inavolisibilla ei ole tehty erityisesti hedelmällisyyttä koskevia tutkimuksia.

Urosrotilla havaittiin annoksesta riippuvaa eturauhasen ja rakkularauhasen atrofiaa ja elinten painon laskua ilman mikroskooppista korrelaattia lisäkiveksessä ja kiveksissä (NOAEL-altistus oli suurempi kuin 0,4-kertainen verrattuna kliiniseen 9 mg:n annokseen). Nämä löydökset olivat palautuvia. Uroskoirilla havaittiin 4 viikon annostelun jälkeen (suuremmalla kuin 2-kertaisella altistuksella verrattuna kliiniseen 9 mg:n annokseen) fokaalista siementiehyiden sisällön ja kivesten monitumaisten spermatidien fokaalista tiivistymistä sekä lisäkivesten epiteelidegeneraatiota/-nekroosia. Kun hoitoa oli annettu 3 kuukauden ajan enintään 1,2-kertaisella altistuksella verrattuna kliiniseen 9 mg:n annokseen, suurimman hättävää vaikutuksettomaa altistuksen (NOAEL) yhteydessä, joka oli 0,4-kertainen verrattuna altistukseen kliinisellä 9 mg:n annoksella, havaittiin siittiöiden kokonaismäärän vähentyneen palautuvasti, mutta kiveksissä tai lisäkiveksissä ei havaittu inavolisibiin liittyviä mikroskooppisia löydöksiä eikä vaikutuksia siittiöpitoisuuteen tai siittiöiden liikkuvuuteen tai morfologiaan.

Naarasrotilla havaittiin hyvin vähäistä tai lievää kohdun ja emättimen atrofiaa, munarakkuloiden vähenemistä ja löydöksiä, jotka viittaavat kiimakierroksen keskeytymiseen/muutokseen (1,2-kertaisella altistuksella verrattuna kliiniseen 9 mg:n annokseen). NOAEL-altistus oli 0,5-kertaista verrattuna kliiniseen 9 mg:n annokseen. Näitä löydöksiä ei havaittu 4 viikon toksisuustutkimuksen toipumisjakson jälkeen. Toipumista ei arvioitu rotilla tehdyssä 3 kuukauden tutkimuksessa.

Muuta

Seuraavia hättävää vaikutuksia ei ole todettu kliinisissä tutkimuksissa, mutta niitä on todettu koe-eläimillä, jotka ovat saaneet hoitoannoksia vastaavia määriä lääkeainetta. Siksi haitoilla voi olla kliinistä merkitystä. Koirilla esiintyi inflammaatiota ja rotilla silmän mykiön rappeutumista. Tulehdus on yhdenmukainen PI3K:n eston odotettujen farmakologisten vaikutusten kanssa, ja se oli yleensä annoksesta riippuvaa ja korjautuvaa. Joillakin rotilla havaittiin vähäistä korjautumatonta mykiökuitujen rappeutumista (3,6-kertaisella altistuksella kliiniseen 9 mg:n annokseen nähden).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Itovebi 3 mg ja 9 mg tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti
Magnesiumstearaatti (E 470b)
Mikrokiteinen selluloosa (E 460)
Natriumtärkkelysglykolaatti

Itovebi 3 mg kalvopäällyste

Polyvinyylialkoholi, osittain hydrolysoitu
Titaanidioksidi (E 171)
Makrogoli
Talkki (E 553b)
Punainen rautaoksidi (E 172)

Itovebi 9 mg kalvopäällyste

Polyvinyylialkoholi, osittain hydrolysoitu
Titaanidioksidi (E 171)
Makrogoli
Talkki (E 553b)
Punainen rautaoksidi (E 172)
Keltainen rautaoksidi (E 172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Al/Al (alumiini/alumiini) -yksittäispakatut läpipainopakkaukset pahvikoteloissa, joissa on 28 × 1 kalvopäällysteistä tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1942/001

EU/1/25/1942/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18. heinäkuuta 2025

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

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

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTELUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KARTONKIKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Itovebi 3 mg kalvopäällysteiset tabletit
inavolisibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 3 mg inavolisibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosia. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen

28 × 1 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1942/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

itovebi 3 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Itovebi 3 mg tabletit
inavolisibi

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

Roche Registration GmbH

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Ma Ti Ke To Pe La Su

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KARTONKIKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Itovebi 9 mg kalvopäällysteiset tabletit
inavolisibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 9 mg inavolisibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosia. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Tabletti, kalvopäällysteinen

28 × 1 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1942/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

itovebi 9 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Itovebi 9 mg tabletit
inavolisibi

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

Roche Registration GmbH

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Ma Ti Ke To Pe La Su

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Itovebi 3 mg kalvopäällysteiset tabletit

Itovebi 9 mg kalvopäällysteiset tabletit

inavolisibi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Itovebi on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Itovebi-valmistetta
3. Miten Itovebi-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Itovebi-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Itovebi on ja mihin sitä käytetään

Mitä Itovebi on

Itovebi sisältää vaikuttavana aineena inavolisibia, joka kuuluu PI3K:n estäjiksi kutsuttujen lääkkeiden ryhmään.

Mihin Itovebi-valmistetta käytetään

Itovebi-valmistetta käytetään aikuisille, joilla on tietyn tyyppinen rintasyöpä:

- ER-positiivinen (estrogeenireseptoriposiitivinen)
- HER2-negatiivinen (ihmisen epidermaalinen kasvutekijä reseptori 2 -negatiivinen).

Sitä käytetään potilaille, joiden syöpä on uusiutunut hormonaalisen syöpähoidon aikana tai 12 kuukauden kuluessa hormonaalisen syöpähoidon päättymisestä. Itovebi-valmistetta käytetään, kun potilaan syöpä on seuraavanlainen:

- siinä on muutos (mutaatio) *PIK3CA*-nimisessä geenissä ja
- se on levinnyt lähellä oleviin kudoksiin tai imusolmukkeisiin tai muualle kehoon (etäpesäkkeinen).

Jos potilas on aiemmin saanut hoitoa lääkkeellä, joka on CDK 4/6:n estäjä, CDK 4/6:n estäjähoidon lopettamisen ja rintasyövän uusiutumisen välisen ajan pitää olla vähintään 12 kuukautta.

Lääkäri tutkii ennen Itovebi-hoidon aloittamista syöpäsi *PIK3CA*-mutaation suhteen.

Miten Itovebi vaikuttaa

Itovebi vaikuttaa estämällä p110 alfa -nimisen proteiinin vaikutuksia. Tätä proteiinia tuottaa *PIK3CA*-geeni, jonka mutaatio voi saada syöpäsolut kasvamaan ja lisääntymään nopeammin. Estämällä tämän proteiinin vaikutusta Itovebi voi vähentää syövän kasvua ja leviämistä ja auttaa tuhoamaan syöpäsoluja.

Minkä muiden lääkkeiden kanssa Itovebi-valmistetta annetaan

Itovebi-valmistetta käytetään yhdessä palbosiklibin ja fulvestrantin kanssa, jotka ovat rintasyövän hoitoon käytettäviä lääkkeitä.

Naisille, joilla ei vielä ole ollut vaihdevuosisia, sekä miehille Itovebi-hoitoon yhdistetään myös lääke nimeltä luteinisoivaa hormonia vapauttavan hormonin (LHRH) agonisti.

Lue lisätietoja näiden lääkkeiden pakkausselosteista.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Itovebi-valmistetta

Älä ota Itovebi-valmistetta

- jos olet allerginen inavolisibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Itovebi-valmistetta, jos sinulla on joskus ollut

- korkeat verensokeriarvot, diabetes tai korkean verensokeripitoisuuden (hyperglykemian) merkkejä, kuten voimakasta janon tunnetta ja suun kuivumista, tihentynyttä virtsaamistarvetta, lisääntynyttä virtsamäärää, väsymystä, pahoinvointia, lisääntynyttä ruokahalua ja samanaikaista painon laskua, näön sumenemista ja/tai pyöräytyksen tunnetta
- munuaisvaivoja.

Kerro heti lääkärille, jos sinulle kehittyy seuraavien haittavaikutusten oireita Itovebi-hoidon aikana (ks. lisätietoja kohdasta 4, Vakavat haittavaikutukset):

- korkea verensokeripitoisuus (hyperglykemia) – lääkäri saattaa kehottaa sinua juomaan enemmän vettä Itovebi-hoidon aikana
- suun limakalvon tulehdus (stomatiitti).

Lääkärin voi olla tarpeen hoitaa näitä oireita, tauottaa hoito, pienentää annosta tai lopettaa Itovebi-hoito kokonaan.

Seuranta Itovebi-hoidon aikana

Lääkäri ottaa verikokeita ennen Itovebi-hoitoa ja säännöllisesti hoidon aikana. Näin seurataan verensokeriarvoja.

Lääkäri saattaa myös kehottaa sinua seuraamaan verensokeriasi kotona Itovebi-hoidon aikana.

- Lääkäri kertoo sinulle tarkasti, milloin sinun on mitattava verensokerisi.
- Tätä tarvitaan useammin ensimmäisten 4 hoitoviikon aikana. Jos et ole varma, miten verensokeri mitataan, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

Tulosten perusteella lääkäri ryhtyy tarvittaviin toimenpiteisiin, kuten määrää sinulle lääkettä verensokeriarvojen alentamiseksi. Tarvittaessa lääkäri voi päättää pitää Itovebi-hoidossa tauon tai

pienentää Itovebi-annostasi, jotta verensokeripitoisuutesi pienenee. Lääkäri saattaa myös päättää lopettaa Itovebi-hoidon pysyvästi.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei saa antaa alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille. Itovebi-valmistetta ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Itovebi

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä, sillä Itovebi-valmiste voi voimistaa tai heikentää joidenkin lääkkeiden tehoa. Tämä koskee myös ilman reseptiä saatavia lääkkeitä sekä rohdosvalmisteita.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle erityisesti, jos käytät seuraavia:

- alfentaniili (kivun hoitoon ja nukutukseen [anestesiaan] käytettävä lääke)
- astemitsoli (allergioiden hoitoon käytettävä lääke)
- sisapridi (näärstyksen ja hapon ruokatorveen nousemisen hoitoon käytettävä lääke)
- paklitakseli (erilaisten syöpien hoitoon käytettävä lääke)
- kinidiini (tietäntyyppisten sydämen rytmihäiriöiden hoitoon käytettävä lääke)
- varfariini (veritulppeien hoitoon tai ennalta ehkäisyyn käytettävä lääke)
- kouristuskohhausten ennalta ehkäisyyn käytettävät lääkkeet (kuten fenytoiini ja S-mefenytoiini)
- immuunijärjestelmään vaikuttavat lääkkeet (siklosporiini, sirolimuusi ja takrolimuusi).

Tässä ei välttämättä luetella kaikkia lääkkeitä, joilla voi olla yhteisvaikutuksia Itovebi-valmisteen kanssa. Jos et ole varma, kuuluuko jokin lääkkeistäsi edellä mainittuihin lääkkeisiin, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

Raskaus

- Älä ota Itovebi-valmistetta, jos olet raskaana. Itovebi voi vahingoittaa syntymätöntä lastasi.
- Jos voit tulla raskaaksi, lääkäri tarkistaa ennen Itovebi-hoidon aloittamista, ettet ole raskaana. Tämä voi sisältää raskaustestin.
- Jos tulet raskaaksi tämän lääkkeen käytön aikana, kerro siitä heti lääkärille.
- Jos suunnittelet lapsen hankkimista tai kumppanisi suunnittelee lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ehkäisy miehille ja naisille

- Jos olet nainen ja voit tulla raskaaksi, sinun pitää käyttää ei-hormonaalista ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja yhden viikon ajan Itovebi-hoidon lopettamisen jälkeen. Kysy lääkäriltä tai apteekista sopivista menetelmistä.
- Jos olet mies ja sinulla on naiskumppani, joka on raskaana tai saattaa tulla raskaaksi, sinun on käytettävä kondomia hoidon aikana ja yhden viikon ajan Itovebi-hoidon lopettamisen jälkeen.

Imetys

- Älä imetä Itovebi-hoidon aikana äläkä yhteen viikkoon Itovebi-hoidon lopettamisen jälkeen. Ei tiedetä, erittykö tämä lääke äidinmaitoon ja voiko se vahingoittaa lastasi.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Itovebi saattaa vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Jos sinua väsyttää Itovebi-hoidon aikana, ole erityisen varovainen ajaessasi autoa tai käyttäessäsi työkaluja tai koneita. Et saa ajaa autoa etkä käyttää koneita ennen kuin olet varma, ettei kykysi suoriutua tällaisista toimista ole heikentynyt.

Itovebi sisältää laktoosia ja natriumia

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kalvopäällysteinen tabletti eli sen voidaan sanoa olevan "natriumiton".

3. Miten Itovebi-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Kuinka paljon Itovebi-valmistetta otetaan

Itovebi-valmisteen tavanomainen aloitusannos on 9 mg kerran päivässä.

Lääkäri päättää sinulle sopivan annoksen. Sinulle voidaan kuitenkin määrätä

- 6 mg kerran päivässä tai
- 3 mg kerran päivässä.

Lääkäri saattaa muuttaa Itovebi-annostasi sen mukaan, miten reagoit Itovebi-hoitoon. Jos sinulla on tiettyjä haittavaikutuksia, lääkäri saattaa pyytää sinua muuttamaan annostasi pienemmäksi, keskeyttämään hoidon joksikin aikaa tai lopettamaan hoidon.

Miten Itovebi-valmistetta otetaan

Ota Itovebi kerran vuorokaudessa ruoan kanssa tai ilman ruokaa. Kun otat Itovebi-tabletit samaan aikaan joka päivä, sinun on helpompi muistaa, milloin on lääkkeen ottamisen aika.

Itovebi-tabletit niellään kokonaisina eikä niitä saa pureskella, murskata eikä jakaa ennen nielemistä. Älä niele tablettia, joka on rikkoutunut, halkeillut tai muutoin vaurioitunut, sillä et välttämättä saa täyttä annosta.

Miten pitkään Itovebi-valmistetta otetaan

Jatka Itovebi-valmisteen käyttöä joka päivä niin pitkään kuin lääkäri määrää.

Kyseessä on pitkäaikaishoito, joka saattaa kestää useita kuukausia tai vuosia. Lääkäri seuraa vointiasi säännöllisesti varmistaakseen, että hoito vaikuttaa halutulla tavalla.

Jos sinulla on kysyttävää Itovebi-hoidon kestosta, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

Jos otat enemmän Itovebi-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän Itovebi-valmistetta kuin sinun pitäisi, ota heti yhteyttä lääkäriin tai mene heti sairaalaan. Ota lääkepakkaus ja pakkausseloste mukaasi.

Jos unohdat ottaa Itovebi-valmistetta

Jos unohdat ottaa Itovebi-annoksen, voit silti ottaa sen enintään 9 tunnin kuluttua tavanomaisesta ottamisajankohdasta.

- Jos annoksen normaalista ottamisajankohdasta on kulunut yli 9 tuntia, jätä sen päivän annos väliin.

- Ota seuraavana päivänä annos tavanomaiseen aikaan.

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos oksennat heti Itovebi-annoksen ottamisen jälkeen

Jos oksennat Itovebi-annoksen ottamisen jälkeen, älä ota sinä päivänä uutta annosta. Ota seuraavana päivänä normaali Itovebi-annos tavanomaiseen aikaan.

Jos lopetat Itovebi-valmisteen oton

Älä lopeta Itovebi-valmisteen ottamista, ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin tai ellei sinulle ilmaannu vakavia haittavaikutuksia (ks. kohta 4, Mahdolliset haittavaikutukset), sillä hoidon lopettaminen saattaa pahentaa sairauttasi.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kerro lääkärille, jos sinulle ilmaantuu seuraavia haittavaikutuksia Itovebi-hoidon aikana. Lääkärin on mahdollisesti hoidettava näitä oireita, tauotettava Itovebi-hoito, pienennettävä annosta tai lopetettava hoito pysyvästi.

Vakavat haittavaikutukset

Jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista haittavaikutuksista, lopeta tämän lääkkeen käyttö ja kerro asiasta heti lääkärille:

- korkea verensokeri (hyperglykemia): (hyvin yleinen; voi esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä); sen oireita ovat:
 - hengitysvaikeudet
 - pahoinvointi ja oksentelu (yli 2 tunnin ajan)
 - vatsakipu, voimakas janon tunne tai suun kuivuminen
 - tavallista tiheämpi virtsaamistarve tai virtsamäärän lisääntyminen
 - näön sumeneminen
 - epätavallisen voimakas ruokahalun lisääntyminen
 - painon lasku, hedelmäiseltä tuoksuva hengitys
 - kasvojen punoitus ja ihon kuivuminen sekä epätavallinen uneliaisuus tai väsymys.
- suun limakalvotulehdus (stomatiitti): (hyvin yleinen; voi esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä); sen oireita ovat:
 - kipu
 - punoitus
 - turvotus
 - haavaumat suussa.
- korkean verensokeripitoisuuden vakava komplikaatio, johon liittyy veren suuri ketoainepitoisuus, joka voi muuttaa veren happamammaksi (ketoasidoosi) (melko harvinainen; voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta); sen oireita voivat olla:
 - hengitysvaikeudet
 - päänsärky
 - pahoinvointi
 - oksentelu.

Muut haittavaikutukset

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos huomaat jonkin seuraavista haittavaikutuksista tai jos ne pahenevat:

Hyvin yleiset (voivat esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä)

- ripuli
- verihiutaleiden (osallistuvat veren hyytymiseen) vähäinen määrä (trombosytopenia), mikä voi aiheuttaa epätavallista mustelmien muodostumista tai verenvuotoa
- väsymys
- vähäinen veren punasolujen määrä (anemia), mikä voi aiheuttaa väsymystä, huonovointisuutta ja ihon kalpeutta
- pahoinvointi
- ihottuma
- ruokahalun heikentyminen
- päänsärky
- hiustenlähtö tai hiusten oheneminen (alopecia)
- painonlasku
- suurentunut alaniiniaminotransferaasipitoisuus (eräs maksaentsyymi) verikokeessa
- matala kaliumpitoisuus verikokeessa
- vatsakipu
- oksentelu
- ihon kuivuminen
- virtsatieinfektio

Yleiset (voivat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä)

- matala kalsiumpitoisuus verikokeessa
- silmien kuivuminen
- ruoansulatushäiriöt (dyspepsia)
- suuri insuliinipitoisuus (hormoni, joka auttaa elimistöä käyttämään sokeria energian tuottamiseen) verikokeessa
- makuhäiriö (dysgeusia)
- ihotulehdus ja ihottuma (dermatiitti)
- karvatuppien infektio tai tulehdus (follikuliitti).

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos huomaat jonkin näistä haittavaikutuksista tai jos ne pahenevat.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Itovebi-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Älä käytä tätä lääkettä, jos pakkaus on vahingoittunut tai sitä on peukaloitu tai tabletti on rikkoutunut, halkeillut tai muuten vahingoittunut.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojat luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Itovebi sisältää

- Vaikuttava aine on inavolisibi.
- Yksi 3 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 3 mg inavolisibia.
- Yksi 9 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää 9 mg inavolisibia.

Muut aineet ovat:

- Tabletin ydin (3 mg ja 9 mg kalvopäällysteiset tabletit): laktoosimonohydraatti, magnesiumstearaatti (E 470b), mikrokiteinen selluloosa (E 460), natriumtärkkelysglykolaatti (ks. kohta 2, Itovebi sisältää laktoosia ja natriumia).
- Kalvopäällyste (3 mg kalvopäällysteiset tabletit): osittain hydrolysoitu polyvinyylialkoholi, titaanidioksidi (E 171), makrogoli, talkki (E 553b) ja punainen rautaoksidi (E 172).
- Kalvopäällyste (9 mg kalvopäällysteiset tabletit): osittain hydrolysoitu polyvinyylialkoholi, titaanidioksidi (E 171), makrogoli, talkki (E 553b), punainen rautaoksidi (E 172) ja keltainen rautaoksidi (E 172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Itovebi 3 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat punaisia, pyöreitä, kuperia tabletteja, joissa on toisella puolella kaiverrus "INA 3". Läpimitta noin 6 mm.

Itovebi 9 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat vaaleanpunaisia, soikeita tabletteja, joissa on toisella puolella kaiverrus "INA 9". Koko noin 13 mm (pituus), 6 mm (leveys).

Itovebi kalvopäällysteiset tabletit toimitetaan kartonkikoteloissa, jotka sisältävät 28 × 1 kalvopäällysteistä tablettia yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.