

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Itovebi 3 mg filmuhúðaðar töflur

Itovebi 9 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Itovebi 3 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 3 mg af inavolisíbi.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 22 mg af laktósa.

Itovebi 9 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 9 mg af inavolisíbi.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 66 mg af laktósa.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Itovebi 3 mg filmuhúðaðar töflur

Rauð, kringlótt kúpt filmuhúðuð tafla með áletruninni „INA 3“ öðrum megin. Þvermál: u.þ.b. 6 mm.

Itovebi 9 mg filmuhúðaðar töflur

Bleik, sporöskjulaga, filmuhúðuð tafla með áletruninni „INA 9“ öðrum megin. Stærð: u.þ.b. 13 mm (lengd), 6 mm (breidd).

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Itovebi, ásamt palbociclibi og fulvestranti, er notað í meðferð fullorðinna sjúklinga með *PIK3CA*-stökkbreytt, estrógenviðtaka (ER)-jákvætt, HER2-neikvætt brjóstakrabbamein sem er staðbundið langt gengið eða með meinvörpum, í kjölfar endurkomu sjúkdómsins meðan á viðbótarinnkirtlameðferð stendur eða innan 12 mánaða eftir að henni lýkur (sjá kafla 5.1).

Hjá sjúklingum sem áður hafa fengið meðferð með CDK 4/6-hemli sem undirbúningsmeðferð eða viðbótar meðferð ættu að hafa liðið a.m.k. 12 mánuðir frá því að meðferð með CDK 4/6-hemli lauk og þar til endurkominn sjúkdómur greindist.

Hjá konum sem geta orðið þungaðar eða á breytingaskeiði og hjá körlum skal veita innkirtlameðferð samhliða LHRH-örva (luteinising hormone-releasing hormone agonist).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af krabbameinsmeðferð skal hefja meðferð með Itovebi.

Velja skal sjúklinga með ER-jákvætt, HER2-neikvætt brjóstakrabbamein sem er staðbundið langt gengið eða með meinvörpum til meðferðar með Itovebi á þeim grunni að þeir hafi eina eða fleiri *PIK3CA*-stökkbreytingu í æxlis- eða plasmásýni sem mælt er með CE-merktu lækningatæki til greiningar *in vitro* með samsvarandi ætluðum tilgangi (sjá kafla 5.1). Ef slíkt tæki með CE-merkingu er ekki tiltækt skal nota annað gildað próf. Ef stökkbreyting greinist ekki í annarri tegund sýnis kann stökkbreyting að greinast í hinni tegund sýnis, ef tiltækt er.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af Itovebi er 9 mg til inntöku einu sinni á dag með eða án matar.

Gefa skal Itovebi samhliða palbociclibi og fulvestranti. Ráðlagður skammtur palbociclibs er 125 mg til inntöku einu sinni á dag í 21 dag í röð en síðan skal engin meðferð veitt í 7 daga í samtals 28 daga meðferðarlotu. Ráðlagður skammtur fulvestrants er 500 mg gefin í vöðva á dögum 1, 15 og 29, eftir það mánaðarlega. Sjá má frekari upplýsingar í samantektum á eiginleikum lyfs fyrir palbociclib og fulvestrant.

Meðferð kvenna sem geta orðið þungaðar eða á breytingaskeiði og karla með Itovebi skal fela í sér gjöf LHRH-örva (luteinising hormone-releasing hormone agonist) í samræmi við klíníska starfsvenju á viðkomandi stað.

Meðferðarlengd

Mælt er með því að meðferð með Itovebi sé haldið áfram þar til sjúkdómurinn versnar eða óviðunandi eiturverkun kemur fram.

Seinkun skammts eða skammtur gleymist

Hvetja skal sjúklinga til að taka skammtinn á nokkurn veginn sama tíma dag hvern. Ef gleymist að taka skammt af Itovebi má taka hann innan 9 klst. frá þeim tíma sem hann er venjulega tekinn. Ef meira en 9 klst. eru liðnar skal sleppa skammtinum þann dag. Daginn eftir skal taka Itovebi á venjulegum tíma. Ef sjúklingur kastar upp eftir töku á Itovebi-skammtinum skal hann ekki taka aukaskammt þann dag heldur fylgja venjulegri skammtaáætlun daginn eftir á venjulegum tíma.

Skammtabreytingar

Til að bregðast við aukaverkunum getur þurft að gera tímabundið hlé á meðferð, minnka skammta eða hætta meðferð með Itovebi. Leiðbeiningar um ráðlagða skammtaminnkun vegna aukaverkana koma fram í töflu 1.

Tafla 1: Leiðbeiningar um skammtaminnkun vegna aukaverkana

Skammtastig	Skammtur og áætlun
Upphafsskammtur	9 mg daglega
Fyrri skammtaminnkun	6 mg daglega
Síðari skammtaminnkun	3 mg daglega ^a
^a Hætta skal meðferð með Itovebi fyrir fullt og allt ef sjúklingur þolir ekki 3 mg dagsskammt.	

Auka má skammtinn með Itovebi að nýju upp í 9 mg á dag að hámarki á grunni klíníssks mats meðferðarlæknis á sjúklingnum. Leiðbeiningar um skammtaaðlögun vegna tiltekinna aukaverkana eru í töflum 2-4.

Blóðsykurshækkun

Tafla 2: Skammtabreyting og meðferð við blóðsykurhækkun

Blóðsykurgildi á fastandi maga ^a	Ráðlegging
> eðlileg efri mörk allt að 160 mg/dl (> eðlileg efri mörk allt að 8,9 mmól/l)	• Ekki þarf að aðlaga skammt Itovebi. • Íhugið að breyta mataræði (t.d lágkolvetnamataræði) og tryggjið næga vatnsdrykkju. • Íhugið að hefja eða auka meðferð með blóðsykurlækkandi lyfjum til inntöku^b hjá sjúklingum með áhættuþætti vegna blóðsykurhækkunar^c.
> 160 til 250 mg/dl (> 8,9 – 13,9 mmól/l)	• Gerið hlé á töku Itovebi þar til blóðsykurgildi á fastandi maga lækkar í ≤ 160 mg/dl (≤ 8,9 mmól/l). • Hefjið eða aukið blóðsykurlækkandi meðferð^b. • Haldið áfram töku Itovebi með sömu skammtastærðum. • Ef blóðsykurgildi á fastandi maga haldast í > 200 – 250 mg/dl (> 11,1 – 13,9 mmól/l) í 7 daga við viðeigandi blóðsykurlækkandi meðferð er mælt með að leita ráða hjá heilbrigðisstarfsmanni með reynslu af meðferð blóðsykurhækkunar.
> 250 til 500 mg/dl (> 13,9 – 27,8 mmól/l)	• Gerið hlé á gjöf Itovebi. • Hefjið eða aukið blóðsykurlækkandi meðferð^b. • Gefið sjúklingi viðeigandi vökvamagn ef þörf krefur. • Ef blóðsykurgildi á fastandi maga lækkar í ≤ 160 mg/dl (≤ 8,9 mmól/l) innan 7 daga skal halda áfram að gefa Itovebi í sömu skammtastærðum. • Ef blóðsykurgildi á fastandi maga lækkar í ≤ 160 mg/dl (≤ 8,9 mmól/l) á ≥ 8 dögum skal halda áfram að gefa Itovebi í næstu skammtastærð fyrir neðan (sjá töflu 1). • Ef blóðsykurgildi á fastandi maga > 250 til 500 mg/dl (> 13,9 – 27,8 mmól/l) kemur aftur innan 30 daga skal gera hlé á gjöf Itovebi þar til blóðsykurgildi á fastandi maga lækkar í ≤ 160 mg/dl (≤ 8,9 mmól/l). Haldið áfram að gefa Itovebi í næstu skammtastærð fyrir neðan (sjá töflu 1).

Blóðsykurgildi á fastandi maga ^a	Ráðlegging
> 500 mg/dl (> 27,8 mmól/l)	• Gerið hlé á gjöf Itovebi. • Hefjið eða aukið blóðsykurlækkandi meðferð^b. • Metið hvort blóðrúmmálsskerðing eða ketóneitrun sé komin fram og veitið viðeigandi meðferð við vökvatapi ef við á. • Ef blóðsykurgildi á fastandi maga lækkar í ≤ 160 mg/dl ($\leq 8,9$ mmól/l) skal halda áfram að gefa Itovebi í næstu skammtastærð fyrir neðan (sjá töflu 1). • Ef blóðsykurgildi á fastandi maga > 500 mg/dl (> 27,8 mmól/l) kemur aftur fram innan 30 daga skal hætta meðferð með Itovebi fyrir fullt og allt.
ULN = eðlileg efri mörk ^a Athuga skal blóðsykurgildi á fastandi maga (glúkósa í plasma á fastandi maga [FPG] eða glúkósa í blóði á fastandi maga [FBG]) áður en meðferð er hafin. Þau blóðsykurgildi á fastandi maga sem fram koma í þessari töflu samsvara flokkun blóðsykurhækkunar samkvæmt Almennum viðmiðum hugtaka fyrir aukaverkanir (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE), útgáfu 4.03. ^b Hefjið viðeigandi blóðsykurlækkandi meðferð, svo sem með metformíni, natríum-glúkósa-meðferju-2 (sodium-glucose cotransporter-2, SGLT2) hemlum, insúlínnæmum (svo sem þíasólídíndíóna), dípeptidýl-peptídasa-4 (DDP-4) hemlum, eða insúlíni, og athugið viðeigandi lyfjaupplýsingar um skömmtun og ráðleggingar um skammtatíðni, þ.m.t. staðbundnar leiðbeiningar um meðferð blóðsykurhækkunar. Mælt var með metformíni í INAVO120 rannsókninni sem ráðlögðu fyrsta lyfi. Sjá kafla 4.4 og 4.8. ^c Sjá upplýsingar um áhættuþætti blóðsykurhækkunar í kafla 4.4.	

Munnbólga

Tafla 3: Skammtabreyting og meðferð við munnbólgu

Stig ^a	Ráðlegging
Stig 1	• Ekki er þörf á aðlögun Itovebi. • Hefjið eða aukið viðeigandi lækni meðferð (t.d. munnskól með barksterum) samkvæmt klínískum ábendingum.
Stig 2	• Gerið hlé á gjöf Itovebi þar til aukaverkun fer niður í ≤ 1. stig • Hefjið eða aukið viðeigandi lækni meðferð. Haldið áfram gjöf Itovebi í sömu skammtastærðum. • Fyrir endurkomna munnbólgu af stigi 2 skal gera hlé á gjöf Itovebi þar til hún fer niður í ≤ 1. stig, haldið þá áfram gjöf Itovebi með næstu skammtastærð fyrir neðan (sjá töflu 1).
Stig 3	• Frestið gjöf Itovebi þar til aukaverkun fer niður í ≤ 1. stig. • Hefjið eða aukið viðeigandi lækni meðferð. Haldið áfram að gefa Itovebi með næstu skammtastærð fyrir neðan (sjá töflu 1).
Stig 4	• Hættið gjöf Itovebi fyrir fullt og allt.
^a Byggt á CTCAE útgáfu 5.0.	

Tafla 4: Skammtabreyting og meðferð við öðrum aukaverkunum

Stig ^a	Ráðlegging
Fyrir öll stig: Hefjið stoðmeðferð og eftirlit samkvæmt klínískum ábendingum.	
Stig 1	Ekki er þörf á aðlögun á Itovebi.
Stig 2	- Íhugið að gera hlé á gjöf Itovebi, ef klínísk ábending gefur tilefni til, þar til aukaverkun fer niður í ≤ 1 stig. - Haldið áfram gjöf Itovebi í sömu skammtastærð.
Stig 3, fyrsta tilvik	- Gerið hlé á gjöf Itovebi þar til aukaverkun fer niður í ≤ 1. stig. - Haldið áfram gjöf Itovebi með sömu eða næstu skammtastærð fyrir neðan á grunni klínísku mats (sjá töflu 1).
Stig 3, endurkoma EÐA Stig 4, ekki lífshættuleg	- Gerið hlé á gjöf Itovebi þar til aukaverkun fer niður í ≤ 1. stig. - Haldið áfram að gefa Itovebi með næstu skammtastærð fyrir neðan (sjá töflu 1).
Stig 4, lífshættuleg	Hættið gjöf Itovebi fyrir fullt og allt.
^a Byggt á CTCAE útgáfu 5.0.	

Sérstakir sjúklingahópar*Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Itovebi hjá börnum og unglingum á aldrinum 0 – 17 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtaaðlögun Itovebi hjá sjúklingum ≥ 65 ára að aldri, samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum. Takmörkuð gögn liggja fyrir um sjúklinga ≥ 65 ára (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ráðlagður upphafsskammtur Itovebi hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (eGFR 30 til < 60 ml/mín á grunni CKD-EPI) er 6 mg til inntöku einu sinni á dag og með verulega skerta nýrnastarfsemi (eGFR < 30 ml/mín. á grunni CKD-EPI) er 3 mg til inntöku einu sinni á dag. Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (eGFR 60 til < 90 ml/mín).

Skert lifrastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt skerta lifrastarfsemi (heildargallrauði $> \text{ULN}$ til $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ eða ASAT $> \text{ULN}$ og heildargallrauði $\leq \text{ULN}$). Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Itovebi hjá sjúklingum með miðlungi til verulega skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Lyfjagjöf

Itovebi er ætlað til inntöku. Taka má töflurnar með eða án matar. Gleypa skal töflurnar heilar en ekki tyggja þær, mylja, leysa upp eða skipta þeim.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Blóðsykurhækkun

Öryggi og verkun Itovebi hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1 eða 2 sem þarfnast viðvarandi blóðsykurlækkandi meðferðar hefur ekki verið rannsökuð, þar sem þessir sjúklingar voru útilokaðir frá þátttöku í INAVO120-rannsókninni. Aðeins 1 sjúklingur með sykursýki af tegund 2 var tekinn inn í hópinn sem fékk Itovebi í INAVO120-rannsókninni, sem þarf að hafa í huga þegar Itovebi er ávísað handa sjúklingum með sykursýki. Sjúklingar með sögu um sykursýki geta þurft aukna meðferð við blóðsykurhækkun og tíðari mælingar á blóðsykri á fastandi maga meðan á meðferð með Itovebi stendur. Ekki á að hefja meðferð með Itovebi fyrr en blóðsykur á fastandi maga er orðinn hæfilegur. Íhuga skal samráð við heilbrigðisstarfsmann sem hefur reynslu af meðferð blóðsykurhækkunar áður en meðferð með Itovebi er hafin.

Oft hefur verið tilkynnt um blóðsykurhækkun hjá sjúklingum sem hafa fengið meðferð með Itovebi. Alvarleg tilvik blóðsykurhækkunar, þ.m.t. ketónblóðsýring með banvænum fylgikvillum, hafa komið fram.

Í rannsókninni INAVO120 var blóðsykurhækkun meðhöndluð með blóðsykurlækkandi meðferð og aðlögunum á skömmtum Itovebi samkvæmt klínískum ábendingum (sjá kafla 4.8). Gefa má insúlín í skamman tíma sem úrlausnarmeðferð við blóðsykurhækkun. Takmörkuð reynsla er af meðferð sjúklinga sem fá insúlín um leið og Itovebi. Íhuga skal möguleika á blóðsykurlækkun við notkun blóðsykurlækkandi lyfja (t.d. insúlíns eða súlfónýlúreum) þegar þau eru notuð til að meðhöndla blóðsykurhækkun áður en hlé er gert á meðferð með Itovebi eða henni hætt.

Áður en meðferð með Itovebi er hafin skal upplýsa sjúklinga um teikn og einkenni blóðsykurhækkunar (m.a. mikinn þorsta, tíð þvaglát, þokusýn, ringlun, öndunarerfiðleika eða aukna matarlyst með þyngdartapi) og hafa strax samband við heilbrigðisstarfsmann ef þessi einkenni koma fram. Tryggja skal sjúklingi næga vökvagjöf fyrir meðferð og meðan á henni stendur.

Mæla skal blóðsykur á fastandi maga (FPG eða FBG) hjá sjúklingum og HbA_{1c} fyrir meðferð með Itovebi og reglulega meðan á meðferð stendur (sjá töflu 5). Íhuga skal að hefja eftirlit með blóðsykurgildum á fastandi maga heima hjá sjúklingum með áhættuþætti blóðsykurhækkunar eða sem hafa blóðsykurhækkun. Hjá sjúklingum með áhættuþætti blóðsykurhækkunar má íhuga lyfjaforgjöf með metformíni. Leiðbeina skal öllum sjúklingum um lífsstílsbreytingar (t.d. breytingar á mataræði eða líkamlega virkni).

Tafla 5: Áætlun um eftirlit með blóðsykri á fastandi maga og HbA_{1C}

	Ráðlögð áætlun um eftirlit með blóðsykri á fastandi maga og HbA_{1C}-gildum hjá öllum sjúklingum sem fá meðferð með Itovebi
Við skimun, áður en meðferð með Itovebi hefst	Mælið blóðsykur á fastandi maga (FPG eða FBG) og HbA _{1C} -gildi og bestið (e. optimise) blóðsykurgildi sjúklingsins (sjá töflu 2).
Eftir að meðferð með Itovebi er hafin	Fylgist með/látið sjúklinginn sjálfan fylgjast með blóðsykri á fastandi maga einu sinni á 3 daga fresti fyrstu vikuna (dag 1 til 7), síðan einu sinni í viku næstu 3 vikur (daga 8 til 28), síðan einu sinni á 2 vikna fresti næstu 8 vikur, þaðan í frá einu sinni á 4 vikna fresti og samkvæmt klínískum ábendingum*. Íhugið tíðara eftirlit/sjálfsaftirlit með blóðsykri á fastandi maga samkvæmt klínískum ábendingum* hjá sjúklingum með áhættuþætti blóðsykurhækkunar, þ.m.t., en einskorðast ekki við, forstígað sykursýki eða sykursýki, HbA_{1C} ≥ 5,7%, BMI ≥ 30 kg/m², ≥ 45 ára aldur, sögu um meðgöngusykursýki eða fjölskyldusögu um sykursýki. Tíðari mælingar á blóðsykri á fastandi maga eru nauðsynlegar hjá sjúklingum sem nota barkstera samhliða, fá viðbótarsýkingu eða aðra kvilla sem kunna að kalla á aukna meðferð við blóðsykurhækkun til að hindra að skert blóðsykurefnaskipti og mögulegir fylgikvillar versni, þ.m.t. sykursýkistengd ketónblóðsýring. Hjá þeim sjúklingum er mælt er með eftirliti með HbA_{1C} og ketónum (helst í blóði) í viðbót við blóðsykur á fastandi maga. Hefjið eða aðlagðið blóðsykurlækkandi meðferð eftir þörfum (sjá kafla 4.2). Mæla skal HbA_{1C} á 3 mánaða fresti.
Ef blóðsykurhækkun kemur fram eftir að meðferð með Itovebi er hafin	Hafið nánara eftirlit með blóðsykri á fastandi maga samkvæmt klínískum ábendingum*. Háð alvarleika blóðsykurhækkunarinnar kann að þurfa að gera hlé á gjöf Itovebi, minnka hana eða hætta henni eins og lýst er í töflu 2 (sjá kafla 4.2). Meðan á blóðsykurlækkandi meðferð stendur skal halda áfram að fylgjast með blóðsykurgildum á fastandi maga a.m.k. einu sinni í viku í 8 vikur og síðan einu sinni á 2 vikna fresti og samkvæmt klínískum ábendingum*.
* Allt eftirlit með blóðsykri skal fara fram eftir ákvörðunum læknisins samkvæmt klínískum ábendingum.	

Munnbólga

Greint hefur verið frá munnbólgu hjá sjúklingum sem fengið hafa meðferð með Itovebi (sjá kafla 4.8). Háð alvarleika munnbólgu kann að þurfa að gera hlé á gjöf Itovebi, minnka hana eða hætta henni fyrir fullt og allt (sjá töflu 3).

Mælt var með barksteramunnskoli sem forvörn gegn munnbólgu í rannsókninni INAVO120. Meðal sjúklinga sem fengu Itovebi ásamt palbociclibi og fulvestranti fengu 19,1% þeirra dexametasón í forvarnarskyni og 1,2% þeirra tríamcínólón í forvarnarskyni.

Ráðleggja skal sjúklingum að hefja notkun barksteramunnskols án alkóhóls við fyrstu merki um munnbólgu og forðast munnskól sem inniheldur alkóhól eða peroxíð þar sem það getur gert ástandið verra (sjá kafla 4.8). Íhuga skal breytingar á mataræði (t.d. að forðast kryddaðan mat).

Notkun fyrir sjúklinga sem hafa áður fengið meðferð með CDK 4/6-hemli

Upplýsingar eru mjög takmarkaðar um verkun þegar Itovebi, palbociclib og fulvestrant eru gefin saman hjá sjúklingum sem hafa áður fengið meðferð með CDK 4/6-hemli sem hluta af undirbúningsmeðferð eða viðbótarmeðferð. Verkun gæti verið minni fyrir þessa sjúklinga.

Laktósi

Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri filmuhúðaðri töflu, þ.e.a.s. er nánast natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Engar rannsóknir á milliverkunum hafa verið gerðar.

CYP-hemlar og -virkjar

Niðurstöður klínískra rannsókna bentu til þess að CYP-ensím miðluðu ekki helstu umbrotsefnum inavolisibs og að vatnsrof hefði verið meginumbrotsleiðin. Það bendir til þess að litlar líkur séu á klínískt mikilvægum milliverkunum milli inavolisibs og CYP-hemla eða -virkja.

Hvarfefni CYP

Inavolisib virkjar CYP3A og er tímaháður hemill CYP3A *in vitro*. Því skal gæta varúðar við notkun inavolisibs samhliða næmum hvarfefnum CYP3A4 með þröngan lækningalegan stuðul (t.d. alfentaníli, astemízóli, císaprídi, cýclósporíni, quínídíni, sírolímusi, tacrolímusi) þar sem inavolisib kann að auka eða minnka altæka útsetningu þessara hvarfefna.

Auk þess virkjar inavolisib CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19 *in vitro*. Því skal gæta varúðar við notkun inavolisibs samhliða næmum hvarfefnum þessara ensíma með þröngan lækningalegan stuðul (t.d. paklítaxeli, warfaríni, fenýtóíni, S-mefenýtóíni) þar sem inavolisib getur dregið úr altækri útsetningu þeirra og þar af leiðandi leitt til minni verkunar.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur sem geta orðið þungaðar/getnaðarvörn hjá körlum og konum

Konur

Ráðleggja skal sjúklingum að nota getnaðarvörn sem inniheldur ekki hormóna meðan á meðferð með Itovebi stendur og í 1 viku eftir að síðasti skammtur af Itovebi er gefinn.

Karlar

Ekki er vitað hvort inavolisib er til staðar í sæði. Til að forðast mögulega útsetningu fósturs á meðgöngu skulu karlkyns sjúklingar með kvenkyns maka sem geta orðið þungaðir eða þungaðan kvenkyns maka nota smokk meðan á meðferð með Itovebi stendur og í 1 viku eftir að síðasti skammtur af Itovebi er gefinn.

Meðganga

Athugað skal hvort konur sem geta orðið þungaðar séu þungaðar áður en þær hefja meðferð með Itovebi. Upplýsa skal þungaðar konur skýrt um þá hættu sem fósturin kann að vera búin.

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun inavolisíbs hjá þunguðum konum. Dýrarannsóknir hafa sýnt fram á eiturvefingun á æxlun (sjá kafla 5.3). Ekki er mælt með Itovebi á meðgöngu eða hjá konum sem geta orðið þungaðar sem nota ekki getnaðarvarnir.

Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort inavolisíð/umbrotsefni þess skiljist út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir nýbura/smábörn. Hætta skal brjóstgjöf meðan á meðferð með Itovebi stendur og í 1 viku eftir að síðasti skammtur af Itovebi er gefinn.

Frjósemi

Engin gögn um áhrif inavolisíbs á frjósemi hjá mönnum liggja fyrir. Dýrarannsóknir benda til þess að inavolisíð hafi áhrif á frjósemi kvenna og karla (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Itovebi hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla þar sem greint hefur verið frá þreytu meðan á meðferð með Itovebi stóð.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar hjá sjúklingum sem fengu Itovebi voru blóðsykurhækkun (59,9%), munnbólga (51,2%), niðurgangur (48,1%), blóðflagnafæð (48,1%), þreyta (37,7%), blóðleysi (37%), ógleði (27,8%), minnkuð matarlyst (23,5%), útbrot (22,8%), höfuðverkur (21%), þyngdartap (17,3%), uppköst (14,8%) og þvagfærasýking (13%).

Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar sem greint var frá hjá sjúklingum sem fengu Itovebi voru blóðleysi (1,9%), niðurgangur (1,2%) og þvagfærasýking (1,2%).

Meðferð með Itovebi var hætt fyrir fullt og allt vegna aukaverkunar hjá 3,1% sjúklinga. Þær aukaverkanir sem leiddu til þess að meðferð með Itovebi var hætt fyrir fullt og allt voru blóðsykurhækkun (1,2%), munnbólga (0,6%), hækkaður alanín-transamínasi (ALAT) (0,6%) og þyngdartap (0,6%).

Tafla yfir aukaverkanir lyfja

Tafla 6 sýnir aukaverkanir lyfja samkvæmt MedDRA líffæraflokkun byggð á upplýsingum frá 162 sjúklingum með brjóstakrabbamein sem var staðbundið langt gengið eða með meinvörpum sem fengu Itovebi ásamt palbociclibi og fulvestranti í rannsókninni INAVO120 sem var slembiröðuð fasa 3 rannsókn og aukaverkanatilkynningum eftir markaðssetningu lyfsins. Meðallengd meðferðar með Itovebi þegar greiningin fór fram var 9,2 mánuðir (bil: 0 til 38,8 mánuðir).

Innan hvers líffæraflokks er aukaverkunum raðað eftir tíðni þar sem algengustu aukaverkanirnar birtast efst. Tíðni aukaverkana lyfja er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi upplýsingum). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 6: Aukaverkanir sem komu fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Itovebi

Líffæraflokkur Aukaverkun	Itovebi + palbociclib + fulvestrant N=162		
	Tíðni (öll stig)	Öll stig (%)	Stig 3-4 (%)
Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra			
Þvagfærasýking	Mjög algengar	13	1,2*
Blóð og eitlar			
Blóðflagnafæð	Mjög algengar	48,1	14,2
Blóðleysi	Mjög algengar	37	6,2*
Efnaskipti og næring			
Blóðsykurhækkun ^a	Mjög algengar	59,9	5,6*
Minnkuð matarlyst	Mjög algengar	23,5	0
Blóðkalíumlækkun	Mjög algengar	16	2,5
Blóðkalsíumlækkun	Algengar	8,6	1,2*
Ketónblóðsýring	Sjaldgæfar ^b	–	–
Taugakerfi			
Höfuðverkur	Mjög algengar	21	0
Augu			
Augnþurrkur	Algengar	8,6	0
Meltingarfæri			
Munnbólga ^c	Mjög algengar	51,2	5,6*
Niðurgangur	Mjög algengar	48,1	3,7*
Ógleði	Mjög algengar	27,8	0,6*
Kviðverkur	Mjög algengar	15,4	0,6*
Uppköst	Mjög algengar	14,8	0,6*
Bragðtruflun	Algengar	8,6	0
Meltingartruflanir	Algengar	8	0
Húð og undirhúð			
Útbrot ^d	Mjög algengar	22,8	0
Hárlos	Mjög algengar	18,5	0
Húðþurrkur ^e	Mjög algengar	13	0
Húðbólga ^f	Algengar	2,5	0
Hárslíðursbólga	Algengar	1,2	0
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað			
Preyta	Mjög algengar	37,7	1,9*

Líffæraflokkur Aukaverkun	Itovebi + palbociclib + fulvestrant N=162		
	Tíðni (öll stig)	Öll stig (%)	Stig 3-4 (%)
Rannsóknaniðurstöður			
Alanín-amínótransferasi hækkaður	Mjög algengar	17,3	3,7*
Þyngdartap	Mjög algengar	17,3	3,7*
Blóðinsúlín hækkað	Algengar	6,2	0
Stigagjöf samkvæmt CTCAE útgáfu 5.0 * Engin tilvik af stigi 4 komu fram. ^a Þ.m.t. blóðsykurhækkun, hækkaður blóðsykur, blóðsykurhækkunarkreppa, hækkað glýkerað sermiprótein, skert blóðsykurþol, sykursýki, sykursýki af tegund 2 og hækkaður glýkósýleraður blóðrauði. ^b Aukaverkun sem tilkynnt hefur verið um eftir markaðssetningu lyfsins. Tíðniflokkur var áætlaður sem efri mörk 95% öryggisbils sem reiknað var út á grundvelli heildarfjölda sjúklinga sem voru útsettir fyrir Itovebi í klínískum rannsóknum. ^c Þ.m.t. munnangur, tungubólga, tungusviði, sáramyndun á vör, sáramyndun í munni, bólga í slímhúð og munnbólga. ^d Þ.m.t. útbrot, roðapotaútbrot, dröfnuörðuútbrot, nabbaútbrot, kláðaútbrot og graftarbóluútbrot. ^e Þ.m.t. þurr húð, sprungin húð, vefþurrkur (xerosis) og þurrahúð (xeroderma). ^f Þ.m.t. húðbólga, húðbólga með örtum og húðbólga með bólum.			

Lýsing á völdum aukaverkunum

Blóðsykurhækkun

Í INAVO120-rannsókninni var greint frá blóðsykurhækkun af einhverju stigi hjá 59,9% sjúklinga sem fengu meðferð með Itovebi ásamt palbociclibi og fulvestranti; greint var frá tilvikum af stigi 2 hjá 38,3% og stigi 3 hjá 5,6% sjúklinga (byggt á CTCAE útgáfu 5.0). Meðal sjúklinga sem fengu blóðsykurhækkun voru ný tilvik blóðsykurhækkunar flest fyrstu tvo mánuði meðferðar og var miðgildi tíma fram að fyrsta tilviki 7 dagar (bil: 2 til 955 dagar).

Hjá þeim 97 sjúklingum sem fengu Itovebi ásamt palbociclibi og fulvestranti og fengu blóðsykurhækkun, fengu 74,2% (72/97) blóðsykurlækkandi lyf, þ.m.t. SGLT2-hemla, þíasólídindíóna og DDP-4-hemla sem forvörn eða til meðferðar við blóðsykurhækkun. Allir sjúklingar sem fengu blóðsykurlækkandi lyf fengu metformín sem stakt lyf eða samhliða öðrum blóðsykurlækkandi lyfjum (svo sem insúlín, DPP-4-hemlar eða súlfónýlúrea) og 11,3% (11/97) fengu insúlín (sjá kafla 4.4).

Hjá sjúklingum með blóðsykurgildi á fastandi maga > 160 mg/dl (> 8,9 mmól/l) með a.m.k. eins stigs (sjá töflu 2) framför á blóðsykurgildi á fastandi maga (n=52) var miðgildi tíma fram að framförum 8 dagar (bil: 2 til 43 dagar).

Vegna blóðsykurhækkunar var hlé gert á meðferð með Itovebi hjá 27,8% sjúklinga, skammtur Itovebi minnkaður hjá 2,5% sjúklinga og meðferð með Itovebi hætt hjá 1,2% sjúklinga.

Munnbólga

Greint var frá munnbólgu hjá 51,2% sjúklinga sem fengu meðferð með Itovebi samhliða palbociclibi og fulvestranti; greint var frá tilvikum af stigi 1 hjá 32,1% sjúklinga, tilvikum af stigi 2 hjá 13,6% sjúklinga og tilvikum af stigi 3 hjá 5,6% sjúklinga. Meðal sjúklinga sem fengu munnbólgu var miðgildi tíma fram að fyrsta tilviki 13 dagar (bil: 1 til 610 dagar).

Vegna munnbólgu var hlé gert á meðferð með Itovebi hjá 9,9% sjúklinga, skammtur Itovebi minnkaður hjá 3,7% sjúklinga og meðferð með Itovebi hætt hjá 0,6% sjúklinga.

Af sjúklingum sem fengu Itovebi samhliða palbociclibi og fulvestranti notaði 24,1% munnskol með dexametasóni við munnbólgu (sjá kafla 4.4).

Niðurgangur

Greint var frá niðurgangi hjá 48,1% sjúklinga sem fengu meðferð með Itovebi samhliða palbociclibi og fulvestranti; greint var frá tilvikum af stigi 1 hjá 27,8% sjúklinga, tilvikum af stigi 2 hjá 16,7% sjúklinga og tilvikum af stigi 3 hjá 3,7% sjúklinga. Hjá sjúklingum sem fengu niðurgang var miðgildi tíma fram að fyrsta tilviki 15 dagar (bil: 2 til 602 dagar).

Vegna niðurgangs var hlé gert á meðferð með Itovebi hjá 6,8% sjúklinga, skammtur Itovebi minnkaður hjá 1,2% sjúklinga en ekki þurfti að hætta meðferð með Itovebi hjá neinum sjúklingi.

Niðurgangslyf (m.a. lóperamíð) voru notuð hjá 28,4% sjúklinga sem fengu Itovebi samhliða palbociclibi og fulvestranti til að draga úr einkennum.

Aldraðir

Greining á öryggi Itovebi með samanburði sjúklinga ≥ 65 ára (14,8%) við yngri sjúklinga (85,2%) bendir til hærri tíðni skammtabreytinga/meðferðarhlés (79,2% á móti 68,1%).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Stærsti skammtur af Itovebi sem gefinn var í INAVO120 rannsókninni var 18 mg hjá einum sjúklingi. Leyst var úr því tilviki ofskömmunar fyrir slysi á einum degi og það kallaði ekki á meðferð né leiddi til þess að breyta þyrfti skammti rannsóknarlyfja.

Fylgjast ber náið með sjúklingum sem fá ofskammt og veita þeim stuðningsmeðferð. Ekkert mótefni gegn Itovebi er þekkt.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, PI3K-hemlar, ATC-flokkur: L01EM06

Verkunarháttur

Inavolisib er hemill á fosfatíðýlínósítól-4,5-bisfosfat-3-kínasa (PI3K) örvandi undireiningar-alfa-ísóform-prótein (p110 α sem PIK3CA-erfðavísirinn umtáknar). Auk þess örvar inavolisib niðurbrot stökkbreytts p110 α (stökkbreyttur niðurbrotur). PI3K boðleiðin er oft vanstillt í HR-jákvæðu brjóstakrabbameini, oft vegna virkunar PIK3CA-stökkbreytinga. Vegna þess að inavolisib hefur tvennskonar verkunarhátt hamlar það virkni markhópa neðar í PI3K-boðleiðinni, þ.m.t. AKT, sem leiðir til minnkaðrar frumufjölgunar og örvunar á stýrðum frumudauða í PIK3CA-stökkbreyttum frumulínum brjóstakrabbameins.

Verkun og öryggi

Brjóstakrabbamein sem er staðbundið langt gengið eða með meinvörpum

Á grunni gagna úr rannsókninni INAVO120 eru sjúklingar skilgreindir með innkirtlaónæmi (sjúkdómur kemur aftur eftir eða innan 12 mánaða frá lokum viðbótarinnkirtlameðferðar) sem hafa ekki áður hlotið meðferð við sjúkdóminum sem er staðbundið langt genginn eða með meinvörpum.

Rannsókn INAVO120

Verkun Itovebi samhliða palbociclibi og fulvestranti var metin í slembiraðaðri, tvíblindri fasa 3 rannsókn með samanburði við lyfleysu hjá fullorðnum sjúklingum með *PIK3CA*-stökkbreytt, HR-jákvætt, HER2-neikvætt brjóstakrabbamein sem var staðbundið langt gengið eða með meinvörpum þar sem sjúkdómurinn versnaði á eða innan 12 næstu mánaða eftir að þeir luku viðbótarinnkirtlameðferð (innkirtlaónæmir) og sem hafa ekki áður fengið altæka meðferð við sjúkdómi sem er staðbundinn langt genginn eða með meinvörpum. Í rannsókninni voru sjúklingar sem höfðu fengið undirbúnings- eða viðbótarinnkirtlameðferð sem innihélt CDK4/6 hemil ef versnunin átti sér stað > 12 mánuðum frá því að þeir luku þeim hluta undirbúnings- eða viðbótarinnkirtlameðferðarinnar sem innihélt CDK4/6 hemil, og sem höfðu HbA_{1C} < 6% og blóðsykur á fastandi maga < 126 mg/dl. Frá rannsókninni voru útilokaðir sjúklingar með sykursýki af tegund 1 eða tegund 2 sem þurftu viðvarandi blóðsykurlækkandi meðferð í upphafi meðferðar rannsóknarinnar, sjúklingar sem fengu áður meðferð með fulvestranti (nema sem hluta af undirbúningsmeðferð sem stóð í ≤ 6 mánuði) og sjúklingar með þekkt og ómeðhöndluð eða virk meinvörp í miðtaugakerfi (sem voru versnandi eða útheimtu einkenameðferð með krampastillandi lyfjum eða barksterum).

Staða *PIK3CA*-stökkbreytingar var ákvörðuð á framskyggðan hátt með mælingum á plasma-afleiddu erfðaeini æxlis úr blóðrás (ctDNA) með næstu kynslóðar raðgreiningarprófi (NGS) (FoundationOne® Liquid CDx prófi eða PredicineCARE™) sem framkvæmt var á miðlægri rannsóknastofu (87,4%) eða á staðbundnum rannsóknarstofum (12,6%) með mismunandi kjarnsýrumögnunarprófum (PCR) eða NGS-prófum á æxlisvef eða plasma. Eftirfarandi *PIK3CA*-stökkbreytingar í tilgreindum amínósýrustöðum voru gjaldgengar til að vera teknar með: 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. Að minnsta kosti ein gjaldgeng *PIK3CA*-stökkbreyting var greind í a.m.k. einni af þessum amínósýrustöðum í hverju sýni úr sjúklingum sem teknir voru inn í rannsóknina. Samkvæmt niðurstöðum úr miðlægri greiningu með FoundationOne® Liquid CDx prófi voru algengustu *PIK3CA*-breytingarnar stutt afbrigði í amínósýrustöðum H1047 (n=115, 42,6%), E545 (n=58, 21,5%) og E542 (n=39, 14,4%). Í sýnum frá 25 sjúklingum voru fleiri en ein *PIK3CA*-breyting (þ.e. fleiri en ein *PIK3CA*-stökkbreyting) og í sýnum frá 33 sjúklingum voru sjaldgæfari *PIK3CA*-breytingar.

Samtals var 325 sjúklingum slembiraðað 1:1 til að fá annaðhvort Itovebi 9 mg (n=161) eða lyfleysu (n=164) til inntöku einu sinni á dag, samhliða palbociclibi og fulvestranti, þar til sjúkdómur versnaði eða óviðunandi eiturrhrif komu fram. Auk þess fengu konur sem geta orðið þungaðar eða á breytingaskeiði og karlar LHRH-örva (luteinising hormone-releasing hormone agonist) allan tímann sem meðferðin stóð. Slembiröðun var lagskipt út frá því hvort iðrasjúkdómur var til staðar (já eða nei), innkirtlaónæmi (frumkomið eða afleitt) og landfræðilegri staðsetningu (Norður-Ameríka/Vestur-Evrópa, Asía, önnur).

Lýðfræðilegir eiginleikar og sjúkdómseinkenni í upphafi voru: miðgildi aldurs 54 ár (bil: 27 til 79 ár, 18,2% voru ≥ 65 ára); 98,2% konur; 38,2% sem geta orðið þungaðar/á breytingaskeiði; 58,8% hvítir, 38,2% asískir, 2,5% óþekkt, 0,6% svartir eða afrískir Bandaríkjamenn; 6,2% af spænskum uppruna eða rómanskir og ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)-frammistöðuskor sem nam 0 (63,4%) eða 1 (36,3%). Tamoxifen (56,9%) og arómatasahemlar (50,2%) voru þau innkirtlalyf sem mest voru notuð til viðbótar meðferðar. Þrír sjúklingar (0,9%) fengu fyrri meðferð með CDK4/6 hemli. Lýðfræðilegir eiginleikar og sjúkdómseinkenni í upphafi voru svipuð og sambærileg milli rannsóknarhópanna.

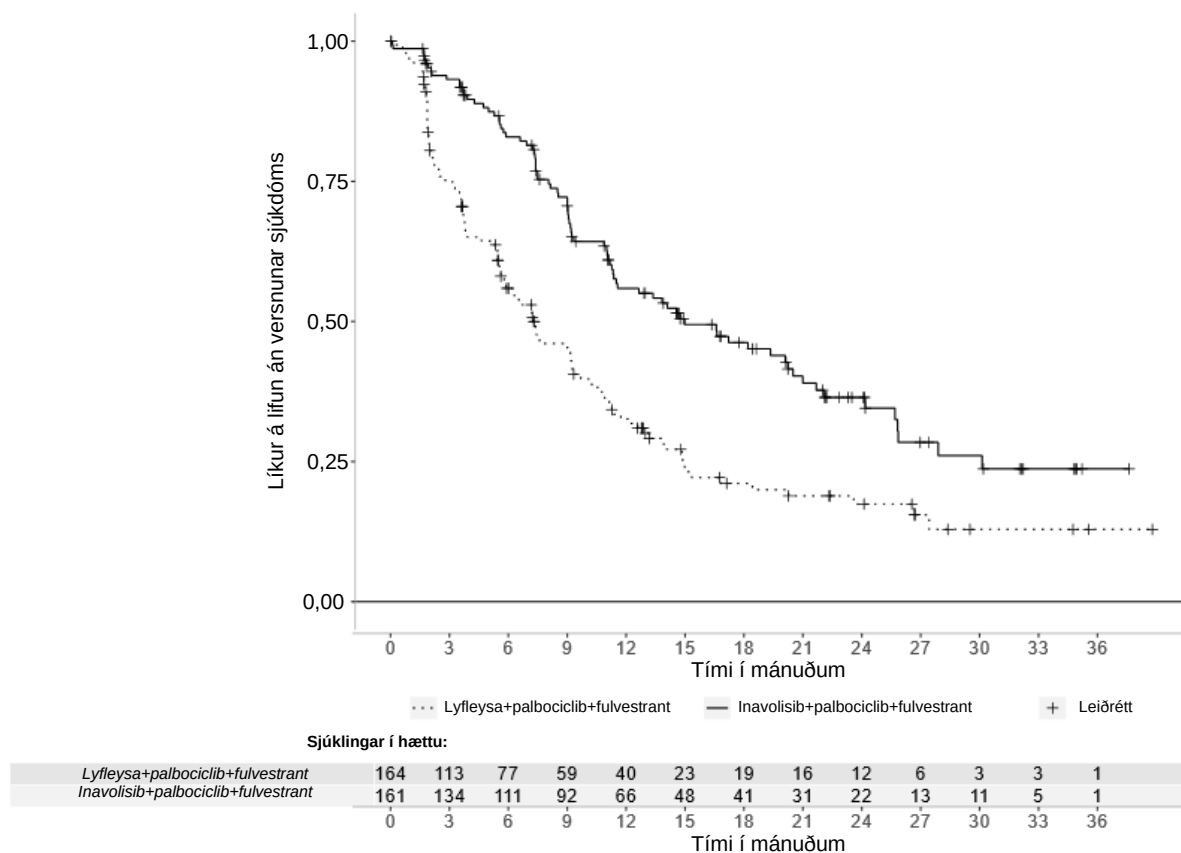
Aðalmælikvarði á útkomu varðandi verkun var lifun án versnunar sjúkdóms (PFS) að mati rannsóknaraðila (INV) samkvæmt RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) útgáfu 1.1. Aukamælikvarðar á útkomu varðandi verkun voru m.a. heildarlifun, hlutlægt svörunarhlutfall, besta heildarsvörun, klínískt ávinningshlutfall, tímalengd svörunar og tími fram að staðfestri versnun hvað snertir sársauka, líkamlega virkni, hlutverksvirkni og almenna heilsufarstöðu/heilsutengd lífsgæði (HRQoL).

Niðurstöður verkunar eru teknar saman í töflu 7, mynd 1 og mynd 2. Niðurstöður lifunar án versnunar sjúkdóms að mati rannsóknaraðila voru studdar af sjálfkvæmum niðurstöðum úr blinduðu óháðu miðlægu mati (BICR).

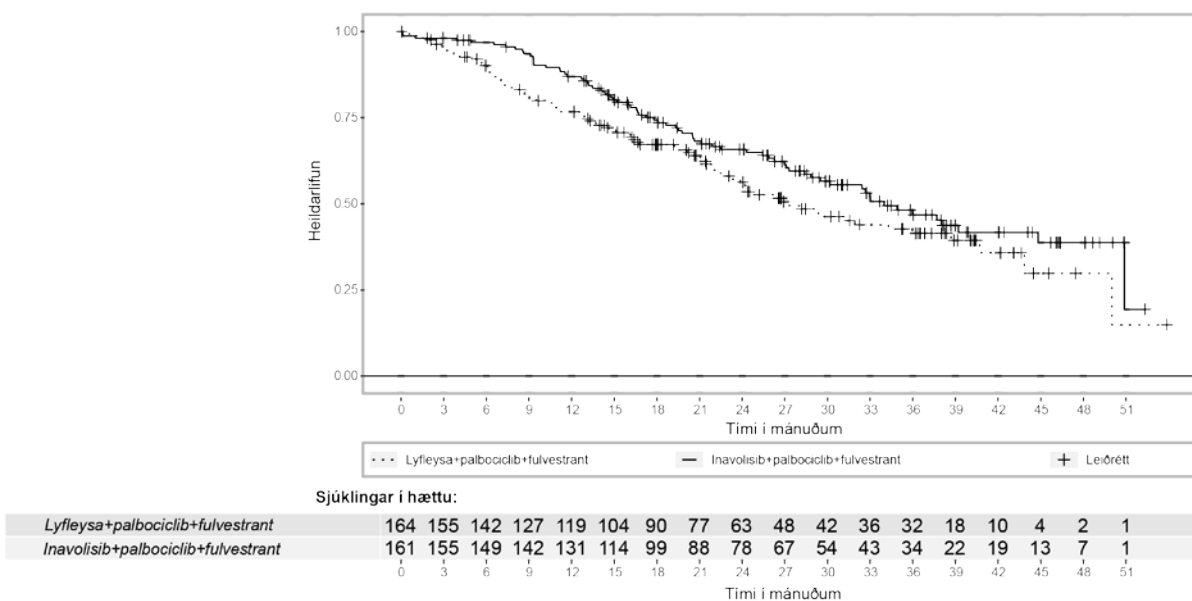
Tafla 7: Niðurstöður varðandi verkun hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein sem var staðbundið langt gengið eða með meinvörpum í rannsókninni INAVO120

Endapunktur verkunar	Itovebi + palbociclib + fulvestrant N=161	Lyfleysa + palbociclib + fulvestrant N=164
Lifun án versnunar sjúkdóms að mati rannsóknaraðila ^a		
Sjúklingar með tilvik, n (%)	82 (50,9)	113 (68,9)
Miðgildi, mánuðir (95% CI)	15 (11,3; 20,5)	7,3 (5,6; 9,3)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,43 (0,32; 0,59)	
p-gildi	< 0,0001	
Heildarlifun ^{b,c}		
Sjúklingar með tilvik, n (%)	72 (44,7)	82 (50)
Miðgildi, mánuðir (95% CI)	34 (28,4; 44,8)	27 (22,8; 38,7)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,67 (0,48; 0,94)	
p-gildi	0,0190	
Hlutlægt svörunarhlutfall ^{b,d}		
Sjúklingar með CR eða PR, n (%)	101 (62,7)	46 (28)
95% CI	(54,8; 70,2)	(21,3; 35,6)
p-gildi	<0,0001	
Tímalengd svörunar ^b		
Miðgildi tímalengdar svörunar, mánuðir (95% CI)	19,2 (14,7; 28,3)	11,1 (8,5; 20,2)
CI = öryggisbil; CR = fullkomin svörun; PR = hlutasvörun		
^a Skv. RECIST útgáfu 1.1. Byggt á frumgreiningu (klínískur lokadagur: 29. september 2023).		
^b Byggt á lokagreiningu á heildarlifun (klínískur lokadagur: 15. nóvember 2024).		
^c Fyrirframskilgreind mörk tölfræðilegrar marktækni voru p<0,0469.		
^d Samkvæmt RECIST útgáfu 1.1. ORR er skilgreint sem hlutfall sjúklinga með CR eða PR í tveim tilvikum í röð með ≥ 4 vikna millibili, samkvæmt ákvörðun rannsóknaraðilans.		

Mynd 1 Lífur án versnunar sjúkdóms samkvæmt mati rannsóknaraðila hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein sem er staðbundið langt gengið eða með meinvörpum í rannsókn INAVO120



Mynd 2 Heildarlífur hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein sem var staðbundið langt gengið eða með meinvörpum í rannsókninni INAVO120



Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Itovebi hjá öllum undirhópum barna við brjóstakrabbameini (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf inavolisibs voru metin hjá heilbrigðum þátttakendum og sjúklingum með *PIK3CA*-stökkbreytt æxli sem voru staðbundið langt gengin eða með meinvörpum, þ.m.t. brjóstakrabbamein, samkvæmt skammtaáætlun frá 6 mg til 12 mg á dag og hjá heilbrigðum þátttakendum með 9 mg stökum skammti.

Lyfjahvörf inavolisibs eru sett fram sem margfeldismeðaltal (margfeldisfráviksstuðull [geo CV]%) eftir gjöf samþykks ráðlagðs skammts nema annað sé tekið fram. Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum var AUC inavolisibs við jafnvægi 1.019 klst.*ng/ml (29%) og C_{max} var 67 ng/ml (28%). Áætlað var að jafnvægisstyrkur næðist á degi 5.

Með skammti upp á 9 mg einu sinni á dag var margfeldismeðaltal uppsöfnunarhlutfalls u.þ.b. 2-falt.

Frásög

Miðgildi tíma fram að hámarksstyrk í plasma (T_{max}) var 3 klst. (bil: 0,5 til 4 klst.) við jafnvægi eftir skammt af inavolisibi sem nam 9 mg á dag á fastandi maga.

Nýting inavolisibs var 76%.

Áhrif fæðu

Ekki hafa komið fram nein klínískt marktæk áhrif fæðu á útsetningu fyrir inavolisibi. Hlutfall margfeldismeðaltals (GMR) (90% CI) fyrir AUC_{0-24} þar sem ástand eftir máltíð var borið saman við fastandi ástand var 0,895 (0,737 - 1,09) eftir stakan skammt og 0,876 (0,70 - 1,09) við jafnvægi. Hlutfall mrgfeldismeðaltals (90% CI) fyrir C_{max} þar sem ástand eftir máltíð var borið saman við fastandi ástand var 0,925 (0,748 - 1,14) eftir stakan skammt og 0,910 (0,712 - 1,16) við jafnvægi.

Dreifing

Próteinbinding inavolisibs í plasma hjá mönnum er 37% og virtist ekki háð styrk á styrkbilinu sem mælt var (0,1 - 10 μ M). Hjá mönnum er áætlað dreifingarrúmmál eftir inntöku við jafnvægi 155 l (26%) samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum.

Umbrot

Eftir að einn geislamerktur 9 mg skammtur af inavolisibi hafði verið gefinn heilbrigðum þátttakendum var móðurlyfið algengasta lyfjatengda efnasambandið í plasma og þvagi. Vatnsrof var helsta efnaskiptaleiðin. Engin sérhæfð vatnsrofsensím sem taka þátt í umbroti inavolisibs greindust.

Brotthvarf

Eftir að einn geislamerktur 9 mg skammtur af inavolisibi hafði verið gefinn heilbrigðum þátttakendum endurheimtust 48,5% af skammtinum í þvagi (40,4% óbreytt) og 48% í saur (10,8% óbreytt).

Í klínískum rannsóknum var margfeldismeðaltal mats á hverjum helmingunartíma brotthvarfs inavolisibs 15 klst. (24%) eftir stakan 9 mg skammt, samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum. Áætluð heildarúthreinsun inavolisibs er 8,8 l/klst. (29%).

Línulegt/ólínulegt samband

Takmörkuð gögn benda til línulegs sambands skammta á mældu skammtabilinu (6 til 12 mg) fyrir C_{max} og AUC_{0-24} staks skammts og AUC_{0-24} við jafnvægi, en fyrir C_{max} við jafnvægi benda gögnin til ólínulegs sambands.

Milliverkanir við önnur lyf

Niðurstöður úr klínískum rannsóknum benda til þess að CYP-ensím miðli ekki helstu umbrotsefnum inavolisibs, sem bendir til þess að litlar líkur séu á klínískt mikilvægum milliverkunum milli inavolisibs og CYP-hemla eða -örva. Ennfremur benda *in vitro* niðurstöður til þess að inavolisib hamli ekki CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eða CYP2D6 ensímum.

Rannsóknir *in vitro* hafa sýnt fram á að inavolisib virðist ekki geta hindrað neina af þeim lyfjaferjum sem prófaðar voru. Ennfremur er inavolisib hvarfefni P-glýkópróteins (P-gp) og viðnámspróteins brjóstakrabbameins (BCRP) *in vitro*. En á grunninn heildarlyfjahvarfaeinkenna inavolisibs er ekki búist við að hemlar eða hvatar P-gp og/eða BCRP valdi klínískt marktækri milliverkun við inavolisib.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Enginn klínískt marktækur munur kom fram á lyfjahvörfum inavolisibs á milli sjúklinga 65 ára og eldri og þeirra sem voru yngri en 65 ára, samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum. Af þeim 162 sjúklingum sem fengu Itovebi í INAVO120-rannsókninni voru 24 sjúklingar ≥ 65 ára.

Skert nýrnastarfsemi

Þýðisgreiningar á lyfjahvörfum bentu til þess að væg skerðing nýrnastarfsemi sé ekki klínískt marktæk skýribreyta útsetningar fyrir inavolisibi. Lyfjahvörf inavolisibs hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (eGFR 60 til < 90 ml/mín.) voru áþekk því sem sást hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. AUC og C_{max} inavolisibs var 73% og 11% hærra hjá sjúklingum með miðlungs skerta nýrnastarfsemi (eGFR 30 til < 60 ml/mín.) og 123% og 33% hærra hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (eGFR < 30 ml/mín.), en hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (eGFR ≥ 90 ml/mín.), í sömu röð.

Skert lifrastarfsemi

Þýðisgreiningar á lyfjahvörfum bentu til þess að væg skerðing lifrastarfsemi sé ekki klínískt marktæk skýribreyta í útsetningar fyrir inavolisibi. Lyfjahvörf inavolisibs hjá sjúklingum með vægt skerta lifrastarfsemi (heildargallrauði $> ULN$ til $\leq 1,5 \times ULN$ eða ASAT $> ULN$ og heildargallrauði $\leq ULN$) voru áþekk því sem sást hjá sjúklingum með eðlilega lifrastarfsemi. Áhrif miðlungi til verulega skertrar lifrastarfsemi á lyfjahvörf inavolisibs hafa ekki verið rannsökuð.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eiturverkun á erfðaeefni

Inavolisib hafði ekki stökkbreytandi áhrif í stökkbreytingaprófi á bakteríum.

Inavolisibi sýndi litningabrenglandi áhrif *in vitro*; hins vegar kom engin vísbending fram um eiturverkun á erfðaeefni af völdum inavolisibs *in vivo* (litningabrenglun, mislitnun eða skemmdir á erfðaeefni) í smákjarna- og Comet rannsókn hjá rottum við skammta allt að hámarksskammti sem þolist (MTD) sem gefur 16-falt hærri útsetningu en klínískur skammtur sem nemur 9 mg.

Krabbameinsvaldandi áhrif

Engar rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hafa verið gerðar með inavolisíbi.

Eiturverkun á þroska

Í rannsókn á þroska fóstur/fósturvísir hjá Sprague-Dawley-rottum komu fram skammtaháð áhrif tengd inavolisíbi á þroska fósturs/fósturvísir, þ.á m. lækkuð líkamsþyngd fósturs og fylgju, fósturlát eftir bólfestu, minni lífvænleiki fósturs og vansköpunarvaldandi áhrif (vansköpun ytra útlits, innýfla og beinagrindar fósturs), en útsetning móður við mörk þar sem engar aukaverkanir komu fram var 0,2-föld útsetning við klínískan skammt sem nam 9 mg.

Frjósemi

Engar sértækar rannsóknir á frjósemi hafa verið gerðar með inavolisíbi.

Hjá karlkyns rottum kom fram skammtaháð rýrnun blöðruhálskirtils og sáðblöðru og lækkuð þyngd líffæra án smásærrar samsvörunar í eistnalyppum og eistum (við NOEL $\geq 0,4$ falda útsetningu við klínískan skammt sem nam 9 mg). Þessar niðurstöður voru afturkræfar. Hjá karlkyns hundum kom fram staðbundin þykknun innihalds sáðpípla og fjölkjarna forsæðisfrumur í eistum og rýrnun/drep í þekjufrumum eistnalyppta eftir skammtagjöf í 4 vikur (við ≥ 2 -falda útsetningu við klínískan skammt sem nam 9 mg). Eftir skammtagjöf í 3 mánuði við allt að 1,2-falda útsetningu við klínískan skammt sem nam 9 mg mældist afturkræf minnkun heildarfjölda sáðfruma. Mörkin þar sem engar aukaverkanir komu fram (NOEL) voru 0,4-föld útsetning við klínískan skammt sem nam 9 mg en engar breytingar sem tengdust inavolisíð greindust við smásjárskoðun á eistum eða eistnalyppum eða áhrif á sæðisþéttleika, hreyfanleika eða byggingu.

Hjá kvenkyns rottum kom fram lítilsháttar eða væg rýrnun legs og legganga, minnkuð eggþú og niðurstöður sem bentu til rofs/breytingar á tíðahring (við $\geq 1,2$ -falda útsetningu við klínískan skammt sem nam 9 mg), en útsetning móður við mörk þar sem engar aukaverkanir komu fram var 0,5-föld útsetning við klínískan skammt sem nam 9 mg. Þessar niðurstöður sáust ekki eftir afturbatátímabilið í 4 vikna rannsókninni á eiturverkun. Afturbati var ekki metinn í 3 mánaða rannsókninni hjá rottum.

Annað

Aukaverkanir sem koma ekki fram í klínískum rannsóknum en sjást hjá dýrum við útsetningargildi sem eru svipuð og klínísk útsetningargildi og sem eru hugsanlega klínískt mikilvæg voru m.a. bólga í hundum og rýrnun augasteins hjá rottum. Bólga er í samræmi við lyfjafræðileg áhrif af PI3K hömlun sem búið er við, hún var almennt skammtaháð og afturkræf. Óveruleg rýrnun augasteins sem kom fram hjá sumum rottum (við $\geq 3,6$ -falda útsetningu við klínískan skammt sem nam 9 mg) var talin óafturkræf.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Itovebi 3 mg og 9 mg töflukjarni

Laktósaeinhýdrat
Magnesíumsterat (E470b)
Örkristallaður sellulósi (E460)
Natríumsterkjuglýkólat

Itovebi 3 mg filmuhúð

Pólývinýlalkóhól, að hluta vatnsrofið
Títandíoxíð (E 171)
Makrógól
Talkúm (E 553b)
Járnoxíð rautt (E 172)

Itovebi 9 mg filmuhúð

Pólývinýlalkóhól, að hluta vatnsrofið
Títandíoxíð (E 171)
Makrógól
Talkúm (E 553b)
Járnoxíð rautt (E 172)
Járnoxíð gult (E 172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

Ál/ál rifgataðar stakskammtaþynnur í öskjum með 28 x 1 filmuhúðaðri töflu.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 18. júlí 2025.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA****1. HEITI LYFS**

Itovebi 3 mg filmuhúðaðar töflur
inavolisib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 3 mg af inavolisibi.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

28 x 1 filmuhúðuð tafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/25/1942/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

itovebi 3 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Itovebi 3 mg töflur
inavolisib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Roche Registration GmbH

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Má Þri Mi Fi Fö Lau Su

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA****1. HEITI LYFS**

Itovebi 9 mg filmuhúðaðar töflur
inavolisib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 9 mg af inavolisibi.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

28 x 1 filmuhúðuð tafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/25/1942/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

itovebi 9 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Itovebi 9 mg töflur
inavolisib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Roche Registration GmbH

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Má Þri Mi Fi Fö Lau Su

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Itovebi 3 mg filmuhúðaðar töflur

Itovebi 9 mg filmuhúðaðar töflur

inavolisib

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Itovebi og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Itovebi
3. Hvernig nota á Itovebi
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Itovebi
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Itovebi og við hverju það er notað

Itovebi inniheldur

Virka innihaldsefnið í Itovebi er inavolisib sem tilheyrir flokki lyfja sem nefnast PI3K hemlar.

Við hverju Itovebi er notað

Itovebi er notað við meðferð fullorðinna með tegund brjóstakrabbameins sem nefnist:

- ER-jákvætt (estrógenviðtakajákvætt)
- HER2-neikvætt (manna húðþekjuvaxtarþáttaviðtaka 2 neikvætt)

Það er notað hjá sjúklingum þar sem krabbameinið kom aftur meðan þeir voru í krabbameinsmeðferð með hormónum eða innan 12 mánaða frá því að þeir luku krabbameinsmeðferð með hormónum.

Itovebi er notað þegar krabbamein sjúklings:

- hefur breytingu (stökkbreytingu) í geni sem nefnist „*PIK3CA*“ og
- hefur breiðst út í nálægan vef eða eitla eða til annarra hluta líkamans („með meinvörpum“).

Hjá sjúklingum sem áður hafa fengið meðferð með lyfi sem inniheldur svokallaðan

„CDK 4/6-hemil“ eiga að líða a.m.k. 12 mánuðir frá því að meðferð með „CDK 4/6-hemlinum“ var hætt og þar til brjóstakrabbamein tók sig upp á ný.

Áður en meðferð með Itovebi er hafin mun læknirinn kanna hvort krabbameinið sé með *PIK3CA* stökkbreytingu.

Verkunarháttur Itovebi

Itovebi verkar með því að hindra áhrif próteins sem kallast „p110 alfa“. *PIK3CA* genið framleiðir það prótein. Stökkbreyting í því geni getur valdið því að krabbameinsfrumur vaxi og fjölgi sér hraðar. Með því að hamla próteininu getur Itovebi dregið úr vexti og útbreiðslu krabbameinsins og hjálpað til við að drepa krabbameinsfrumur.

Önnur lyf sem Itovebi er gefið með

Itovebi er notað samhliða „palbociclibi“ og „fulvestranti“ sem eru lyf sem notuð eru við brjóstakrabbameini.

Hjá konum sem ekki eru komnar á breytingaskeið og körlum verður meðferð með Itovebi einnig veitt samhliða lyfi sem nefnist LHRH-örvi (luteinising hormone-releasing hormone agonist).

Vinsamlega lesið fylgiseðil þessara lyfja til að fá frekari upplýsingar.

2. Áður en byrjað er að nota Itovebi

Ekki má nota Itovebi

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir inavolisíbi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Talaðu við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú tekur Itovebi ef þú hefur einhvern tímann haft:

- hækkaðan blóðsykur, sykursýki eða merki um háan blóðsykur (blóðsykurhækkun), svo sem mikinn þorsta og munnþurrk, þörf fyrir að pissa oft en venjulega, framleitt meira þvag en venjulega, fundið fyrir þreytu, verið flökurt (fundið fyrir ógleði), haft aukna matarlyst með þyngdartapi, þokusýn og/eða svima.
- nýrnavandamál

Láttu lækinn strax vita ef þú þróar með þér einhverja eftirfarandi aukaverkana meðan þú tekur Itovebi (sjá frekari upplýsingar undir „Alvarlegar aukaverkanir“ í kafla 4).

- Há blóðsykurgildi (blóðsykurhækkun) - lækinn gæti sagt þér að drekka meira vatn meðan þú færð meðferð með Itovebi
- Bólga í slímhúð í munni (munnbólga)

Lækinn getur þurft að meðhöndla þessi einkenni, gera hlé á meðferðinni, minnka skammtinn eða hætta meðferð þinni með Itovebi fyrir fullt og allt.

Eftirlit meðan á meðferð þinni með Itovebi stendur

Lækinn mun taka blóðprufur fyrir og reglulega meðan á meðferð með Itovebi stendur. Tilgangurinn er að fylgjast með blóðsykurgildum þínum.

Lækinn gæti einnig beðið þig að fylgjast með blóðsykrinum heima meðan þú ert í meðferð með Itovebi.

- Lækinn mun segja þér nákvæmlega hvenær þú átt að mæla blóðsykurinn.
- Það verður aðallega þörf fyrir þetta fyrstu 4 vikur meðferðar. Ef þú ert ekki viss um hvernig þú eigir að mæla blóðsykurinn skaltu tala við lækni, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing.

Á grunni niðurstaðnanna mun lækinn grípa til viðeigandi ráðstafana - svo sem að ávísa þér lyfi til að lækka blóðsykurgildið. Ef þörf krefur ákveður lækinn mögulega að gera hlé á meðferð með

Itovebi - eða minnka skammtinn af Itovebi sem þú færð til að lækka blóðsykurgildi þitt. Læknirinn gæti einnig ákveðið að hætta meðferð með Itovebi fyrir fullt og allt.

Börn og unglingar

Ekki má gefa lyfið börnum eða unglingum yngri en 18 ára. Ástæðan er að notkun Itovebi hefur ekki verið rannsökuð hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Itovebi

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta er vegna þess að Itovebi getur aukið eða minnkað verkun sumra lyfja. Þar með eru talin lyf sem fengin eru án lyfseðils og náttúrulyf.

Einkum skal láta lækninn eða lyfjafræðing vita ef notuð eru:

- alfentaníl (verkja- og svæfingalyf)
- astemizól (lyf við ofnæmi)
- cisapríð (lyf við brjóstsviða og bakflæði)
- paclitaxel (lyf til meðferðar við ýmsum tegundum krabbameina)
- kínidín (lyf til meðferðar við tilteknum tegundum hjartsláttaróreglu)
- warfarín (lyf til að fyrirbyggja eða meðhöndla blóðtappa)
- lyf til að fyrirbyggja krampa eða flog (svo sem fenýtóín og S-mefenýtóín)
- lyf sem hafa áhrif á ónæmiskerfið (cýklósporín, sirólímus og takrólímus)

Þetta er ekki tæmandi listi yfir lyf sem geta milliverkað við Itovebi. Spyrjið lækninn eða lyfjafræðing ef vafi er á því hvort lyf sem þú notar er talið upp hér fyrir ofan.

Meðganga

- Þú skalt ekki taka Itovebi ef þú ert barnshafandi. Ástæðan er að Itavebi getur hugsanlega skaðað ófætt barnið.
- Ef þú getur orðið þunguð mun læknirinn athuga að þú sért ekki þegar þunguð áður en hann lætur þig hefja meðferð með Itovebi. Það gæti falið í sér þungunarpróf.
- Ef þú verður þunguð meðan þú tekur lyfið skaltu segja læknum það strax.
- Ef þú eða maki þinn hyggið á barneignir skaltu leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en þú tekur lyfið.

Getnaðarvarnir fyrir karla og konur

- Ef þú ert kona sem getur orðið þunguð skaltu nota getnaðarvörn sem inniheldur ekki hormóna meðan á meðferð stendur og í 1 viku eftir að þú hættir að taka Itovebi. Spurðu lækninn eða lyfjafræðing um heppilegar aðferðir.
- Ef þú er karlmaður og átt kvenkyns maka sem er eða getur orðið þungaður skaltu nota smokk meðan á meðferð stendur og í 1 viku eftir að þú hættir að taka Itovebi.

Brjóstagjöf

- Þú skalt hvorki gefa brjóst meðan þú tekur Itovebi né í 1 viku eftir að þú hættir að taka Itovebi. Ástæðan er að ekki er vitað hvort lyfið berist í brjóstamjólk og skaði barnið.

Akstur og notkun véla

Itovebi gæti haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ef þú finnur fyrir þreytu meðan þú tekur Itovebi skaltu viðhafa sérstaka aðgát við akstur eða notkun verkfæra eða véla. Þú skalt ekki aka eða nota vélar fyrr en þú ert viss um að lyfið hafi ekki áhrif á færni þína til þess.

Itovebi inniheldur laktósa og natríum

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri filmuhúðaðri töflu, þ.e.a.s. er nánast natríumlaust.

3. Hvernig nota á Itovebi

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Hversu mikið Itovebi á að taka

Venjulegur upphafsskammtur af Itovebi er 9 mg tekinn einu sinni á dag.

Læknirinn ákveður réttan skammt fyrir þig. Þér verður mögulega ávísað:

- 6 mg einu sinni á dag, eða
- 3 mg einu sinni á dag

Eftir því hvernig þú bregst við meðferð með Itovebi kann læknirinn að aðlagða Itovebi skammtinn sem þú færð. Ef þú færð tilteknar aukaverkanir kann læknirinn að biðja þig að skipta yfir í minni skammt, gera hlé á meðferðinni eða hætta henni.

Hvernig á að taka Itovebi

Taktu Itovebi einu sinni á dag með eða án matar. Með því að taka Itovebi á sama tíma hvern dag er auðveldara að muna hvenær þú átt að taka lyfið.

Gleypa skal Itovebi töflur heilar. Ekki skal tyggja eða mylja þær eða skipta þeim áður en þeim er kyngt. Ekki má gleypa töflu sem er brotin, sprungin eða skemmd á annan hátt því þá er ekki víst að fullur skammtur fáiist.

Hversu lengi á að taka Itovebi

Haltu áfram að taka Itovebi á hverjum degi eins lengi og læknirinn segir til um.

Þetta er langtímameðferð - hún stendur mögulega í marga mánuði eða ár. Læknirinn mun fylgjast með ástandi þínu til að aðgæta að meðferðin beri tilætlaðan árangur.

Ef þú hefur spurningar um hversu lengi þú eigir að taka Itovebi skaltu tala við lækinn eða lyfjafræðing.

Ef tekinn er stærri skammtur af Itovebi en mælt er fyrir um

Ef þú tekur meira af Itovebi en mælt er fyrir um skaltu tala við lækinn eða fara strax á sjúkrahús. Taktu lyfjapakkan og fylgiseðilinn með þér.

Ef gleymist að taka Itovebi

Ef þú gleymir að taka skammt af Itovebi geturðu samt tekið hann allt að 9 klst. seinna en þú áttir að taka hann.

- Ef meira en 9 klst. eru liðnar síðan þú áttir að taka hann, skaltu sleppa skammtinum þann daginn.
- Daginn eftir skaltu taka skammtinn á venjulegum tíma.

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef þú kastar upp strax eftir töku skammts af Itovebi

Ef þú kastar upp strax eftir að hafa tekið skammt af Itovebi skaltu ekki taka aukaskammt þann daginn. Taktu venjulega skammtinn af Itovebi á venjulegum tíma næsta dag.

Ef hætt er að taka Itovebi

Ekki má hætta að taka Itovebi nema lækinn segi þér að hætta eða þú finnur fyrir alvarlegum aukaverkunum (sjá kafla 4, „Hugsanlegar aukaverkanir“). Ástæðan er sú að ef þú hættir í meðferðinni getur þér versnað af sjúkdómnum.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Leitið ráða hjá lækni ef vart verður við eftirfarandi aukaverkanir meðan á meðferð með Itovebi stendur. Læknirinn getur þurft að meðhöndla einkennin, gera tímabundið hlé á meðferðinni, minnka skammtinn eða hætta meðferð með Itovebi fyrir fullt og allt.

Alvarlegar aukaverkanir

Ef þú finnur fyrir einhverjum þessara aukaverkana skaltu strax hætta að taka lyfið og láta lækinn vita:

- Hár blóðsykur (blóðsykurhækkun) (mjög algengt; getur komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum), einkenni eru m.a.:
 - öndunarerfiðleikar
 - ógleði og uppköst (sem standa lengur en í 2 klst.)
 - magaverkur, mikill þorsti eða munnþurrkur
 - tíðari þvaglát en venjulega eða meira þvag en venjulega
 - þokusýn
 - óvenjulega mikil matarlyst
 - þyngdartap, ávaxtalykt af andardrætti
 - roði í andliti og húðþurrkur og óvenjumikil syfja eða þreyta
- Bólga í slímhúð í munni (munnbólga) (mjög algengt; getur komið fram hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum), einkenni eru m.a.:
 - verkur
 - roði
 - þroti
 - sár í munni
- Alvarleg blóðsykurhækkun með mikilli þéttni ketóna í blóði, sem getur gert blóðið súrara (ketónblóðsýring) (sjaldgæft; getur komið fram hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum), meðal einkenna geta verið:
 - öndunarerfiðleikar
 - höfuðverkur
 - ógleði
 - uppköst

Aðrar aukaverkanir

Láttu lækinn eða lyfjafræðing vita ef þú tekur eftir einhverjum eftirfarandi aukaverkana eða ef þær versna:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- niðurgangur
- lítill fjöldi blóðflagna (sem hjálpa blóðinu að storkna) sem getur valdið óvenjulegum marblettum eða blæðingum (blóðflagnafæð)
- þreyta
- lítill fjöldi rauðra blóðkorna (blóðleysi) sem getur valdið þreytu, vanlíðan og fölri húð
- flökurleiki (ógleði)
- útbrot
- lysterleysi
- höfuðverkur
- hárlos eða hárþynning
- þyngdartap
- hækkun gildi alanín-amínótransferasa (tegund lifrarendíms) sem mælist í blóðprufu
- lág gildi kalíums sem mælist í blóðprufu
- kviðverkur
- uppköst
- húðþurrkur
- þvagfærasýking

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- lág gildi kalsíums sem mælist í blóðprufu
- augnþurrkur
- meltingartruflanir
- há insúlíngildi (hormón sem hjálpar líkamanum að vinna orku úr sykri) sem mælast í blóðprufu
- truflað bragðskyn (bragðtruflun)
- bólga í húð með útbrotum (húðbólga)
- sýking eða bólga í hársekkjum (hárlíðursbólga)

Láttu lækinn eða lyfjafræðing vita ef þú tekur eftir einhverjum þessara aukaverkana eða ef þær versna.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi** sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpað til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Itovebi

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Ekki skal nota lyfið ef vart verður við skemmdir á umbúðunum eða ef einhver merki sjást um að átt hafi verið við þær eða ef taflan er brotin, sprungin eða á annan hátt ekki heil.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Itovebi inniheldur

- Virka innihaldsefnið er inavolisib.
- Hver 3 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 3 mg af inavolisibi.
- Hver 9 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 9 mg af inavolisibi.

Önnur innihaldsefni eru:

- Töflukjarni (3 mg og 9 mg filmuhúðaðar töflur): laktósaeinhýdrat, magnesíumsterat (E 470b), örkristallaður sellulósi (E 460), natríumsterkjuglýkólat (sjá kafla 2, „Itovebi inniheldur laktósa og natríum“).
- Filmuhúð (3 mg filmuhúðaðar töflur): polývínýlalkóhól, að hluta vatnsrofið, títan díoxíð (E 171), makrógól, talkúm (E 553b) og rautt járnoxíð (E 172).
- Filmuhúð (9 mg filmuhúðaðar töflur): polývínýlalkóhól, að hluta vatnsrofið, títan díoxíð (E 171), makrógól, talkúm (E 553b), rautt járnoxíð (E 172) og gult járnoxíð (E 172).

Lýsing á útliti Itovebi og pakkningastærðir

Itovebi 3 mg filmuhúðaðar töflur (töflur) eru rauðar og kringlóttar, kúptar, með áletruninni „INA 3“ öðrum megin. Þvermál: u.þ.b. 6 mm.

Itovebi 9 mg filmuhúðaðar töflur (töflur) eru bleikar og sporöskjulagaðar með áletruninni „INA 9“ öðrum megin. Stærð: u.þ.b. 13 mm (lengd), 6 mm (breidd).

Itovebi filmuhúðuðu töflurnar eru fáanlegar í öskjum með 28 x 1 filmuhúðaðri töflu í rifgötuðum stakskammtapynnum.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <https://www.ema.europa.eu>.