

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Itovebi 3 mg filmomhulde tabletten
Itovebi 9 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Itovebi 3 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 3 mg inavolisib.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 22 mg lactose.

Itovebi 9 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 9 mg inavolisib.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 66 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Itovebi 3 mg filmomhulde tabletten

Rode, ronde convexe filmomhulde tablet met aan één zijde de inscriptie “INA 3”. Diameter: ongeveer 6 mm.

Itovebi 9 mg filmomhulde tabletten

Roze, ovale filmomhulde tablet met aan één zijde de inscriptie “INA 9”. Grootte (ongeveer): 13 mm (lengte), 6 mm (breedte).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Itovebi, in combinatie met palbociclib en fulvestrant, is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met *PIK3CA*-gemuteerde, oestrogeenreceptor (ER)-positieve, HER2-negatieve, lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker, na recidief op of binnen 12 maanden na het voltooien van adjuvante endocriene behandeling (zie rubriek 5.1).

Patiënten die eerder zijn behandeld met een CDK 4/6-remmer in de (neo)adjuvante setting moeten een interval hebben gehad van ten minste 12 maanden tussen het stoppen van behandeling met een CDK 4/6-remmer en de detectie van recidief.

Bij pre-/perimenopauzale vrouwen en bij mannen moet endocriene therapie worden gecombineerd met een luteïniserend hormoon-‘releasing’ hormoon (LHRH)-agonist.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Itovebi moet worden gestart door een arts die ervaring heeft met het gebruik van antikankertherapieën.

Patiënten met ER-positieve, HER2-negatieve, lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker moeten worden geselecteerd voor behandeling met Itovebi op basis van de aanwezigheid van één of meer *PIK3CA*-mutaties in een tumor- of plasmamonster met behulp van een medisch hulpmiddel voor *in vitro*-diagnostiek (IVD) met CE-markering met het overeenkomstige beoogde doel (zie rubriek 5.1). Als er geen IVD met CE-markering beschikbaar is, moet een alternatieve gevalideerde test worden gebruikt. Als er geen mutatie wordt gedetecteerd bij één monstertype, kan er mogelijk een mutatie worden gedetecteerd bij het andere monstertype, indien beschikbaar.

Dosering

De aanbevolen dosis Itovebi is 9 mg eenmaal daags oraal ingenomen, met of zonder voedsel.

Itovebi moet worden toegediend in combinatie met palbociclib en fulvestrant. De aanbevolen dosis palbociclib is 125 mg eenmaal daags oraal in te nemen gedurende 21 opeenvolgende dagen, gevolgd door 7 dagen zonder behandeling, wat samen een volledige cyclus van 28 dagen vormt. De aanbevolen dosis fulvestrant is 500 mg intramusculair toegediend op dag 1, 15 en 29 en daarna eenmaal per maand. Raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van palbociclib en fulvestrant voor meer informatie.

Bij de behandeling van pre-/perimenopauzale vrouwen en mannen met Itovebi moet ook een LHRH-agonist worden gebruikt in overeenstemming met de lokale klinische praktijk.

Behandelduur

Het wordt aanbevolen dat patiënten behandeld worden met Itovebi totdat ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit optreedt.

Uitgestelde of gemiste doses

Patiënten dienen te worden aangemoedigd om hun dosis elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip in te nemen. Als een dosis Itovebi wordt gemist, kan deze binnen 9 uur na het gebruikelijke tijdstip van inname worden ingenomen. Na meer dan 9 uur moet de dosis voor die dag worden overgeslagen. De volgende dag moet Itovebi op het gebruikelijke tijdstip worden ingenomen. Als de patiënt braakt na het innemen van de dosis Itovebi, moet de patiënt op die dag geen extra dosis innemen en moet de patiënt de volgende dag op het gebruikelijke tijdstip doorgaan met het gebruikelijke doseringsschema.

Dosisaanpassingen

Voor het behandelen van bijwerkingen kan tijdelijke onderbreking, dosisverlaging of staken van de behandeling met Itovebi nodig zijn. De aanbevolen richtlijnen voor dosisverlaging in geval van bijwerkingen staan vermeld in tabel 1.

Tabel 1: Richtlijnen voor dosisverlaging bij bijwerkingen

Dosisniveau	Dosis en schema
Startdosis	9 mg per dag
Eerste dosisverlaging	6 mg per dag
Tweede dosisverlaging	3 mg per dag ^a
^a De behandeling met Itovebi moet definitief worden gestaakt als patiënten de dagelijkse dosis van 3 mg niet kunnen verdragen.	

De dosis Itovebi kan opnieuw worden verhoogd tot een maximale dagelijkse dosis van 9 mg op basis van een klinische beoordeling van de patiënt door de behandelend arts. Richtlijnen voor dosisaanpassing voor specifieke bijwerkingen staan weergegeven in tabel 2 - 4.

Hyperglykemie

Tabel 2: Dosisaanpassing en behandeling bij hyperglykemie

Nuchtere glucosewaarden ^a	Aanbeveling
> ULN tot 160 mg/dl (> ULN tot 8,9 mmol/l)	• Geen aanpassing van Itovebi vereist. • Overweeg voedingsaanpassingen (bijv. een koolhydraatarm dieet) en zorg voor voldoende hydratatie. • Overweeg het starten of intensiveren van orale anti-hyperglykemische behandeling^b voor patiënten met risicofactoren voor hyperglykemie^c.
> 160 tot 250 mg/dl (> 8,9 – 13,9 mmol/l)	• Onderbreek Itovebi tot de nuchtere glucosewaarde daalt tot ≤ 160 mg/dl ($\leq 8,9$ mmol/l). • Start of intensiveer anti-hyperglykemische behandeling^b. • Hervat Itovebi op hetzelfde dosisniveau. • Als de nuchtere glucosewaarde gedurende 7 dagen $> 200 - 250$ mg/dl ($> 11,1 - 13,9$ mmol/l) blijft bij geschikte anti-hyperglykemische behandeling, wordt aanbevolen een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg met ervaring in de behandeling van hyperglykemie te raadplegen.
> 250 tot 500 mg/dl (> 13,9 – 27,8 mmol/l)	• Onderbreek Itovebi. • Start of intensiveer anti-hyperglykemische behandeling^b. • Dien indien nodig de juiste hydratatie toe. • Als de nuchtere glucosewaarde binnen 7 dagen daalt tot ≤ 160 mg/dl ($\leq 8,9$ mmol/l), hervat Itovebi dan met hetzelfde dosisniveau. • Als de nuchtere glucosewaarde in ≥ 8 dagen daalt tot ≤ 160 mg/dl ($\leq 8,9$ mmol/l), hervat Itovebi dan met één dosisniveau lager (zie tabel 1). • Als de nuchtere glucosewaarde > 250 tot 500 mg/dl ($> 13,9 - 27,8$ mmol/l) binnen 30 dagen terugkeert, onderbreek Itovebi dan tot de nuchtere glucosewaarde daalt tot ≤ 160 mg/dl ($\leq 8,9$ mmol/l). Hervat Itovebi met één dosisniveau lager (zie tabel 1).

Nuchtere glucosewaarden ^a	Aanbeveling
> 500 mg/dl (> 27,8 mmol/l)	- Onderbreek Itovebi. - Start of intensiveer anti-hyperglykemische behandeling^b. - Controleer op volumedepletie en ketose en dien de juiste hydratatie toe. - Als de nuchtere glucosewaarde daalt tot ≤ 160 mg/dl ($\leq 8,9$ mmol/l), hervat Itovebi dan met één dosisniveau lager (zie tabel 1). - Als de nuchtere glucosewaarde > 500 mg/dl (> 27,8 mmol/l) binnen 30 dagen opnieuw optreedt, stop dan definitief met Itovebi.
ULN: bovengrens van normaal (<i>upper limit of normal</i>) ^a Nuchtere glucosewaarden (nuchtere plasmaglucoze [FPG, fasting plasma glucose] of nuchtere bloedglucose [FBG, fasting blood glucose]) moeten vóór de start van de behandeling worden gecontroleerd. Nuchtere glucosewaarden waarnaar in deze tabel wordt verwezen, geven de hyperglykemie-classificatie weer volgens Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versie 4.03. ^b Start met toepasselijke anti-hyperglykemische behandelingen zoals metformine, natrium-glucose-cotransporter-2 (SGLT2)-remmers, insulinesensibilisatoren (zoals thiazolidinedionen), dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-remmers of insuline en bekijk de desbetreffende voorschrijfinformatie voor aanbevelingen voor dosering en dosistitratie, waaronder lokale behandelrichtlijnen voor hyperglykemie. Metformine werd aanbevolen in het INAVO120-onderzoek als voorkeursmiddel voor initiële behandeling. Zie rubriek 4.4 en 4.8. ^c Zie rubriek 4.4 voor risicofactoren voor hyperglykemie.	

Stomatitis

Tabel 3: Dosisaanpassing en behandeling bij stomatitis

Graad ^a	Aanbeveling
Graad 1	- Geen aanpassing van Itovebi vereist. - Start of intensiveer een geschikte medische behandeling (bijv. mondspoeling met een corticosteroïde) zoals klinisch geïndiceerd.
Graad 2	- Onderbreek Itovebi tot verbetering tot graad ≤ 1. - Start of intensiveer een geschikte medische behandeling. Hervat Itovebi op hetzelfde dosisniveau. - Bij terugkerende graad 2 stomatitis moet Itovebi worden onderbroken tot verbetering tot graad ≤ 1, waarna Itovebi wordt hervat met één dosisniveau lager (zie tabel 1).
Graad 3	- Onderbreek Itovebi tot verbetering tot graad ≤ 1. - Start of intensiveer een geschikte medische behandeling. Hervat Itovebi met één dosisniveau lager (zie tabel 1).
Graad 4	Staak Itovebi definitief.
^a Gebaseerd op CTCAE versie 5.0.	

Andere bijwerkingen

Tabel 4: Dosisaanpassing en behandeling bij andere bijwerkingen

Graad ^a	Aanbeveling
Voor alle graden: start ondersteunende behandeling en controleer zoals klinisch geïndiceerd.	
Graad 1	• Geen aanpassing van Itovebi vereist.
Graad 2	• Overweeg onderbreking van Itovebi, indien klinisch geïndiceerd, tot verbetering tot graad ≤ 1. • Hervat Itovebi op hetzelfde dosisniveau.
Graad 3, eerste gebeurtenis	• Onderbreek Itovebi tot verbetering tot graad ≤ 1. • Hervat Itovebi met hetzelfde dosisniveau of een lager dosisniveau op basis van klinische evaluatie (zie tabel 1).
Graad 3, terugkerend OF Graad 4, niet-levensbedreigend	• Onderbreek Itovebi tot verbetering tot graad 1. • Hervat Itovebi met één dosisniveau lager (zie tabel 1).
Graad 4, levensbedreigend	• Staak Itovebi definitief.
^a Gebaseerd op CTCAE versie 5.0.	

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Itovebi bij kinderen en jongeren in de leeftijd van 0 - 17 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing van Itovebi vereist bij patiënten ≥ 65 jaar op basis van farmacokinetische populatieanalyse. Er zijn beperkte gegevens over patiënten ≥ 65 jaar (zie rubriek 5.2).

Verminderde nierfunctie

De aanbevolen startdosis van Itovebi voor patiënten met een matig verminderde nierfunctie (eGFR 30 tot < 60 ml/min op basis van CKD-EPI) is 6 mg eenmaal daags oraal. Er is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met een licht verminderde nierfunctie (eGFR 60 tot < 90 ml/min). De veiligheid en werkzaamheid van Itovebi zijn niet vastgesteld bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (zie rubriek 5.2).

Verminderde leverfunctie

Er is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met een licht verminderde leverfunctie (totaal bilirubine $> \text{ULN}$ tot $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ of ASAT $> \text{ULN}$ en totaal bilirubine $\leq \text{ULN}$). De veiligheid en werkzaamheid van Itovebi zijn niet vastgesteld bij patiënten met een matig tot ernstig verminderde leverfunctie (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening

Itovebi is voor oraal gebruik. De tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen. De tabletten moeten in hun geheel worden doorgeslikt en mogen niet worden gekauwd, verpulverd, opgelost of gedeeld.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hyperglykemie

De veiligheid en werkzaamheid van Itovebi zijn niet onderzocht bij patiënten met diabetes mellitus type 1 of diabetes mellitus type 2 die een continue anti-hyperglykemische behandeling nodig hebben, aangezien deze patiënten uitgesloten waren van deelname aan het INAVO120-onderzoek. Slechts 1 patiënt met diabetes type 2 werd opgenomen in de Itovebi-arm van het INAVO120-onderzoek. Hiermee moet rekening worden gehouden wanneer Itovebi wordt voorgeschreven aan patiënten met diabetes mellitus. Bij patiënten met een voorgeschiedenis van diabetes mellitus kan een intensievere anti-hyperglykemische behandeling en kunnen frequentere nuchtere glucosetests tijdens de behandeling met Itovebi nodig zijn. De behandeling met Itovebi mag niet worden geïnitieerd totdat de nuchtere glucosewaarden zijn geoptimaliseerd. Overleg met een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die ervaring heeft met de behandeling van hyperglykemie moet worden overwogen voordat wordt gestart met Itovebi.

Hyperglykemie is vaak gemeld bij patiënten die behandeld werden met Itovebi. Ernstige gevallen van hyperglykemie, waaronder ketoacidose met fatale complicaties, zijn opgetreden.

In het INAVO120-onderzoek werd hyperglykemie behandeld met anti-hyperglykemische behandeling en aanpassingen van Itovebi zoals klinisch geïndiceerd (zie rubriek 4.8). Kortdurende insuline kan worden gebruikt als noodbehandeling voor hyperglykemie. Er is beperkte ervaring bij patiënten die insuline krijgen wanneer ze met Itovebi worden behandeld. Er moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van hypoglykemie bij anti-hyperglykemische geneesmiddelen (bijv. insuline, sulfonylureumderivaten) wanneer deze worden gebruikt om hyperglykemie te behandelen voordat Itovebi wordt onderbroken of gestaakt.

Voordat de behandeling met Itovebi wordt gestart, moeten patiënten worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen van hyperglykemie (bijv. overmatige dorst, vaker plassen, wazig zien, mentale verwardheid, moeite met ademen of toegenomen eetlust met gewichtsverlies) en onmiddellijk contact op te nemen met een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg als deze symptomen zich voordoen. Vóór en tijdens de behandeling moet een optimale hydratatie worden gehandhaafd.

Patiënten moeten voorafgaand aan de behandeling met Itovebi en met regelmatige tussenpozen tijdens de behandeling worden getest op nuchtere glucosewaarden (FPG of FBG) en HbA_{1c} (zie tabel 5). Het starten van nuchtere glucosecontrole thuis moet worden overwogen bij patiënten met risicofactoren voor hyperglykemie of bij wie hyperglykemie optreedt. Premedicatie met metformine kan overwogen worden bij patiënten met risicofactoren voor hyperglykemie. Alle patiënten moeten instructies krijgen over veranderingen in hun levensstijl (bijv. veranderingen in voeding, lichamelijke activiteit).

Tabel 5: Schema van nuchtere glucosecontrole en HbA_{1C}

	Aanbevolen schema voor de controle van nuchtere glucose- en HbA_{1C}-waarden bij alle patiënten die met Itovebi worden behandeld
Bij de screening, vóór aanvang van de behandeling met Itovebi	Test op nuchtere glucosewaarden (FPG of FBG) en HbA _{1C} -waarden en optimaliseer de bloedglucosewaarde van de patiënt (zie tabel 2).
Na aanvang van de behandeling met Itovebi	Controleer (zelf) de nuchtere glucose eenmaal per 3 dagen gedurende de eerste week (dag 1 tot 7), vervolgens eenmaal per week gedurende de volgende 3 weken (dag 8 tot 28), vervolgens eenmaal per 2 weken gedurende de volgende 8 weken, daarna eenmaal per 4 weken, en zoals klinisch geïndiceerd*. Overweeg de nuchtere glucosewaarde vaker (zelf) te controleren, zoals klinisch geïndiceerd* bij patiënten met risicofactoren voor hyperglykemie, waaronder, maar niet beperkt tot (pre)diabetes, HbA_{1C} ≥ 5,7%, BMI ≥ 30 kg/m², leeftijd ≥ 45 jaar, voorgeschiedenis van zwangerschapsdiabetes en familiegeschiedenis van diabetes mellitus. Bij patiënten die gelijktijdig corticosteroiden gebruiken, bijkomende infecties of andere aandoeningen hebben waardoor een intensievere bloedglucoseregulatie nodig kan zijn om verslechtering van het verstoorde glucosemetabolisme en potentiële complicaties, waaronder diabetische ketoacidose, te voorkomen, zijn frequentere nuchtere glucosetests nodig. Controle van HbA_{1C} en ketonen (bij voorkeur in het bloed), naast nuchtere glucose, wordt aanbevolen bij deze patiënten. Start anti-hyperglykemische behandeling of pas deze indien nodig aan (zie rubriek 4.2). HbA_{1C} moet elke 3 maanden worden gecontroleerd.
Als hyperglykemie ontstaat na het starten van de behandeling met Itovebi	Controleer de nuchtere glucosewaarde nauwkeuriger zoals klinisch geïndiceerd*. Afhankelijk van de ernst van de hyperglykemie kan de toediening van Itovebi worden onderbroken, verlaagd of stopgezet zoals beschreven in tabel 2 (zie rubriek 4.2). Tijdens anti-hyperglykemische behandeling moet de nuchtere glucosewaarde minstens eenmaal per week worden gecontroleerd gedurende 8 weken, gevolgd door eenmaal per 2 weken, en zoals klinisch geïndiceerd*.
* Alle glucosecontroles moeten naar het oordeel van de arts worden uitgevoerd, zoals klinisch geïndiceerd.	

Stomatitis

Stomatitis is gemeld bij patiënten die behandeld werden met Itovebi (zie rubriek 4.8). Afhankelijk van de ernst van de stomatitis kan de toediening van Itovebi worden onderbroken, verlaagd of definitief worden stopgezet (zie tabel 3).

In het INAVO120-onderzoek werd mondspoeling met corticosteroiden aanbevolen voor profylaxe van stomatitis. Onder de patiënten die Itovebi in combinatie met palbociclib en fulvestrant kregen, werd profylaxe met dexamethason of triamcinolon gebruikt bij respectievelijk 19,1% en 1,2% van de patiënten.

Patiënten moeten worden geadviseerd om bij de eerste tekenen van stomatitis te beginnen met een alcoholvrije mondspoeling met corticosteroïden en om mondspoelingen met alcohol of peroxide te vermijden, aangezien deze de aandoening kunnen verergeren (zie rubriek 4.8). Aanpassingen in de voeding (bijv. het vermijden van pittig voedsel) moeten worden overwogen.

Gebruik bij patiënten die eerder een CDK4/6-remmer hebben gekregen

Informatie over de werkzaamheid van de combinatie van Itovebi, palbociclib en fulvestrant is zeer beperkt bij patiënten die eerder een CDK 4/6-remmer kregen als onderdeel van neoadjuvante of adjuvante behandeling. Bij dergelijke patiënten kan de werkzaamheid lager zijn.

Lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen zoals galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

CYP-remmers en -inductoren

De resultaten van klinisch onderzoek tonen aan dat de belangrijkste metaboliëten van inavolisib niet worden gemedieerd door CYP-enzymen en dat hydrolyse de belangrijkste metabole route was. Dit wijst op een geringe kans op klinisch relevante interacties tussen inavolisib en CYP-remmers of -inductoren.

CYP-substraten

Inavolisib induceert CYP3A en is een tijdsafhankelijke remmer van CYP3A *in vitro*. Daarom moet inavolisib met voorzichtigheid worden gebruikt in combinatie met gevoelige CYP3A4-substraten met een smalle therapeutische index (bijv. alfentanil, astemizol, cisapride, cyclosporine, kinidine, sirolimus, tacrolimus), omdat inavolisib de systemische blootstelling aan deze substraten kan verhogen of verlagen.

Daarnaast induceert inavolisib CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 en CYP2C19 *in vitro*. Daarom moet inavolisib met voorzichtigheid worden gebruikt in combinatie met gevoelige substraten van deze enzymen met een smalle therapeutische index (bijv. paclitaxel, warfarine, fenytoïne, S-mefenytoïne), omdat inavolisib hun systemische blootstelling kan verlagen en daarom kan leiden tot een verminderde werkzaamheid.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Patiënten die zwanger kunnen worden/Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vrouwen

Patiënten moeten geadviseerd worden om effectieve niet-hormonale anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling met Itovebi en gedurende 1 week na de laatste dosis Itovebi.

Mannen

Het is niet bekend of inavolisib in sperma aanwezig is. Om mogelijke foetale blootstelling tijdens de zwangerschap te vermijden, moeten mannelijke patiënten met partners die zwanger kunnen worden of met zwangere partners een condoom gebruiken tijdens de behandeling met Itovebi en gedurende 1 week na de laatste dosis Itovebi.

Zwangerschap

De zwangerschapsstatus van patiënten die zwanger kunnen worden, moet gecontroleerd worden voordat de behandeling met Itovebi wordt gestart. Zwangere patiënten moeten duidelijk worden voorgelicht over het mogelijke risico voor de foetus.

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van inavolisib bij zwangere patiënten. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Itovebi wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij patiënten die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie gebruiken.

Borstvoeding

Het is niet bekend of inavolisib/metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Een risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met Itovebi en gedurende 1 week na de laatste dosis Itovebi.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van inavolisib op de vruchtbaarheid bij de mens. Uit dieronderzoek is gebleken dat inavolisib invloed kan hebben op de vruchtbaarheid van vrouwen en mannen die kinderen kunnen krijgen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Itovebi heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen, omdat vermoeidheid is gemeld tijdens behandeling met Itovebi.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen bij patiënten die Itovebi kregen, waren hyperglykemie (59,9%), stomatitis (51,2%), diarree (48,1%), trombocytopenie (48,1%), vermoeidheid (37,7%), anemie (37%), misselijkheid (27,8%), verminderde eetlust (23,5%), huiduitslag (22,8%), hoofdpijn (21%), gewichtsverlies (17,3%), braken (14,8%) en urineweginfectie (13%).

De meest voorkomende ernstige bijwerkingen gemeld bij patiënten die Itovebi kregen, waren anemie (1,9%), diarree (1,2%) en urineweginfectie (1,2%).

Het definitief staken van Itovebi als gevolg van een bijwerking kwam voor bij 3,1% van de patiënten. De bijwerkingen die leidden tot het staken van Itovebi waren hyperglykemie (1,2%), stomatitis (0,6%), alanine-aminotransferase (ALAT) verhoogd (0,6%) en gewichtsafname (0,6%).

Tabel met bijwerkingen

Geneesmiddelbijwerkingen, gebaseerd op gegevens van 162 patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker die Itovebi kregen in combinatie met palbociclib en fulvestrant in het gerandomiseerde fase 3 INAVO120-onderzoek, en gegevens door geneesmiddelenbewaking sinds het in de handel brengen, worden vermeld per MedDRA-systeem/orgaanklasse in tabel 6. De mediane

duur van de behandeling met Itovebi ten tijde van de analyse was 9,2 maanden (spreiding: 0 tot 38,8 maanden).

Binnen elke systeem/orgaanklasse zijn de bijwerkingen gerangschikt naar frequentie, met de meest voorkomende bijwerkingen eerst. De overeenkomende frequentie categorie voor iedere bijwerking wordt als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentie categorie staan de bijwerkingen vermeld op volgorde van afnemende ernst.

Tabel 6: Bijwerkingen waargenomen bij patiënten behandeld met Itovebi

Systeem/orgaanklasse Bijwerking	Itovebi + palbociclib + fulvestrant N=162		
	Frequentie categorie (alle graden)	Alle graden (%)	Graad 3-4 (%)
Infecties en parasitaire aandoeningen			
Urineweginfectie	Zeer vaak	13	1,2*
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			
Trombocytopenie	Zeer vaak	48,1	14,2
Anemie	Zeer vaak	37	6,2*
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			
Hyperglykemie ^a	Zeer vaak	59,9	5,6*
Verminderde eetlust	Zeer vaak	23,5	0
Hypokaliëmie	Zeer vaak	16	2,5
Hypocalciëmie	Vaak	8,6	1,2*
Ketoacidose	Soms ^b	-	-
Zenuwstelselaandoeningen			
Hoofdpijn	Zeer vaak	21	0
Oogaandoeningen			
Droge ogen	Vaak	8,6	0
Maagdarmsstelselaandoeningen			
Stomatitis ^c	Zeer vaak	51,2	5,6*
Diarree	Zeer vaak	48,1	3,7*
Misselijkheid	Zeer vaak	27,8	0,6*
Buikpijn	Zeer vaak	15,4	0,6*
Braken	Zeer vaak	14,8	0,6*
Dysgeusie	Vaak	8,6	0
Dyspepsie	Vaak	8	0
Huid- en onderhuidaandoeningen			
Huiduitslag ^d	Zeer vaak	22,8	0
Alopecia	Zeer vaak	18,5	0
Droge huid ^e	Zeer vaak	13	0
Dermatitis ^f	Vaak	2,5	0
Folliculitis	Vaak	1,2	0
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			
Vermoeidheid	Zeer vaak	37,7	1,9*

Systeem/orgaanklasse Bijwerking	Itovebi + palbociclib + fulvestrant N=162		
	Frequentie categorie (alle graden)	Alle graden (%)	Graad 3-4 (%)
Onderzoeken			
Alanine-aminotransferase verhoogd	Zeer vaak	17,3	3,7*
Gewicht verlaagd	Zeer vaak	17,3	3,7*
Bloed insuline verhoogd	Vaak	6,2	0
Classificatie volgens CTCAE versie 5.0. * Er werden geen voorvallen van graad 4 waargenomen. ^a Omvat hyperglykemie, bloed glucose verhoogd, hyperglykemische crisis, geglyceerd serum eiwit verhoogd, verminderde glucosetolerantie, diabetes mellitus, diabetes mellitus type 2 en geglycosyleerd hemoglobine verhoogd. ^b Bijwerkingen gemeld door geneesmiddelenbewaking sinds het in de handel brengen. De frequentie categorie werd geschat als de bovengrens van het 95%-betrouwbaarheidsinterval, berekend op basis van het totale aantal patiënten dat werd blootgesteld aan Itovebi in klinische onderzoeken. ^c ^c Omvat afters, glossitis, glossodynia, lipulceratie, mondulceratie, slijmvliesontsteking en stomatitis. ^d Omvat huiduitslag, rash erythema, rash maculo-papulair, rash papulair, rash pruritus en pustuleuze rash. ^e Omvat droge huid, huidkloven, xerose en xeroderma. ^f Omvat dermatitis, acneïforme dermatitis en bulleuze dermatitis.			

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hyperglykemie

In het INAVO120-onderzoek werd hyperglykemie, ongeacht de graad, gemeld bij 59,9% van de patiënten die werden behandeld met Itovebi in combinatie met palbociclib en fulvestrant; voorvallen van graad 2 en graad 3 werden gemeld bij respectievelijk 38,3% en 5,6% van de patiënten (gebaseerd op CTCAE versie 5.0). Onder de patiënten die hyperglykemie kregen, was het aantal nieuwe gevallen van hyperglykemie het hoogst tijdens de eerste twee maanden van de behandeling, met een mediane tijd tot eerste optreden van 7 dagen (spreiding: 2 tot 955 dagen).

Van de 97 patiënten die Itovebi in combinatie met palbociclib en fulvestrant kregen en die hyperglykemie kregen, kreeg 74,2% (72/97) anti-hyperglykemische geneesmiddelen waaronder SGLT2-remmers, thiazolidinedionen en DPP4-remmers voor profylaxe of behandeling van hyperglykemie. Alle patiënten die anti-hyperglykemische geneesmiddelen ontvingen, kregen metformine als monotherapie of in combinatie met andere anti-hyperglykemische geneesmiddelen (d.w.z. insuline, DPP-4-remmers en sulfonyleureumderivaten); en 11,3% (11/97) kreeg insuline (zie rubriek 4.4).

Bij patiënten met nuchtere glucosewaarden > 160 mg/dl (> 8,9 mmol/l) met ten minste één niveau (zie tabel 2) verbetering van nuchtere bloedglucosewaarden (n=52), was de mediane tijd tot verbetering 8 dagen (spreiding: 2 tot 43 dagen).

Hyperglykemie leidde tot onderbreking van Itovebi bij 27,8% van de patiënten, tot dosisverlaging van Itovebi bij 2,5% van de patiënten en tot het staken van Itovebi bij 1,2% van de patiënten.

Stomatitis

Stomatitis werd gemeld bij 51,2% van de patiënten die werden behandeld met Itovebi in combinatie met palbociclib en fulvestrant; voorvallen van graad 1 werden gemeld bij 32,1% van de patiënten, voorvallen van graad 2 bij 13,6% van de patiënten en voorvallen van graad 3 bij 5,6% van de

patiënten. Bij de patiënten die stomatitis hadden, was de mediane tijd tot het eerste optreden 13 dagen (spreiding: 1 tot 610 dagen).

Stomatitis leidde tot onderbreking van de behandeling met Itovebi bij 9,9%, tot dosisverlaging van Itovebi bij 3,7% en tot stopzetting van Itovebi bij 0,6% van de patiënten.

Bij patiënten die Itovebi kregen in combinatie met palbociclib en fulvestrant, gebruikte 24,1% een mondspoeling met dexamethason voor de behandeling van stomatitis (zie rubriek 4.4).

Diarree

Diarree werd gemeld bij 48,1% van de patiënten die werden behandeld met Itovebi in combinatie met palbociclib en fulvestrant; voorvallen van graad 1 werden gemeld bij 27,8% van de patiënten, voorvallen van graad 2 bij 16,7% van de patiënten en voorvallen van graad 3 bij 3,7% van de patiënten. Bij de patiënten die diarree hadden, was de mediane tijd tot het eerste optreden 15 dagen (spreiding: 2 tot 602 dagen).

Diarree leidde bij 6,8% tot onderbreking van de behandeling met Itovebi, bij 1,2% tot dosisverlaging van Itovebi en leidde bij geen enkele patiënt tot het staken van de behandeling met Itovebi.

Geneesmiddelen tegen diarree (bijv. loperamide) werden gebruikt bij 28,4% van de patiënten die Itovebi kregen in combinatie met palbociclib en fulvestrant om de symptomen onder controle te houden.

Ouderen

Analyse van de veiligheid van Itovebi, waarbij patiënten ≥ 65 jaar (14,8%) werden vergeleken met jongere patiënten (85,2%), wijst op een hogere incidentie van dosisaanpassingen/-onderbrekingen van Itovebi (79,2% versus 68,1%).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

De hoogste dosis Itovebi toegediend in het INAVO120-onderzoek was 18 mg bij één patiënt. Dit voorval van onbedoelde overdosering verdween in één dag en vereiste geen behandeling of leidde niet tot dosisaanpassing van de onderzoeksgeneesmiddelen.

Patiënten die een overdosis krijgen, moeten nauwlettend in de gaten worden gehouden en ondersteunende behandeling moet worden ingesteld. Er zijn geen bekende antidota voor Itovebi.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, PI3K-remmers, ATC-code: **nog niet toegewezen**

Werkingsmechanisme

Inavolisib is een remmer van de fosfatidylinositol-4,5-bisfosfaat-3-kinase (PI3K) katalytische subeenheid alfa-isoform-eiwit (p110 α ; gecodeerd door het *PIK3CA*-gen). Daarnaast bevordert inavolisib de afbraak van gemuteerd p110 α ("*mutant degrader*"). De PI3K-signaalroute wordt veelal ontregeld bij HR-positieve borstkanker, vaak als gevolg van activerende *PIK3CA*-mutaties. Met zijn tweevoudige werkingsmechanisme remt inavolisib de activiteit van downstream PI3K-routedoelen, waaronder AKT, wat resulteert in een verminderde cellulaire proliferatie en inductie van apoptose in *PIK3CA*-gemuteerde borstkankercellijnen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker

De patiënten in deze setting, op basis van gegevens uit het INAVO120-onderzoek, worden gedefinieerd als endocrien-resistente patiënten (terugkeer van ziekte bij of binnen 12 maanden na voltooiing van de adjuvante endocriene behandeling) die niet eerder behandeld zijn voor hun lokaal gevorderde of gemetastaseerde ziekte.

INAVO120

De werkzaamheid van Itovebi in combinatie met palbociclib en fulvestrant werd onderzocht in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 3-onderzoek bij volwassen patiënten met *PIK3CA*-gemuteerde, HR-positieve, HER2-negatieve, lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker bij wie de ziekte verergerde tijdens of binnen 12 maanden na het voltooiën van adjuvante endocriene therapie (endocrien-resistent) en die geen eerdere systemische therapie hebben ontvangen voor lokaal gevorderde of gemetastaseerde ziekte. Het onderzoek omvatte patiënten die eerder (neo)adjuvante endocriene therapie kregen, waaronder een CDK4/6-remmer als de progressie > 12 maanden was na voltooiing van het CDK4/6-remmer-gedeelte van de (neo)adjuvante therapie en die HbA_{1c} < 6% en nuchtere glucosewaarden < 126 mg/dl hadden. Patiënten met diabetes mellitus type 1 of diabetes mellitus type 2 die continue anti-hyperglykemische therapie nodig hadden aan het begin van de onderzoeksbehandeling, patiënten die eerder behandeld werden met fulvestrant (behalve als onderdeel van een neoadjuvante behandeling met een behandelduur $\leq$ 6 maanden) en patiënten met bekende en onbehandelde, of actieve CZS-metastasen (progressie of noodzaak van anticonvulsiva of corticosteroiden voor symptomatische controle) werden uitgesloten van het onderzoek.

De *PIK3CA*-mutatiestatus werd prospectief bepaald door het testen van uit plasma afkomstig circulerend tumor-DNA (ctDNA) met behulp van een next-generation sequencing (NGS)-assay (FoundationOne® Liquid CDx-assay of PredicineCARE™) uitgevoerd in een centraal laboratorium (87,4%) of in lokale laboratoria (12,6%) met behulp van verschillende gevalideerde polymerasekettingreactie (PCR)- of NGS-assays op tumorweefsel of plasma. De volgende *PIK3CA*-mutaties op de aangegeven aminozuurposities, kwamen in aanmerking voor inclusie: 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 en M1043I/T/V. In elke van de geïncludeerde patiëntmonsters werd ten minste één geschikte *PIK3CA*-mutatie geïdentificeerd op ten minste één van deze aminozuurposities. Gebaseerd op resultaten van de centrale FoundationOne® Liquid CDx-assay, waren de meest voorkomende *PIK3CA*-veranderingen korte varianten op de aminozuren H1047 (n=115; 42,6%), E545 (n=58; 21,5%) en E542 (n=39; 14,4%). Er waren 25 patiënten bij wie de monsters meer dan één

PIK3CA-alteratie bevatten (d.w.z. meerdere *PIK3CA*-mutaties) en 33 patiënten met minder vaak voorkomende *PIK3CA*-alteraties.

In totaal werden 325 patiënten 1:1 gerandomiseerd naar ofwel Itovebi 9 mg (n=161) ofwel placebo (n=164) oraal eenmaal daags, in combinatie met palbociclib en fulvestrant, tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. Daarnaast ontvingen pre-/perimenopauzale vrouwen en mannen gedurende de gehele behandeling een LHRH-agonist. De randomisatie werd gestratificeerd naar aanwezigheid van viscerale ziekte (ja of nee), endocriene resistentie (primair of secundair) en geografische regio (Noord-Amerika/West-Europa, Azië, overig).

De demografische kenmerken en ziektekenmerken bij baseline waren: mediane leeftijd 54 jaar (spreiding: 27 tot 79 jaar, 18,2% $\geq$ 65 jaar); 98,2% vrouw; 38,2% pre-/perimenopauzaal; 58,8% wit, 38,2% Aziatisch, 2,5% onbekend, 0,6% zwart of Afro-Amerikaans; 6,2% van Spaanse of Latijns-Amerikaanse afkomst; en een Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-prestatiestatus van 0 (63,4%) of 1 (36,3%). Tamoxifen (56,9%) en aromataseremmers (50,2%) waren de meest gebruikte adjuvante endocriene therapieën. Drie (0,9%) patiënten hadden eerder een behandeling met CDK4/6-remmers ontvangen. De demografische gegevens en ziektekenmerken bij baseline waren evenwichtig verdeeld en vergelijkbaar tussen de onderzoeksgroepen.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was de door de onderzoeker (INV, *investigator*) beoordeelde progressievrije overleving (PFS, *progression-free survival*) volgens *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST) versie 1.1. De secundaire werkzaamheidseindpunten omvatten totale overleving (OS, *overall survival*), objectief responspercentage (ORR, *objective response rate*), beste totale respons (BOR, *best overall response*), percentage klinisch voordeel (CBR, *clinical benefit rate*), duur van de respons (DOR, *duration of response*) en tijd tot bevestigde verslechtering (TTCD, *time to confirmed deterioration*) van pijn, lichamelijk functioneren, rolfunctie en algehele gezondheidstoestand/gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL, *global health status/health-related quality of life*).

De werkzaamheidsresultaten staan weergegeven in tabel 7, figuur 1 en figuur 2. INV-beoordeelde PFS-resultaten werden ondersteund door consistente resultaten van de geblindeerde onafhankelijke centrale beoordeling (BICR).

Tabel 7: Werkzaamheidsresultaten bij patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker in INAVO120

Werkzaamheidseindpunt	Itovebi + palbociclib + fulvestrant N=161	Placebo + palbociclib + fulvestrant N=164
INV-beoordeelde progressievrije overleving ^a		
Patiënten met voorval, n (%)	82 (50,9)	113 (68,9)
Mediaan, maanden (95%-BI)	15 (11,3; 20,5)	7,3 (5,6; 9,3)
Hazardratio (95%-BI)	0,43 (0,32; 0,59)	
p-waarde	< 0,0001	
Totale overleving ^{b,c}		
Patiënten met voorval, n (%)	72 (44,7)	82 (50)
Mediaan, maanden (95%-BI)	34 (28,4; 44,8)	27 (22,8; 38,7)
Hazardratio (95%-BI)	0,67 (0,48; 0,94)	
p-waarde	0,0190	
Objectief responspercentage ^{b,d}		
Patiënten met CR of PR, n (%)	101 (62,7)	46 (28)
95%-BI	(54,8; 70,2)	(21,3; 35,6)
p-waarde	< 0,0001	
Responsduur ^b		
Mediane responsduur, maanden (95%-BI)	19,2 (14,7; 28,3)	11,1 (8,5; 20,2)

BI = betrouwbaarheidsinterval; CR = complete respons; PR = partiële respons

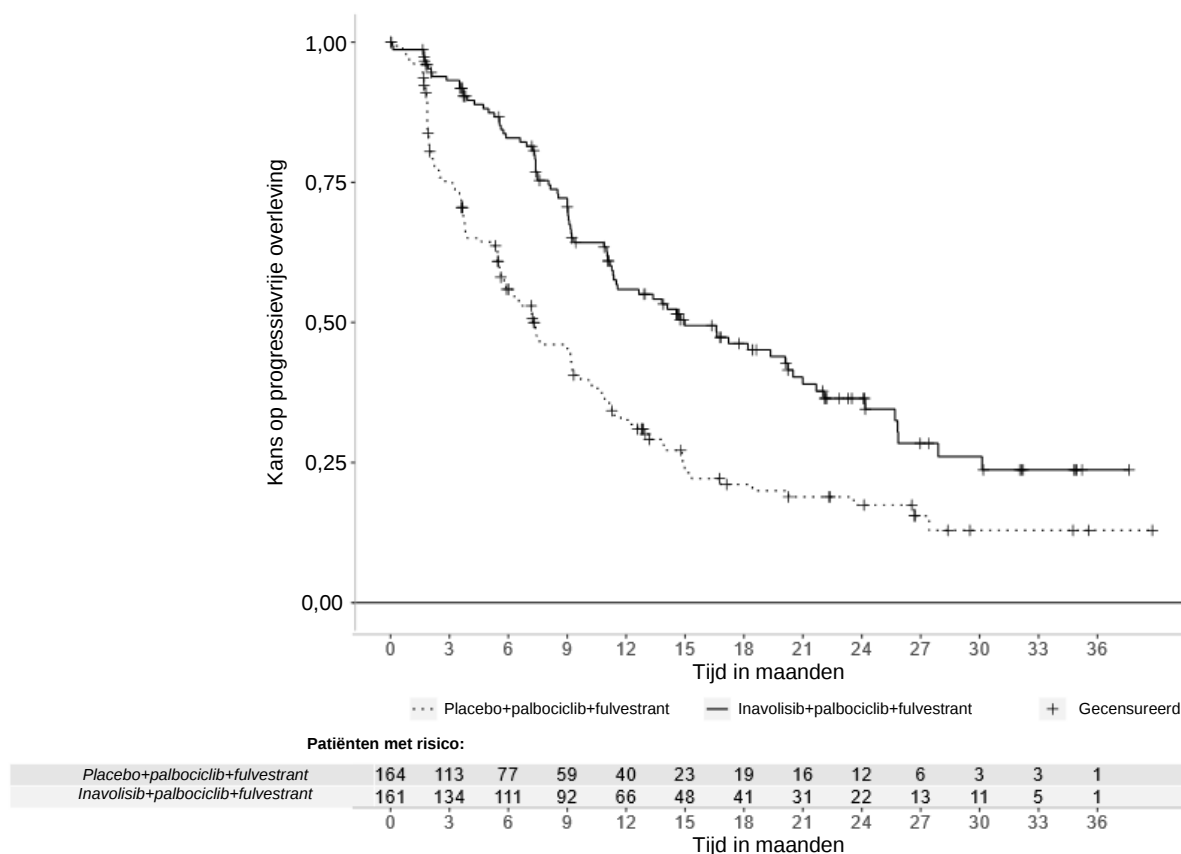
^a Volgens RECIST versie 1.1. Gebaseerd op primaire analyse (klinische cut-off datum: 29 september 2023).

^b Gebaseerd op de definitieve totale overlevingsanalyse (klinische cut-off datum: 15 november 2024).

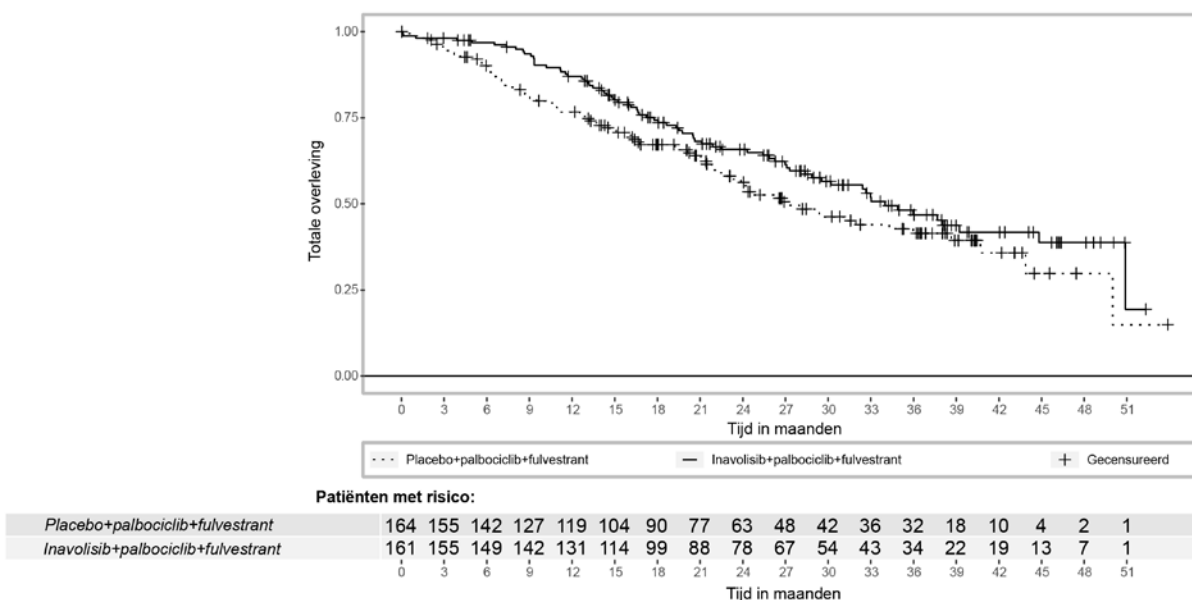
^c De vooraf gespecificeerde grens voor statistische significantie was p < 0,0469.

^d Volgens RECIST-versie 1.1. ORR wordt gedefinieerd als het percentage patiënten met een CR of PR op twee opeenvolgende tijdstippen met een tussenpoos van ≥ 4 weken, zoals bepaald door de onderzoeker.

Figuur 1: INV-beoordeelde progressievrije overleving bij patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker in INAVO120



Figuur 1: Totale overleving bij patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker in INAVO120



Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoeken met Itovebi in alle subgroepen van pediatrische patiënten met borstkanker (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van inavolisib werd gekarakteriseerd bij gezonde proefpersonen en bij patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde *PIK3CA*-gemuteerde solide tumoren, waaronder borstkanker, bij een oraal doseringsschema variërend van 6 mg tot 12 mg per dag en bij gezonde proefpersonen bij een enkelvoudige dosis van 9 mg.

De farmacokinetiek van inavolisib wordt weergegeven als geometrisch gemiddelde (geometrische variatiecoëfficiënt [geo-CV]%) na toediening van de goedgekeurde aanbevolen dosering, tenzij anders aangegeven. Gebaseerd op de farmacokinetische populatieanalyse was de AUC van inavolisib bij *steady-state* 1.019 u*ng/ml (29%) en de $C_{\max}$ was 67 ng/ml (28%). Er werd voorspeld dat de *steady-state* concentraties op dag 5 zouden worden bereikt.

Bij een dosering van 9 mg eenmaal daags was de geometrisch gemiddelde accumulatiefactor ongeveer 2-voudig.

Absorptie

De tijd tot de maximale plasmaconcentratie ($T_{\max}$) werd bereikt na een mediaan van 3 uur (spreiding: 0,5 tot 4 uur) bij *steady-state* na een dagelijkse toediening van 9 mg inavolisib, onder nuchtere omstandigheden.

De absolute orale biologische beschikbaarheid van inavolisib was 76%.

Effect van voedsel

Er werd geen klinisch significant effect van voedsel op de blootstelling aan inavolisib waargenomen. De geometrisch gemiddelde ratio (GMR, *geometric mean ratio*) (90%-BI) voor de AUC₀₋₂₄ bij vergelijking van gevoede staat met nuchtere staat was 0,895 (0,737 – 1,09) na een enkelvoudige dosis en 0,876 (0,701 – 1,09) bij *steady-state*. De GMR (90%-BI) voor de $C_{\max}$ bij vergelijking van gevoede staat met nuchtere staat was 0,925 (0,748 – 1,14) na een enkelvoudige dosis en 0,910 (0,712 – 1,16) bij *steady-state*.

Distributie

De plasma-eiwitbinding van inavolisib bij mensen is 37% en bleek niet concentratieafhankelijk te zijn binnen het geteste concentratiebereik (0,1 – 10 µM). Bij mensen is het geschatte orale distributievolume bij *steady-state* 155 l (26%), gebaseerd op een farmacokinetische populatieanalyse.

Biotransformatie

Na orale toediening van een enkele radioactief gelabelde dosis van 9 mg inavolisib aan gezonde proefpersonen, was het oorspronkelijke geneesmiddel de meest prominente geneesmiddelgerelateerde verbinding in plasma en urine. Hydrolyse was de belangrijkste metabole route. Er werden geen specifieke hydrolyse-enzymen geïdentificeerd die een rol spelen bij het metabolisme van inavolisib.

Eliminatie

Na orale toediening van een enkele radioactief gelabelde dosis van 9 mg inavolisib aan gezonde proefpersonen werd 48,5% van de toegediende dosis teruggevonden in de urine (40,4% onveranderd) en 48% in de feces (10,8% onveranderd).

In klinische onderzoeken, gebaseerd op een farmacokinetische populatieanalyse, was het geometrisch gemiddelde van de individuele schattingen van de eliminatiehalfwaardetijd 15 uur (24%) na een enkelvoudige dosis van 9 mg. De geschatte totale klaring van inavolisib is 8,8 l/uur (29%).

Lineariteit/non-lineariteit

Beperkte gegevens wijzen op dosisproportionaliteit binnen het geteste dosisbereik (6 tot 12 mg) voor de $C_{\max}$ en AUC_{0-24} bij een enkelvoudige dosis en de AUC_{0-24} bij *steady-state*; voor de $C_{\max}$ bij *steady-state* wijzen de gegevens echter op niet-proportionaliteit.

Geneesmiddeleninteracties

De resultaten van klinisch onderzoek tonen aan dat de belangrijkste metabolieten van inavolisib niet worden gemedieerd door CYP-enzymen, wat wijst op een geringe kans op klinisch relevante interacties tussen inavolisib en CYP-remmers of -inductoren. Bovendien toonden *in vitro*-resultaten aan dat inavolisib CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19- of CYP2D6-enzymen niet remt.

In vitro-onderzoeken hebben aangetoond dat inavolisib geen van de geteste relevante geneesmiddeltransporters lijkt te kunnen remmen. Bovendien is inavolisib een substraat van P-glycoproteïne (P-gp) en borstkankerresistentie-eiwit (BCRP, *breast cancer resistance protein*) *in vitro*. Op basis van de algemene farmacokinetische kenmerken van inavolisib wordt echter niet verwacht dat remmers of inductoren van P-gp en/of BCRP een klinisch relevante geneesmiddeleninteractie veroorzaken met inavolisib.

Speciale populaties

Ouderen

Op basis van de farmacokinetische populatieanalyse werden er geen klinisch relevante verschillen in de farmacokinetiek van inavolisib waargenomen tussen patiënten van 65 jaar en ouder en patiënten jonger dan 65 jaar. Van de 162 patiënten die Itovebi ontvingen in het INAVO120-onderzoek waren 24 patiënten ≥ 65 jaar oud.

Verminderde nierfunctie

Farmacokinetische populatieanalyses gaven aan dat een licht verminderde nierfunctie geen klinisch relevante covariant is voor de blootstelling aan inavolisib. De farmacokinetiek van inavolisib bij patiënten met een licht verminderde nierfunctie (eGFR 60 tot < 90 ml/min) was vergelijkbaar met die bij patiënten met een normale nierfunctie. De AUC en $C_{\max}$ van inavolisib waren respectievelijk 73% en 11% hoger bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie (eGFR ≥ 90 ml/min). Het effect van een ernstig verminderde nierfunctie op de farmacokinetiek van inavolisib is niet vastgesteld.

Verminderde leverfunctie

Farmacokinetische populatieanalyses gaven aan dat een licht verminderde leverfunctie geen klinisch relevante covariant is voor de blootstelling aan inavolisib. De farmacokinetiek van inavolisib bij patiënten met een licht verminderde leverfunctie (totaal bilirubine $> \text{ULN}$ tot $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ of ASAT $> \text{ULN}$ en totaal bilirubine $\leq \text{ULN}$) was vergelijkbaar met die bij patiënten met een normale leverfunctie. Het effect van een matig tot ernstig verminderde leverfunctie op de farmacokinetiek van inavolisib is niet onderzocht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Genotoxiciteit

Inavolisib was niet mutageen in de bacteriële mutagenesetest.

Inavolisib vertoonde clastogeniciteit *in vitro*; er was echter geen bewijs van inavolisib-geïnduceerde *in vivo* genotoxiciteit (clastogeniciteit, aneugeniciteit of DNA-schade) in het micronucleus- en comet-

onderzoek bij ratten bij doses tot een maximaal verdraagbare dosis (MTD, *maximum tolerated dose*) van 16 keer de blootstelling bij een klinische dosis van 9 mg.

Carcinogeniciteit

Er zijn geen carcinogeniteitsonderzoeken met inavolisib uitgevoerd.

Ontwikkelingstoxiciteit

In een onderzoek naar de embryofetale ontwikkeling bij Sprague-Dawley-ratten werden dosisafhankelijke effecten van inavolisib op de embryofetale ontwikkeling geïdentificeerd, waaronder een afname van het foetale lichaamsgewicht en placentagewicht, verlies na innesteling, lagere foetale levensvatbaarheid en teratogeniciteit (foetale uitwendige, viscerale en skeletmisvormingen), waarbij de maternale blootstelling bij NOAEL (*no observed adverse effect level*) 0,2 keer hoger was dan de blootstelling bij een klinische dosis van 9 mg.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen specifieke vruchtbaarheidsonderzoeken met inavolisib uitgevoerd.

Bij mannetjesratten werden dosisafhankelijke atrofie van de prostaat en zaadblaasjes waargenomen, en een verlaagd orgaangewicht zonder microscopisch correlaat in de epididymis en testis (bij NOAEL van $\geq 0,4$ keer de blootstelling bij een klinische dosis van 9 mg). Deze bevindingen waren reversibel. Bij mannetjeshonden werd na 4 weken dosering (bij ≥ 2 keer de blootstelling bij een klinische dosis van 9 mg) een focale inspissatie van de inhoud van de zaadvormende buisjes en meerkernige spermatiden in de testis en epitheeldegeneratie/necrose in de epididymis waargenomen. Na 3 maanden toediening tot 1,2 keer de blootstelling bij een klinische dosis van 9 mg werd een reversibele afname in het totale aantal spermatozoïden waargenomen met een '*no observed adverse effect level*' (NOAEL) van 0,4 keer de blootstelling bij een klinische dosis van 9 mg, maar er waren geen inavolisib-gerelateerde microscopische bevindingen in de testis of epididymis of effecten op de spermaconcentratie, motiliteit of morfologie.

Bij vrouwtjesratten werden minimale tot lichte atrofie in de baarmoeder en vagina, verminderde ovariumfollikels en bevindingen die wezen op een onderbreking/verandering van de oestruscyclus waargenomen (bij $\geq 1,2$ keer de blootstelling bij een klinische dosis van 9 mg), met een NOAEL van 0,5 keer de blootstelling bij een klinische dosis van 9 mg. Deze bevindingen werden niet waargenomen na de herstelperiode in het 4 weken durende toxiciteitsonderzoek. Herstel werd niet beoordeeld in het 3 maanden durende onderzoek bij ratten.

Overig

Er zijn geen bijwerkingen waargenomen in klinische onderzoeken. Echter zijn bij dieren bij soortgelijke blootstellingsniveaus als de klinische blootstellingsniveaus wel bijwerkingen waargenomen. Het betreft de volgende bijwerkingen die relevant zouden kunnen zijn voor klinische doeleinden: ontsteking bij honden en degeneratie van de ooglens bij ratten. De ontsteking komt overeen met de verwachte farmacologische effecten van PI3K-remming en was over het algemeen dosisafhankelijk en reversibel. Minimale degeneratie van de lensvezels die bij sommige ratten werd waargenomen (bij $\geq 3,6$ keer de blootstelling bij een klinische dosis van 9 mg) werd als irreversibel beschouwd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Itovebi 3 mg en 9 mg tablettern

Lactosemonohydraat
Magnesiumstearaat (E 470b)
Microkristallijne cellulose (E 460)
Natriumzetmeelglycolaat

Itovebi 3 mg filmomhulling

Polyvinylalcohol, gedeeltelijk gehydrolyseerd
Titaandioxide (E 171)
Macrogol
Talk (E 553b)
IJzeroxide rood (E 172)

Itovebi 9 mg filmomhulling

Polyvinylalcohol, gedeeltelijk gehydrolyseerd
Titaandioxide (E 171)
Macrogol
Talk (E 553b)
IJzeroxide rood (E 172)
IJzeroxide geel (E 172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Alu/Alu (aluminium/aluminium) geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen in dozen van 28 × 1 filmomhulde tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1942/001

EU/1/25/1942/002

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN
VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Itovebi 3 mg filmomhulde tabletten
inavolisib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 3 mg inavolisib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook lactose. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

28 × 1 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter
Voor oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1942/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

itovebi 3 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Itovebi 3 mg tabletten
inavolisib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Roche Registration GmbH

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Ma Di Wo Do Vr Za Zo

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Itovebi 9 mg filmomhulde tabletten
inavolisib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 9 mg inavolisib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook lactose. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

28 × 1 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter
Voor oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1942/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

itovebi 9 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Itovebi 9 mg tabletten
inavolisib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Roche Registration GmbH

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Ma Di Wo Do Vr Za Zo

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Itovebi 3 mg filmomhulde tabletten

Itovebi 9 mg filmomhulde tabletten

inavolisib

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken, want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Itovebi en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Itovebi en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Wat is Itovebi?

Itovebi bevat de werkzame stof inavolisib. Dit middel hoort bij een groep geneesmiddelen die PI3K-remmers worden genoemd.

Waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Itovebi wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen met een type borstkanker met de naam:

- ER-positief (oestrogeenreceptor-positief)
- HER2-negatief (humane epidermale groeifactorreceptor 2-negatief)

Het wordt gebruikt bij patiënten bij wie de kanker is teruggekeerd tijdens een hormonale antikankertherapie of binnen 12 maanden na het afmaken van een hormonale antikankertherapie. Itovebi wordt gebruikt wanneer de kanker van een patiënt:

- een verandering (mutatie) in een gen met de naam *PIK3CA* heeft, en
- zich heeft verspreid naar weefsel of lymfeklieren in de buurt of naar andere delen van het lichaam (uitgezaaid).

Bij patiënten die eerder zijn behandeld met een CDK 4/6-remmer, moet er minimaal 12 maanden zitten tussen het stoppen van de behandeling met de CDK 4/6-remmer en de terugkeer van de borstkanker.

Voordat de behandeling met Itovebi wordt gestart, zal uw arts uw kanker testen op een *PIK3CA*-mutatie.

Hoe werkt dit middel?

Itovebi werkt door de effecten te blokkeren van een eiwit met de naam p110 alfa. Dit eiwit wordt aangemaakt door het *PIK3CA*-gen. Een mutatie in dit gen kan ervoor zorgen dat kankercellen sneller groeien en het aantal kankercellen sneller meer wordt. Door het eiwit te blokkeren, kan Itovebi de groei en verspreiding van de kanker verminderen en helpen om kankercellen te vernietigen.

Met welke andere geneesmiddelen wordt Itovebi gegeven?

Itovebi wordt gebruikt samen met palbociclib en fulvestrant. Dit zijn middelen die worden gebruikt om borstkanker te behandelen.

Bij vrouwen die nog niet in de overgang zijn en bij mannen wordt behandeling met Itovebi ook samen met een geneesmiddel dat een luteïniserend hormoon-releasing hormoon (LHRH)-agonist wordt genoemd.

Lees de bijsluiter van deze geneesmiddelen voor meer informatie.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt als u ooit last heeft gehad van:

- Veel suiker in uw bloed, diabetes, of tekenen van veelsuiker in uw bloed (hyperglykemie). Zoals heel erg veel dorst hebben en een droge mond, vaker moeten plassen dan normaal, meer moeten plassen dan normaal, zich moe voelen, misselijk zijn, meer zin in eten met gewichtsverlies, wazig zien en/of licht gevoel in het hoofd
- nierproblemen

Vertel het uw arts meteen als u klachten van een van de volgende bijwerkingen krijgt terwijl u Itovebi inneemt (zie 'Ernstige bijwerkingen' in rubriek 4 voor meer informatie):

- veel suiker in uw bloed (hyperglykemie). Uw arts kan u vertellen om meer water te drinken tijdens de behandeling met Itovebi
- ontsteking van het slijmvlies van de mond (stomatitis)

Het kan zijn dat uw arts deze klachten moet behandelen, uw behandeling moet onderbreken, uw dosis moet verlagen of uw behandeling met Itovebi definitief moet stoppen.

Controle tijdens uw behandeling met Itovebi

Uw arts zal vóór en regelmatig tijdens de behandeling met Itovebi bloedonderzoeken doen. Dit is om de hoeveelheid suiker in uw bloed te controleren.

Uw arts kan u ook vragen de hoeveelheid suiker in uw bloed thuis te controleren tijdens de behandeling met Itovebi.

- Uw arts zal u precies vertellen wanneer u de hoeveelheid suiker in uw bloed moet controleren.
- Dit zal vaker nodig zijn in de eerste 4 weken van de behandeling. Als u twijfelt over hoe u de hoeveelheid suiker in uw bloed moet testen, neem dan contact op met een arts, apotheker of verpleegkundige.

Op basis van de resultaten zal uw arts de nodige maatregelen nemen. Zoals het voorschrijven van een geneesmiddel om de hoeveelheid suiker in uw bloed te verminderen. Als het nodig is, kan uw arts besluiten om de behandeling met Itovebi te onderbreken of uw dosis Itovebi te verlagen om de hoeveelheid suiker in uw bloed te verminderen. Uw arts kan ook beslissen om de behandeling met Itovebi definitief te stoppen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit geneesmiddel mag niet worden toegediend aan kinderen en jongeren tot 18 jaar. Itovebi is niet onderzocht in deze leeftijdsgroep.

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?

Neemt u naast Itovebi nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Itovebi kan de werkzaamheid van sommige geneesmiddelen verhogen of verminderen. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen en voor kruidengeneesmiddelen.

Vertel het uw arts of apotheker vooral als u een of meerdere van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- o alfentanil (geneesmiddel tegen pijn en om te verdoven)
- o astemizol (geneesmiddel voor de behandeling van allergieën)
- o cisapride (geneesmiddel voor de behandeling van brandend maagzuur en opkomend maagzuur)
- o paclitaxel (geneesmiddel voor de behandeling van verschillende kankers)
- o kinidine (geneesmiddel om sommige soorten onregelmatige hartslag te behandelen)
- o warfarine (geneesmiddel om bloedpropjes te behandelen of te voorkomen)
- o geneesmiddelen om toevallen (aanvallen van epilepsie) te voorkomen (zoals fenytoïne en S-mefenytoïne)
- o geneesmiddelen die het immuunsysteem beïnvloeden (ciclosporine, sirolimus en tacrolimus)

De geneesmiddelen die hier worden vermeld, zijn mogelijk niet de enige geneesmiddelen die een reactie met Itovebi kunnen hebben. Vraag het uw arts of apotheker als u niet zeker weet of uw geneesmiddel een van de geneesmiddelen is die hierboven staan vermeld.

Zwangerschap

- U mag Itovebi niet innemen als u zwanger bent. Itovebi kan namelijk schadelijk zijn voor uw ongeboren baby.
- Als u zwanger kunt worden, zal uw arts controleren of u niet al zwanger bent voordat u begint met de behandeling met Itovebi. Dit kan betekenen dat u een zwangerschapstest moet doen.
- Als u zwanger wordt terwijl u het geneesmiddel inneemt, vertel dit dan meteen aan uw arts.
- Als u of uw partner zwanger wil worden, neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel inneemt.

Anticonceptie voor mannen en vrouwen

- Als u zwanger kunt worden, moet u een niet-hormonale anticonceptiemethode gebruiken tijdens de behandeling en tot 1 week na het stoppen met Itovebi. Vraag uw arts of apotheker naar goede manieren.
- Als u een man bent en een partner heeft die zwanger is of kan worden, moet u een condoom gebruiken tijdens de behandeling en tot 1 week na het stoppen met Itovebi.

Borstvoeding

- U mag geen borstvoeding geven tijdens het gebruik van Itovebi en tot 1 week na het stoppen met Itovebi. Het is namelijk niet bekend of dit geneesmiddel in de moedermelk terecht kan komen en schadelijk kan zijn voor uw baby.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Itovebi kan invloed hebben op hoe goed u kunt rijden en machines kunt bedienen. Als u zich moe voelt tijdens de behandeling met Itovebi, wees dan extra voorzichtig bij het besturen van een voertuig of het bedienen van werktuigen of machines. U mag niet rijden of machines bedienen totdat u zeker weet dat uw vermogen om dit soort activiteiten uit te voeren niet is beïnvloed.

Itovebi bevat lactose en natrium

Als uw arts u heeft verteld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Hoeveel Itovebi moet u innemen?

De gebruikelijke startdosis van Itovebi is 9 mg 1 keer per dag ingenomen.

Uw arts zal beslissen wat de juiste dosis voor u is. U kunt het volgende voorgeschreven krijgen:

- 6 mg 1 keer per dag, of
- 3 mg 1 keer per dag

Afhankelijk van hoe u reageert op de behandeling met Itovebi, kan uw arts uw dosis Itovebi aanpassen. Als u bepaalde bijwerkingen heeft, kan uw arts u vragen over te stappen op een lagere dosis, de behandeling een tijdje te onderbreken of de behandeling te stoppen.

Hoe moet u Itovebi innemen?

Neem Itovebi eenmaal per dag in, met of zonder eten. Als u Itovebi elke dag op hetzelfde tijdstip inneemt, herinnert u zich beter wanneer u uw geneesmiddel moet innemen.

Itovebi-tabletten moeten in hun geheel worden doorgeslikt. Ze mogen niet worden gekauwd, vermalen of gedeeld voordat ze worden doorgeslikt. U mag geen tablet inslikken die gebroken, gebarsten of op een andere manier beschadigd is, omdat u dan mogelijk niet de volledige dosis inneemt.

Hoelang moet u Itovebi innemen?

Neem Itovebi elke dag in zolang als uw arts u dat vertelt.

Dit is een langetermijnbehandeling die mogelijk maanden of jaren duurt. Uw arts zal uw toestand regelmatig onderzoeken om te controleren of de behandeling goed werkt.

Als u vragen heeft over hoelang u Itovebi moet innemen, neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u meer Itovebi heeft ingenomen dan zou moeten, neem dan meteen contact op met uw arts of ga meteen naar het ziekenhuis. Neem de verpakking van het geneesmiddel en de bijsluiter mee.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u een dosis Itovebi heeft gemist, kunt u deze nog steeds innemen tot 9 uur na het tijdstip waarop u deze had moeten innemen.

- Als er meer dan 9 uur voorbij zijn na het tijdstip waarop u de dosis had moeten innemen, sla dan de dosis voor die dag over.
- Neem de volgende dag uw dosis op het gebruikelijke tijdstip in.

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Heeft u meteen na het innemen van een dosis Itovebi overgegeven?

Als u overgeeft na het innemen van een dosis Itovebi, neem dan geen extra dosis op die dag. Neem de volgende dag uw normale dosis Itovebi op het gebruikelijke tijdstip in.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van Itovebi, behalve als uw arts u vertelt te stoppen of als u ernstige bijwerkingen krijgt (zie rubriek 4 ‘Mogelijke bijwerkingen’). Als u stopt met de behandeling, kan uw ziekte namelijk erger worden.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Neem contact op met uw arts als u last krijgt van de volgende bijwerkingen tijdens de behandeling met Itovebi. Het kan zijn dat uw arts deze klachten moet behandelen, uw behandeling tijdelijk moet onderbreken, uw dosis moet verlagen of uw behandeling met Itovebi definitief moet stoppen.

Ernstige bijwerkingen

Als u een van deze bijwerkingen heeft, stop dan met het innemen van dit geneesmiddel en vertel het uw arts meteen:

- Veel suiker in uw bloed (hyperglykemie) (zeer vaak; komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers), klachten zijn onder andere:
 - moeite met ademen
 - misselijkheid en overgeven (langer dan 2 uur)
 - maagpijn, een zeer dorstig gevoel en een droge mond
 - vaker moeten plassen dan normaal of meer moeten plassen dan normaal
 - wazig zien
 - meer zin in eten dan normaal
 - gewichtsverlies, adem die naar fruit ruikt
 - rood gezicht en droge huid en zich ongewoon slaperig of moe voelen
- ontsteking van het slijmvlies van de mond (stomatitis) (zeer vaak; komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers), klachten zijn onder andere:
 - pijn

- roodheid
- zwelling
- wondjes in de mond
- een ernstige complicatie van een hoge bloedsuikerspiegel met veel ketonen in het bloed waardoor uw bloed zuur wordt (ketoacidose) (soms; komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers), klachten kunnen zijn:
 - moeite met ademen
 - hoofdpijn
 - misselijk zijn
 - overgeven

Andere bijwerkingen

Vertel het uw arts of apotheker als u een van de volgende bijwerkingen krijgt of als deze erger worden:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- diarree
- weinig bloedplaatjes (helpt het bloed te laten stollen). Dit kan ongewone blauwe plekken of bloedingen veroorzaken (trombocytopenie)
- moe zijn
- weinig rode bloedcellen (bloedarmoede). Dit kan moe zijn, zich niet lekker voelen en een bleke huid veroorzaken
- zich ziek voelen (misselijk zijn)
- huiduitslag
- geen zin in eten
- hoofdpijn
- haaruitval of dunner worden van het haar (alopecia)
- gewichtsverlies
- meer alanine-aminotransferase (een type leverenzym) gezien in bloedonderzoek
- weinig kalium gezien in bloedonderzoek
- buikpijn
- overgeven
- droge huid
- urineweginfectie

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- weinig calcium gezien in bloedonderzoek
- droge ogen
- maagklachten (dyspepsie)
- veel insuline (een hormoon dat het lichaam helpt bij het gebruiken van suiker als energie) gezien in bloedonderzoek
- minder goed proeven dan normaalverstoorde smaakwaarneming (dysgeusie)
- huidontsteking met huiduitslag (dermatitis)
- infectie of ontsteking van de haarzakjes (folliculitis)

Vertel het uw arts of apotheker als u last krijgt van een van deze bijwerkingen of als ze erger worden.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de verpakking beschadigd is of als ermee geknoeid is. Of als de tablet gebroken, gebarsten of op een andere manier beschadigd is.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is inavolisib.
- Itovebi 3 mg filmomhulde tabletten: Elke filmomhulde tablet van 3 mg bevat 3 mg inavolisib.
- Itovebi 9 mg filmomhulde tabletten: Elke filmomhulde tablet van 9 mg bevat 9 mg inavolisib.

De andere stoffen in dit middel zijn:

- Tabletkern (3 mg en 9 mg filmomhulde tabletten): lactosemonohydraat, magnesiumstearaat (E 470b), microkristallijne cellulose (E 460), natriumzetmeelglycolaat (zie rubriek 2 ‘Itovebi bevat lactose en natrium’).
- Filmomhulling (3 mg filmomhulde tabletten): polyvinylalcohol, gedeeltelijk gehydrolyseerd; titaandioxide (E 171); macrogol; talk (E 553b); en rood ijzeroxide (E 172).
- Filmomhulling (9 mg filmomhulde tabletten): polyvinylalcohol, gedeeltelijk gehydrolyseerd; titaandioxide (E 171); macrogol; talk (E 553b); rood ijzeroxide (E 172); en geel ijzeroxide (E 172).

Hoe ziet Itovebi eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Itovebi 3 mg filmomhulde tabletten (tabletten) zijn rood en rond convexvormig en hebben aan 1 zijde de inscriptie “INA 3”. Diameter (ongeveer): 6 mm.

Itovebi 9 mg filmomhulde tabletten (tabletten) zijn roze en ovaalvormig en hebben aan 1 zijde de inscriptie “INA 9”. Grootte (ongeveer): 13 mm (lengte), 6 mm (breedte).

De Itovebi filmomhulde tabletten worden geleverd in dozen met 28 × 1 filmomhulde tabletten in geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

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

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

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

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

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: +385 1 4722 333

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

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 6 7039831

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>