

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Itovebi 3 mg filmdrasjerte tabletter
Itovebi 9 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Itovebi 3 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 3 mg inavolisib.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 22 mg laktose.

Itovebi 9 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 9 mg inavolisib.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 66 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Itovebi 3 mg filmdrasjerte tabletter

Rød, rund, konveks filmdrasjert tablett merket med "INA 3" på den ene siden. Omtrentlig diameter: 6 mm.

Itovebi 9 mg filmdrasjerte tabletter

Rosa, oval filmdrasjert tablett merket med "INA 9" på den ene siden. Omtrentlig størrelse: 13 mm (lengde), 6 mm (bredde).

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Itovebi, i kombinasjon med palbociklib og fulvestrant, er indisert til behandling av voksne pasienter med *PIK3CA*-mutert, østrogenreseptor (ER)-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft etter tilbakefall i løpet av eller innen 12 måneder etter avsluttet adjuvant endokrin behandling (se pkt. 5.1).

Pasienter som tidligere har fått behandling med en CDK 4/6-hemmer i en (neo)adjuvant setting må ha et intervall på minst 12 måneder fra avsluttet behandling med CDK 4/6-hemmer til påvisning av tilbakefall.

Hos pre-/perimenopausale kvinner og hos menn skal endokrin behandling kombineres med en luteiniserende hormon-frigjørende hormon (LHRH)-agonist.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Itovebi skal igangsettes av lege med erfaring innen behandling av kreft.

Hos pasienter med ER-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft, skal beslutning om behandling med Itovebi baseres på tilstedeværelse av en eller flere *PIK3CA*-mutasjoner i en tumor- eller plasmaprøve. CE-merket *in vitro*-diagnostisk (IVD) medisinsk utstyr som er ment for slike tester (se pkt. 5.1) skal brukes. Dersom CE-merket IVD medisinsk utstyr ikke er tilgjengelig, skal en alternativ validert test brukes. Dersom det ikke påvises en mutasjon i én prøvetype, kan en mutasjon bli påvist i en annen prøvetype dersom den er tilgjengelig.

Dosering

Anbefalt dose av Itovebi er 9 mg oralt én gang daglig, med eller uten mat.

Itovebi skal administreres i kombinasjon med palbociklib og fulvestrant. Anbefalt dose av palbociklib er 125 mg oralt én gang daglig i 21 påfølgende dager, etterfulgt av 7 dager uten behandling. En komplett syklus er på 28 dager. Anbefalt dose av fulvestrant er 500 mg administrert intramuskulært på dag 1, 15 og 29, deretter én gang hver måned. Se preparatomtalen for palbociklib og fulvestrant for mer informasjon.

Behandling med Itovebi hos pre-/perimenopausale kvinner og hos menn skal også inkludere en LHRH-agonist i samsvar med lokal klinisk praksis.

Behandlingsvarighet

Det anbefales at pasienter behandles med Itovebi inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Forsinkede eller glemte doser

Pasientene skal oppfordres til å ta dosen til omtrent samme tid hver dag. Hvis pasienten glemmer å ta en dose med Itovebi, kan den tas innen 9 timer etter det tidspunktet den vanligvis tas. Etter mer enn 9 timer skal dosen hoppes over den dagen. Neste dag skal Itovebi tas til vanlig tid. Dersom pasienten kaster opp etter å ha tatt Itovebi-dosen, skal pasienten ikke ta en ekstra dose den dagen, men fortsette med vanlig doseringsplan til vanlig tid neste dag.

Dosejusteringer

Håndtering av bivirkninger kan kreve midlertidig avbrudd i behandlingen, dosereduksjon eller seponering av Itovebi. Anbefalte retningslinjer for dosereduksjon ved bivirkninger er angitt i tabell 1.

Tabell 1: Retningslinjer for dosereduksjon ved bivirkninger

Dosenivå	Dose og doseringsplan
Startdose	9 mg daglig
Første dosereduksjon	6 mg daglig
Andre dosereduksjon	3 mg daglig ^a
^a Behandling med Itovebi skal seponeres permanent dersom pasienten ikke tolererer den daglige dosen på 3 mg.	

Dosen av Itovebi kan økes igjen til en maksimal daglig dose på 9 mg, basert på behandlende leges kliniske evaluering av pasienten. Veiledning for dosejustering for spesifikke bivirkninger er presentert i tabell 2 - 4.

Hyperglykemi

Tabell 2: Dosejustering og behandling ved hyperglykemi

Fastende glukosenivåer^a	Anbefaling
> ULN til 8,9 mmol/l (> ULN til 160 mg/dl)	• Ingen dosejustering kreves for Itovebi. • Vurder kostholdsendringer (f.eks. diett med lavt innhold av karbohydrater) og sørg for tilstrekkelig hydrering. • Vurder å sette i gang eller intensivere oral antihyperglykemisk behandling^b for pasienter med risikofaktorer for hyperglykemi^c.
> 8,9 – 13,9 mmol/l (> 160 til 250 mg/dl)	• Avbryt behandling med Itovebi til fastende glukosenivå reduseres til $\leq 8,9$ mmol/l (≤ 160 mg/dl). • Igangsett eller intensiver antihyperglykemisk behandling^b. • Gjenoppta behandling med Itovebi med samme dose. • Dersom fastende glukosenivå vedvarende er > 11,1 - 13,9 mmol/l (> 200 - 250 mg/dl) i 7 dager ved egnet antihyperglykemisk behandling, anbefales konsultasjon med lege som har erfaring med behandling av hyperglykemi.
> 13,9 – 27,8 mmol/l (> 250 til 500 mg/dl)	• Avbryt behandling med Itovebi. • Igangsett eller intensiver antihyperglykemisk behandling^b. • Administrer egnet hydrering om nødvendig. • Dersom fastende glukosenivå reduseres til $\leq 8,9$ mmol/l (≤ 160 mg/dl) innen 7 dager, skal behandling med Itovebi gjenopptas med samme dose. • Dersom fastende glukosenivå reduseres til $\leq 8,9$ mmol/l (≤ 160 mg/dl) i løpet av ≥ 8 dager, skal behandling med Itovebi gjenopptas på ett lavere dosenivå (se tabell 1). • Dersom fastende glukosenivå > 13,9 - 27,8 mmol/l (> 250 - 500 mg/dl) oppstår på nytt innen 30 dager, skal behandling med Itovebi avbrytes inntil fastende glukosenivå reduseres til $\leq 8,9$ mmol/l (≤ 160 mg/dl). Behandling med Itovebi skal gjenopptas på ett lavere dosenivå (se tabell 1).

Fastende glukosenivåer ^a	Anbefaling
> 27,8 mmol/l (> 500 mg/dl)	• Avbryt behandling med Itovebi. • Igangsett eller intensiver antihyperglykemisk behandling^b. • Vurder pasienten for volumdepleksjon og ketose, og administrer egnet hydrering. • Dersom fastende glukosenivå reduseres til $\leq 8,9$ mmol/l (≤ 160 mg/dl), skal behandling med Itovebi gjenopptas på ett lavere dosenivå (se tabell 1). • Dersom fastende glukosenivå $> 27,8$ mmol/l (> 500 mg/dl) oppstår på nytt innen 30 dager, skal behandling med Itovebi seponeres permanent.
ULN = øvre normalgrense ^a Fastende glukosenivåer (fastende plasma glukose [FPG] eller fastende blodglukose [FBG]) skal måles før oppstart av behandling. Fastende glukosenivåer som det vises til i denne tabellen, gjenspeiler hyperglykemisk gradering i henhold til Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versjon 4.03. ^b Igangsett aktuell antihyperglykemisk behandling som metformin, natriumglukosekotretransportør-2 (SGLT2)-hemmere, legemidler som øker insulinfølsomheten (som tiazolidindioner), dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-hemmere eller insulin, og gjennomgå den respektive preparatomtalen for anbefalinger om dosering og dosetitrering, inkludert lokale retningslinjer for behandling av hyperglykemi. Metformin ble anbefalt som det foretrukne initielle legemidlet i INAVO120-studien. Se pkt. 4.4 og 4.8. ^c Se pkt. 4.4 for informasjon om risikofaktorer for hyperglykemi.	

Stomatitt

Tabell 3: Dosejustering og behandling ved stomatitt

Grad ^a	Anbefaling
Grad 1	• Ingen dosejustering kreves for Itovebi. • Igangsett eller intensiver egnet medisinsk behandling (f.eks. munnskyllevæske som inneholder kortikosteroider) som klinisk indisert.
Grad 2	• Hold tilbake behandling med Itovebi inntil bedring til grad ≤ 1. • Igangsett eller intensiver egnet medisinsk behandling. Gjenoppta behandling med Itovebi med samme dose. • Ved tilbakevendende stomatitt av grad 2, hold tilbake behandling med Itovebi inntil bedring til grad ≤ 1. Gjenoppta deretter behandling med Itovebi på ett lavere dosenivå (se tabell 1).
Grad 3	• Hold tilbake behandling med Itovebi inntil bedring til grad ≤ 1. • Igangsett eller intensiver egnet medisinsk behandling. Gjenoppta behandling med Itovebi på ett lavere dosenivå (se tabell 1).
Grad 4	• Seponer behandling med Itovebi permanent.
^a Basert på CTCAE versjon 5.0.	

Tabell 4: Dosejustering og behandling ved andre bivirkninger

Grad ^a	Anbefaling
For alle grader: Start støttende behandling og overvåk som klinisk indisert.	
Grad 1	Ingen dosejustering kreves for Itovebi.
Grad 2	- Vurder å avbryte behandling med Itovebi, hvis klinisk indisert, inntil bedring til grad ≤ 1. - Gjenoppta behandling med Itovebi med samme dose.
Grad 3, første hendelse	- Avbryt behandling med Itovebi inntil bedring til grad ≤ 1. - Gjenoppta behandling med Itovebi med samme dose eller på ett lavere dosenivå, basert på klinisk vurdering (se tabell 1).
Grad 3, tilbakevendende ELLER Grad 4, ikke-livstruende	- Avbryt behandling med Itovebi inntil bedring til grad ≤ 1. - Gjenoppta behandling med Itovebi på ett lavere dosenivå (se tabell 1).
Grad 4, livstruende	Seponer behandling med Itovebi permanent.
^a Basert på CTCAE versjon 5.0.	

Spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Itovebi hos barn og ungdom i alderen 0 – 17 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Eldre

Ingen dosejustering av Itovebi er nødvendig hos pasienter ≥ 65 år basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser. Det er begrensede data tilgjengelig for pasienter ≥ 65 år (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Anbefalt startdose av Itovebi for pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (eGFR 30 til < 60 ml/min basert på CKD-EPI) er 6 mg oralt én gang daglig. Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (eGFR 60 til < 90 ml/min). Sikkerhet og effekt av Itovebi er ikke fastslått hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (total bilirubin $> \text{ULN}$ til $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ eller ASAT $> \text{ULN}$ og total bilirubin $\leq \text{ULN}$). Sikkerhet og effekt av Itovebi har ikke blitt fastslått hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Administrasjonsmåte

Itovebi er til oral bruk. Tablettene kan tas med eller uten mat. Tablettene skal svelges hele og ikke tygges, knuses, løses opp eller deles.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hyperglykemi

Sikkerhet og effekt av Itovebi er ikke undersøkt hos pasienter med diabetes mellitus type 1 eller diabetes mellitus type 2 som krever kontinuerlig antihyperglykemisk behandling, ettersom disse pasientene ble ekskludert fra INAVO120-studien. Kun en pasient med diabetes type 2 ble inkludert i Itovebi-armen i INAVO120-studien, og dette bør tas i betraktning når det forskrives Itovebi til pasienter med diabetes mellitus. Pasienter med diabetes mellitus i anamnesen kan ha behov for intensivert antihyperglykemisk behandling og hyppigere måling av fastende glukosenivåer under behandling med Itovebi. Behandling med Itovebi skal ikke startes opp før fastende glukosenivåer er optimalisert. Konsultasjon med lege som har erfaring innen behandling av hyperglykemi, bør vurderes før oppstart med Itovebi.

Hyperglykemi har ofte blitt rapportert hos pasienter som får behandling med Itovebi. Alvorlige tilfeller av hyperglykemi, inkludert ketoacidose med fatale komplikasjoner, har forekommet.

I INAVO120-studien ble hyperglykemi behandlet med antihyperglykemisk behandling og justering av Itovebi som klinisk indisert (se pkt. 4.8). Korttidsvirkende insulin kan brukes som akuttbehandling ved hyperglykemi. Det er begrenset erfaring hos pasienter som får insulin under behandling med Itovebi. Potensialet for hypoglykemi med antihyperglykemiske legemidler (f.eks. insulin, sulfonylureapreparater) bør vurderes når de brukes til behandling av hyperglykemi før behandling med Itovebi avbrytes eller seponeres.

Før oppstart av behandling med Itovebi, skal pasientene informeres om tegn og symptomer på hyperglykemi (f.eks. uttalt tørste, hyppigere vannlating, tåkesyn, mental forvirring, pustevansker eller økt appetitt med vekttap), og om at de umiddelbart må ta kontakt med lege dersom slike symptomer oppstår. Optimal hydrering skal opprettholdes før og under behandling.

Fastende glukosenivåer (FPG eller FBG) og HbA_{1C} skal måles før behandling med Itovebi og regelmessig under behandlingen (se tabell 5). For pasienter som har risikofaktorer for hyperglykemi eller som opplever hyperglykemi, skal oppstart av hjemmemåling av fastende glukose vurderes. Premedisinering med metformin kan vurderes hos pasienter med risikofaktorer for hyperglykemi. Alle pasienter skal informeres om livsstilsendringer (f.eks. kostholdsendringer, fysisk aktivitet).

Tabell 5: Plan for overvåkning av fastende glukose og HbA_{1C}

	Anbefalt plan for overvåkning av fastende glukose- og HbA_{1C}-nivåer hos alle pasienter behandlet med Itovebi
Ved screening, før oppstart av behandling med Itovebi	Mål fastende glukosenivåer (FPG eller FBG) og HbA _{1C} -nivåer og optimaliser pasientens blodglukosenivå (se tabell 2).
Etter oppstart av behandling med Itovebi	Overvåkning/hjemmemåling av fastende glukose én gang hver 3. dag den første uken (dag 1 til 7), deretter én gang hver uke de neste 3 ukene (dag 8 til 28), deretter én gang hver 2. uke de neste 8 ukene, deretter én gang hver 4. uke og som klinisk indisert*. Vurder hyppigere overvåkning/hjemmemåling av fastende glukosenivåer som klinisk indisert* hos pasienter med risikofaktorer for hyperglykemi, inkludert men ikke begrenset til (pre)diabetes, HbA_{1C} ≥ 5,7 %, BMI ≥ 30 kg/m², ≥ 45 år, svangerskapsdiabetes i anamnesen og diabetes mellitus i familien. Hyppigere måling av fastende glukose er nødvendig hos pasienter som samtidig bruker kortikosteroider, ved samtidige infeksjoner eller andre

	Anbefalt plan for overvåkning av fastende glukose- og HbA_{1C}-nivåer hos alle pasienter behandlet med Itovebi
	tilstander som kan kreve intensivt glykemibehandling for å forebygge forverring av nedsatt glukosemetabolisme og potensielle komplikasjoner, inkludert diabetisk ketoacidose. Hos disse pasientene anbefales overvåkning av HbA_{1C} og ketoner (fortrinnsvis i blod), i tillegg til fastende glukose. Igangsett eller juster antihyperglykemisk behandling etter behov (se pkt. 4.2). HbA_{1C} skal måles hver 3. måned.
Dersom hyperglykemi utvikles etter oppstart av behandling med Itovebi	Overvåk fastende glukose nøyer som klinisk indisert*. Basert på hvor alvorlig hyperglykemien er, kan dosering med Itovebi avbrytes, reduseres eller seponeres som beskrevet i tabell 2 (se pkt. 4.2). Under antihyperglykemisk behandling, skal fastende glukosenivåer fortsatt overvåkes minst én gang i uken i 8 uker, etterfulgt av én gang hver 2. uke, og som klinisk indisert*.
* All glukoseovervåkning skal utføres etter legens vurdering, som klinisk indisert.	

Stomatitt

Stomatitt er rapportert hos pasienter behandlet med Itovebi (se pkt. 4.8). Basert på hvor alvorlig stomatitten er, kan dosering med Itovebi avbrytes, reduseres eller seponeres permanent (se tabell 3).

Munnskyllevæske med kortikosteroid ble anbefalt som profylakse mot stomatitt i INAVO120-studien. Blant pasientene som fikk Itovebi i kombinasjon med palbociklib og fulvestrant, ble det brukt profylakse som inneholdt deksametason eller triamcinolon hos henholdsvis 19,1 % og 1,2 % av pasientene.

Pasienter skal rådes til å starte med alkoholfri munnskyllevæske med kortikosteroid ved første tegn på stomatitt, og å unngå munnskyllevæsker som inneholder alkohol eller peroksid fordi de kan forverre tilstanden (se pkt. 4.8). Kostholdsendringer (f.eks. å unngå sterk mat) bør vurderes.

Bruk hos pasienter som tidligere har fått en CDK4/6-hemmer

Informasjon om effekten av kombinasjonen av Itovebi, palbociklib og fulvestrant er svært begrenset hos pasienter som tidligere har fått en CDK4/6-hemmer som en del av neoadjuvant eller adjuvant behandling. Effekten kan være lavere hos disse pasientene.

Laktose

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose-malabsorpsjon, bør ikke ta dette legemidlet.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver filmdrasjerte tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

CYP-hemmere og -induktorer

Resultater fra kliniske studier indikerer at hovedmetabolittene av inavolisib ikke er mediert av CYP-enzymmer, og at hydrolyse var den viktigste metabolismeveien. Dette tyder på lav sannsynlighet for klinisk relevante interaksjoner mellom inavolisib og CYP-hemmere eller -induktorer.

CYP-substrater

Inavolisib induserer CYP3A og er en tidsavhengig hemmer av CYP3A *in vitro*. Inavolisib skal derfor brukes med forsiktighet i kombinasjon med følsomme CYP3A4-substrater med smal terapeutisk indeks (f.eks. alfentanil, astemizol, cisaprid, ciklosporin, kinidin, sirolimus, takrolimus), da inavolisib kan øke eller redusere systemisk eksponering av disse substratene.

I tillegg induserer inavolisib CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 og CYP2C19 *in vitro*. Inavolisib skal derfor brukes med forsiktighet i kombinasjon med substrater som er følsomme for disse enzymene og som har smal terapeutisk indeks (f.eks. paklitaksel, warfarin, fenytoin, S-mefenytoin), da inavolisib kan redusere systemisk eksponering og dermed føre til redusert effekt av disse substratene.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder / prevensjon hos menn og kvinner

Kvinner

Pasienter skal rådes til å bruke effektiv ikke-hormonell prevensjon under behandling med Itovebi og i 1 uke etter siste dose med Itovebi.

Menn

Det er ikke kjent om inavolisib er til stede i sæd. For å unngå potensiell føtal eksponering under graviditet, skal mannlige pasienter med kvinnelige partnere i fertil alder eller gravide kvinnelige partnere bruke kondom under behandling med Itovebi og i 1 uke etter siste dose med Itovebi.

Graviditet

Graviditetsstatus hos kvinner i fertil alder skal kontrolleres før oppstart av behandling med Itovebi. Gravide kvinner skal få tydelig informasjon om den potensielle risikoen for fosteret.

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av inavolisib hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Itovebi er ikke anbefalt under graviditet og hos kvinner i fertil alder som ikke bruker prevensjon.

Amming

Det er ukjent om inavolisib/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Amming skal opphøre under behandling med Itovebi og i 1 uke etter siste dose med Itovebi.

Fertilitet

Det finnes ingen data fra mennesker om effekten av inavolisib på fertilitet. Basert på dyrestudier kan inavolisib påvirke fertiliteten hos kvinner og menn med reproduksjonspotensiale (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Itovebi har en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner, fordi utmattelse (fatigue) er rapportert under behandling med Itovebi.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene hos pasienter som fikk Itovebi, var hyperglykemi (59,9 %), stomatitt (51,2 %), diaré (48,1 %), trombocytopeni (48,1 %), utmattelse (fatigue) (37,7 %), anemi (37 %), kvalme (27,8 %), nedsatt appetitt (23,5 %), utslett (22,8 %), hodepine (21 %), vekttap (17,3 %), oppkast (14,8 %) og urinveisinfeksjon (13 %).

De vanligste alvorlige bivirkningene rapportert hos pasienter som fikk Itovebi, var anemi (1,9 %), diaré (1,2 %) og urinveisinfeksjon (1,2 %).

Permanent seponering av Itovebi på grunn av en bivirkning forekom hos 3,1 % av pasientene. Bivirkningene som førte til permanent seponering av Itovebi var hyperglykemi (1,2 %), stomatitt (0,6 %), økt alaninaminotransferase (ALAT) (0,6 %) og vekttap (0,6 %).

Bivirkningstabell

Bivirkninger, basert på data fra 162 pasienter med lokalavansert eller metastatisk brystkreft som fikk Itovebi i kombinasjon med palbociklib og fulvestrant i den randomiserte fase 3-studien INAVO120, samt data fra overvåkning etter markedsføring, er oppført etter MedDRA organklasser i tabell 6. Median varighet av Itovebi-behandling ved analysetidspunktet var 9,2 måneder (variasjon: 0 til 38,8 måneder).

Innenfor hver organklasse er bivirkningene rangert etter frekvens, med de hyppigste bivirkningene først. Frekvenskategorien for hver bivirkning er basert på følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 6: Bivirkninger observert hos pasienter behandlet med Itovebi

Organklasser Bivirkning	Itovebi + palbociklib + fulvestrant N = 162		
	Frekvenskategori (alle grader)	Alle grader (%)	Grad 3 - 4 (%)
Infeksiøse og parasittære sykdommer			
Urinveisinfeksjon	Svært vanlige	13	1,2*
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			
Trombocytopeni	Svært vanlige	48,1	14,2
Anemi	Svært vanlige	37	6,2*
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			
Hyperglykemi ^a	Svært vanlige	59,9	5,6*
Nedsatt appetitt	Svært vanlige	23,5	0
Hypokalemi	Svært vanlige	16	2,5
Hypokalsemi	Vanlige	8,6	1,2*
Ketoacidose	Mindre vanlige ^b	-	-
Nevrologiske sykdommer			
Hodepine	Svært vanlige	21	0

Organklasser Bivirkning	Itovebi + palbociklib + fulvestrant N = 162		
	Frekvenskategori (alle grader)	Alle grader (%)	Grad 3 - 4 (%)
Øyesykdommer			
Tørre øyne	Vanlige	8,6	0
Gastrointestinale sykdommer			
Stomatitt ^c	Svært vanlige	51,2	5,6*
Diaré	Svært vanlige	48,1	3,7*
Kvalme	Svært vanlige	27,8	0,6*
Abdominalmerter	Svært vanlige	15,4	0,6*
Oppkast	Svært vanlige	14,8	0,6*
Dysgeusi	Vanlige	8,6	0
Dyspepsi	Vanlige	8	0
Hud- og underhudssykdommer			
Utslett ^d	Svært vanlige	22,8	0
Alopesi	Svært vanlige	18,5	0
Tørr hud ^e	Svært vanlige	13	0
Dermatitt ^f	Vanlige	2,5	0
Follikulitt	Vanlige	1,2	0
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			
Utmattelse (fatigue)	Svært vanlige	37,7	1,9*
Undersøkelser			
Økt alaninaminotransferase	Svært vanlige	17,3	3,7*
Vektreduksjon	Svært vanlige	17,3	3,7*
Økt insulin i blod	Vanlige	6,2	0
Gradering i henhold til CTCAE versjon 5.0. * Ingen hendelser av grad 4 ble observert. ^a Inkluderer hyperglykemi, økt blodglukose, hyperglykemisk krise, økt glykert serumprotein, nedsatt glukosetoleranse, diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus og økt glykosylert hemoglobin. ^b Bivirkning rapportert etter markedsføring. Frekvenskategorien ble estimert som øvre grense av det 95 % konfidensintervallet, beregnet på grunnlag av det totale antallet pasienter som ble eksponert for Itovebi i kliniske studier. ^c Inkluderer aftøse sår, glossitt, glossodyn, sår på leppene, munnsår, betennelse i slimhinner og stomatitt. ^d Inkluderer utslett, erytematøst utslett, makulopapuløst utslett, papuløst utslett, kløende utslett og pustuløst utslett. ^e Inkluderer tørr hud, hudfissurer, xerose og xerodermi. ^f Inkluderer dermatitt, akneliknende dermatitt og bulløs dermatitt.			

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hyperglykemi

I INAVO120-studien ble hyperglykemi av enhver grad rapportert hos 59,9 % av pasientene behandlet med Itovebi i kombinasjon med palbociklib og fulvestrant. Hendelser av grad 2 og grad 3 ble rapportert hos henholdsvis 38,3 % og 5,6 % av pasientene (basert på CTCAE versjon 5.0). Blant pasientene som opplevde hyperglykemi, var hyppigheten av nye tilfeller av hyperglykemi høyest i løpet av de to første månedene med behandling, med en median tid til bivirkningen først oppstod på 7 dager (variasjon: 2 til 955 dager).

Hos de 97 pasientene som fikk Itovebi i kombinasjon med palbociklib og fulvestrant og som opplevde hyperglykemi, fikk 74,2 % (72/97) antihyperglykemiske legemidler inkludert SGLT2-hemmere, tiazolidindioner og DPP-4-hemmere til profylakse eller behandling av hyperglykemi. Alle pasientene som fikk antihyperglykemiske legemidler fikk metformin som monoterapi eller i kombinasjon med andre antihyperglykemiske legemidler (dvs. insulin, DPP-4-hemmere og sulfonylureapreparater), og 11,3 % (11/97) fikk insulin (se pkt. 4.4).

Hos pasienter med fastende glukosenivåer > 8,9 mmol/l (> 160 mg/dl) med minst ett trinns forbedring (se tabell 2) i fastende blodglukosenivåer (n = 52), var median tid til bedring 8 dager (variasjon: 2 til 43 dager).

Hyperglykemi førte til at behandlingen med Itovebi ble avbrutt hos 27,8 %, til dosereduksjon av Itovebi hos 2,5 % og til seponering av Itovebi hos 1,2 % av pasientene.

Stomatitt

Stomatitt ble rapportert hos 51,2 % av pasientene behandlet med Itovebi i kombinasjon med palbociklib og fulvestrant. Hendelser av grad 1 ble rapportert hos 32,1 % av pasientene, hendelser av grad 2 hos 13,6 % av pasientene og hendelser av grad 3 hos 5,6 % av pasientene. Blant pasienter som opplevde stomatitt, var median tid til bivirkningen først oppstod 13 dager (variasjon: 1 til 610 dager).

Stomatitt førte til at behandlingen med Itovebi ble avbrutt hos 9,9 %, til dosereduksjon av Itovebi hos 3,7 % og til seponering av Itovebi hos 0,6 % av pasientene.

Hos pasienter som fikk Itovebi i kombinasjon med palbociklib og fulvestrant, brukte 24,1 % en munnskyllevæske som inneholdt deksametason til behandling av stomatitt (se pkt. 4.4).

Diaré

Diaré ble rapportert hos 48,1 % av pasientene behandlet med Itovebi i kombinasjon med palbociklib og fulvestrant. Hendelser av grad 1 ble rapportert hos 27,8 % av pasientene, hendelser av grad 2 hos 16,7 % av pasientene og hendelser av grad 3 hos 3,7 % av pasientene. Blant pasienter som fikk diaré, var median tid til bivirkningen først oppstod 15 dager (variasjon: 2 til 602 dager).

Diaré førte til at behandlingen med Itovebi ble avbrutt hos 6,8 % og til dosereduksjon av Itovebi hos 1,2 % av pasientene. Diaré førte ikke til seponering av Itovebi hos noen pasienter.

Legemidler mot diaré (f.eks. loperamid) ble brukt hos 28,4 % av pasientene som fikk Itovebi i kombinasjon med palbociklib og fulvestrant for å behandle symptomer.

Eldre

Analyse av sikkerheten til Itovebi ved sammenligning av pasienter ≥ 65 år (14,8 %) med yngre pasienter (85,2 %), antyder en høyere forekomst av dosejustering/avbrudd av behandlingen med Itovebi (79,2 % versus 68,1 %).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Den høyeste dosen av Itovebi som ble administrert i INAVO120-studien, var 18 mg hos én pasient. Denne hendelsen med utilsiktet overdosering ble løst innen én dag og krevde ikke behandling eller dosejustering av noen av studielegemidlene.

Ved overdosering skal pasienten overvåkes nøye og støttebehandling igangsettes. Det finnes ingen kjente antidoter for Itovebi.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, PI3K-hemmere, ATC-kode: ennå ikke tildelt

Virkningsmekanisme

Inavolisib er en hemmer av fosfatidylinositol-4,5-bisfosfat-3-kinase (PI3K) katalytisk subenhet alfa-isoformprotein (p110 α ; kodet av *PIK3CA*-genet). I tillegg fremmer inavolisib nedbrytning av mutert p110 α (mutantnedbryter). PI3K-signalveien er ofte dysregulert ved HR-positiv brystkreft, ofte på grunn av aktiverende *PIK3CA*-mutasjoner. Med sin doble virkningsmekanisme hemmer inavolisib aktiviteten til mål nedstrøms i PI3K-signalveien, inkludert AKT, som resulterer i redusert cellulær proliferasjon og induksjon av apoptose i *PIK3CA*-muterte brystkreftcellerlinjer.

Klinisk effekt og sikkerhet

Lokalavansert eller metastatisk brystkreft

Pasientene med lokalavansert eller metastatisk brystkreft er, basert på data fra INAVO120-studien, definert som endokrinresistente pasienter (tilbakefall av sykdom i løpet av eller innen 12 måneder etter avsluttet adjuvant endokrin behandling) som ikke tidligere har fått behandling for sin lokalavanserte eller metastatiske sykdom.

INAVO120

Effekten av Itovebi i kombinasjon med palbociklib og fulvestrant ble evaluert i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert fase 3-studie hos voksne pasienter med *PIK3CA*-mutert, HR-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft med sykdomsprogresjon i løpet av eller innen 12 måneder etter avsluttet adjuvant endokrin behandling (endokrinresistent), og som ikke tidligere har fått systemisk behandling for lokalavansert eller metastatisk sykdom. Studien inkluderte pasienter som tidligere hadde fått (neo)adjuvant endokrin behandling, inkludert en CDK4/6-hemmer hvis progresjonen var > 12 måneder etter avsluttet (neo)adjuvant behandling med CDK4/6-hemmer og som hadde HbA_{1C} < 6 % og fastende blodglukosenivåer < 126 mg/dl. Studien ekskluderte pasienter med diabetes mellitus type 1 eller diabetes mellitus type 2 som krevde pågående antihyperglykemisk behandling ved oppstart av studiebehandlingen, pasienter som tidligere hadde fått behandling med fulvestrant (bortsett fra som del av neoadjuvant behandling med behandlingsvarighet $\leq$ 6 måneder), og pasienter med kjente og ubehandlede eller aktive CNS-metastaser (progrederende eller hvor det var behov for antikonvulsiva eller kortikosteroider for symptomatisk kontroll).

PIK3CA-mutasjonsstatus ble prospektivt fastslått ved testing av plasmaderivert sirkulerende tumor-DNA (ctDNA) ved bruk av en neste generasjons sekvenserings (NGS)-analyse (FoundationOne® Liquid CDx-analyse eller PredicineCARE™) utført ved et sentralt laboratorium (87,4 %), eller i lokale laboratorier (12,6 %) ved bruk av ulike validerte polymerase-kjedereaksjons (PCR)- eller NGS-analyser på tumorvev eller plasma. Følgende *PIK3CA*-mutasjoner på de indikerte aminosyre-posisjonene var kvalifisert for inklusjon: 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. Minst én kvalifisert *PIK3CA*-mutasjon ble identifisert i minst én av disse aminosyre-posisjonene i hver prøve fra de inkluderte pasientene. Basert på resultater fra den sentrale FoundationOne® Liquid CDx-analysen var den vanligste *PIK3CA*-endringen korte varianter av aminosyrene H1047 (n = 115, 42,6 %), E545 (n = 58, 21,5 %) og E542 (n = 39, 14,4 %). Det var 25 pasienter som hadde prøver med mer enn én *PIK3CA*-endring (dvs. flere *PIK3CA*-mutasjoner), og 33 pasienter med mindre vanlige *PIK3CA*-endringer.

Totalt 325 pasienter ble randomisert 1:1 for å motta enten Itovebi 9 mg (n = 161) eller placebo (n = 164) oralt én gang daglig, i kombinasjon med palbociklib og fulvestrant, inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. I tillegg fikk pre-/perimenopausale kvinner og menn en LHRH-agonist under hele behandlingen. Randomiseringen ble stratifisert etter tilstedeværelse av visceral sykdom (ja eller nei), endokrin resistens (primær eller sekundær) og geografisk region (Nord-Amerika/Vest-Europa, Asia, andre).

Ved baseline var demografi og sykdomskarakteristika: median alder 54 år (variasjon: 27 til 79 år, 18,2 % var ≥ 65 år); 98,2 % kvinner; 38,2 % pre-/perimenopausale; 58,8 % av europeisk avstamning, 38,2 % asiatiske, 2,5 % ukjente, 0,6 % mørkhudede av afrikansk avstamning; 6,2 % latinamerikanske; og Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) funksjonsstatus 0 (63,4 %) eller 1 (36,3 %). Tamoksifen (56,9 %) og aromatasehemmere (50,2 %) var de mest brukte adjuvante endokrine behandlingene. Tre (0,9 %) pasienter hadde tidligere fått behandling med CDK4/6-hemmer. Demografi og baseline sykdomskarakteristika var balanserte og sammenlignbare mellom studiearmene.

Det primære effektendepunktet var utprøver (INV)-vurdert progresjonsfri overlevelse (PFS) i henhold til Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) versjon 1.1. De sekundære effektendepunktene inkluderte total overlevelse (OS), objektiv responsrate (ORR), beste totale respons (BOR), klinisk nytterate (CBR), responsvarighet (DOR) og tid til bekreftet forverring (TTCD) av smerte, fysisk funksjon, hverdagsfunksjon/rollemestring og total helsestatus / helserelatert livskvalitet (HRQoL).

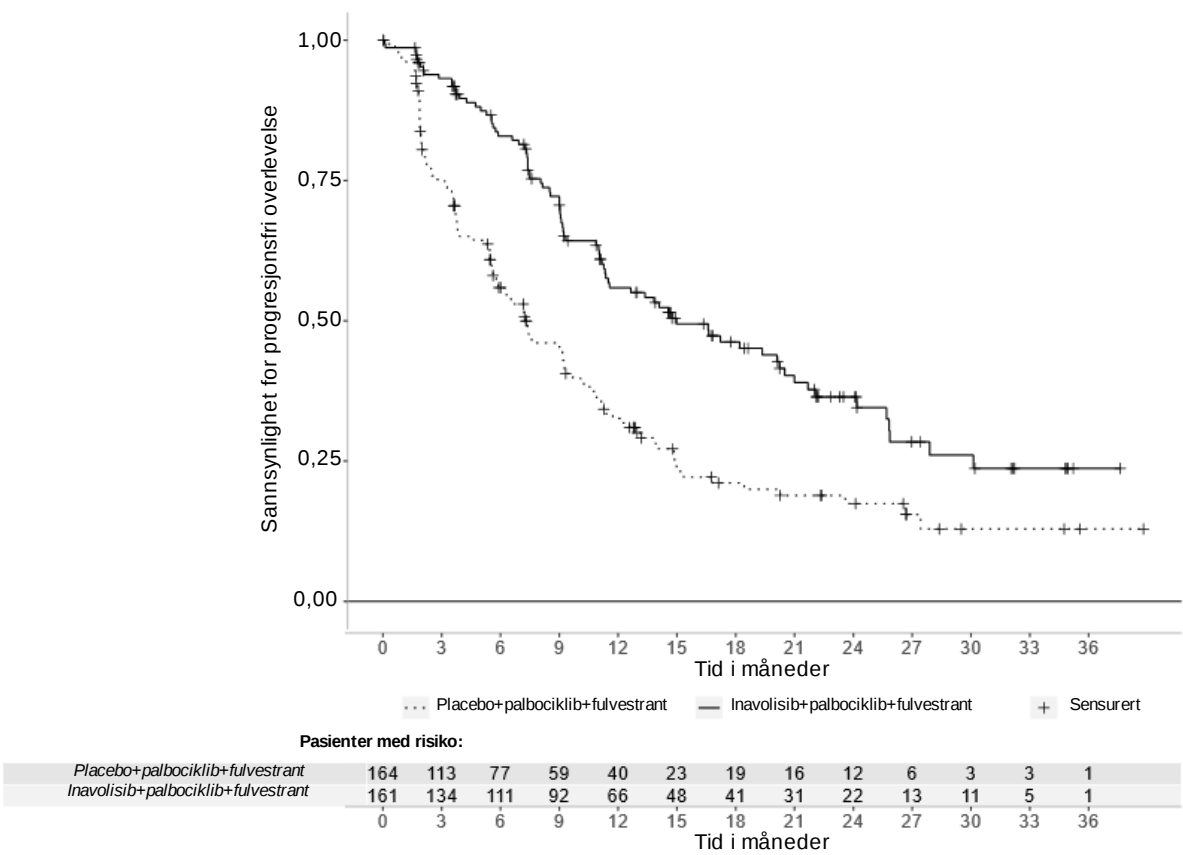
Effektresultatene er oppsummert i tabell 7, figur 1 og figur 2. INV-vurderte PFS-resultater ble støttet av samsvarende resultater fra blindet, uavhengig, sentral vurdering (BICR).

Tabell 7: Effektresultater hos pasienter med lokalavansert eller metastatisk brystkreft i INAVO120

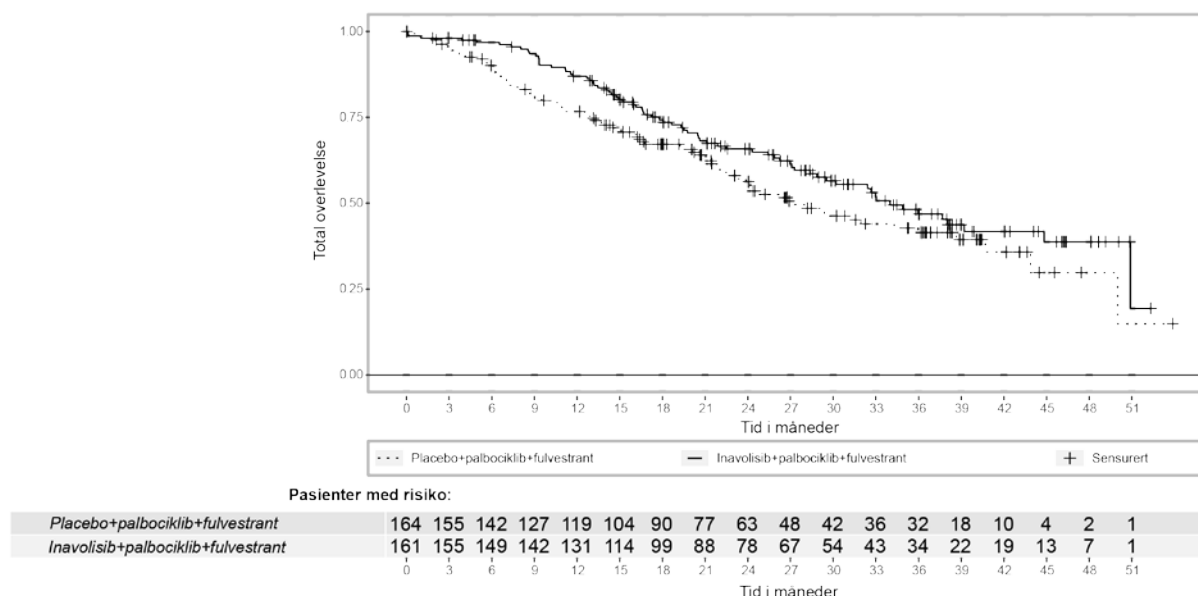
Effektendepunkt	Itovebi + palbociklib + fulvestrant N = 161	Placebo + palbociklib + fulvestrant N = 164
INV-vurdert progresjonsfri overlevelse ^a		
Pasienter med hendelse, n (%)	82 (50,9)	113 (68,9)
Median, måneder (95 % KI)	15 (11,3, 20,5)	7,3 (5,6, 9,3)
Hazard ratio (95 % KI)	0,43 (0,32, 0,59)	
p-verdi	< 0,0001	
Total overlevelse ^{b,c}		
Pasienter med hendelse, n (%)	72 (44,7)	82 (50)
Median, måneder (95 % KI)	34 (28,4, 44,8)	27 (22,8, 38,7)
Hazard ratio (95 % KI)	0,67 (0,48, 0,94)	
p-verdi	0,0190	

Objektiv responsrate ^{b,d}		
Pasienter med CR eller PR, n (%)	101 (62,7)	46 (28)
95 % KI	(54,8, 70,2)	(21,3, 35,6)
p-verdi	< 0,0001	
Responsvarighet ^b		
Median DOR, måneder (95 % KI)	19,2 (14,7, 28,3)	11,1 (8,5, 20,2)
KI = konfidensintervall; CR = fullstendig/komplett respons; PR = delvis/partiell respons		
^a I henhold til RECIST versjon 1.1. Basert på primæranalyse (klinisk cutoff-dato: 29. september 2023).		
^b Basert på sluttanalyse av total overlevelse (klinisk cutoff-dato: 15. november 2024).		
^c Den forhåndsdefinerte grensen for statistisk signifikans var p < 0,0469.		
^d I henold til RECIST versjon 1.1 er ORR definert som andelen pasienter med CR eller PR ved to påfølgende anledninger med ≥ 4 ukers mellomrom, som fastslått av utprøver.		

Figur 1: INV-vurdert progresjonsfri overlevelse hos pasienter med lokalavansert eller metastatisk brystkreft i INAVO120



Figur 1 Total overlevelse hos pasienter med lokalavansert eller metastatisk brystkreft i INAVO120



Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Itovebi i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved brystkreft (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til inavolisib ble karakterisert hos friske forsøkspersoner og hos pasienter med lokalavansert eller metastatisk *PIK3CA*-muterte solide tumorer, inkludert brystkreft, med et oralt doseringsregime på 6 mg til 12 mg daglig, og friske forsøkspersoner med en enkeltdose på 9 mg.

Farmakokinetikken til inavolisib er presentert som geometrisk gjennomsnitt (geometrisk variasjonskoeffisient [geo CV] %) etter administrering av godkjent anbefalt dose med mindre annet er spesifisert. Basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser, var inavolisibs AUC ved steady state 1 019 t*ng/ml (29 %), og C_{max} var 67 ng/ml (28 %). Det ble anslått at steady state-konsentrasjoner nås innen dag 5.

Ved dosering 9 mg én gang daglig, var geometrisk gjennomsnittlig akkumuleringsratio omtrent 2 ganger.

Absorpsjon

Median tid til maksimal plasmakonsentrasjon (T_{max}) var 3 timer (variasjon: 0,5 til 4 timer) ved steady state etter en daglig dose på 9 mg inavolisib tatt på tom mage.

Absolutt oral biotilgjengelighet for inavolisib var 76 %.

Effekt av mat

Det ble ikke observert noen klinisk signifikant effekt av mat på eksponeringen for inavolisib. Det geometriske gjennomsnittsforholdet (GMR) (90 % KI) for AUC_{0-24} ved sammenligning av ikke-fastende med fastende tilstand, var 0,895 (0,737 – 1,09) etter en enkeltdose og 0,876 (0,701 – 1,09) ved steady state. GMR (90 % KI) for C_{max} ved sammenligning av ikke-fastende med fastende tilstand, var 0,925 (0,748 – 1,14) etter en enkeltdose og 0,910 (0,712 – 1,16) ved steady state.

Distribusjon

Inavolisib har en bindingsgrad til plasmaproteiner på 37 % hos mennesker. Bindingsgraden syntes ikke å være konsentrasjonsavhengig i det undersøkte konsentrasjonsområdet (0,1 – 10 mikromol/l). Estimert oralt distribusjonsvolum ved steady state hos mennesker er 155 l (26 %) basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser.

Biotransformasjon

Etter oral administrering av en radiomerket enkeltdose på 9 mg inavolisib til friske forsøkspersoner, var modersubstansen den mest fremtredende legemiddelrelaterte substansen i plasma og urin. Hydrolyse var den viktigste metabolismeveien. Ingen spesifikke hydrolyseenzymer ble identifisert å være involvert i metabolismen av inavolisib.

Eliminasjon

Etter oral administrering av en radiomerket enkeltdose på 9 mg inavolisib til friske forsøkspersoner, ble 48,5 % av den administrerte dosen gjenfunnet i urin (40,4 % uendret) og 48 % i feces (10,8 % uendret).

I kliniske studier var det geometriske gjennomsnittet av de individuelle estimatene for eliminasjonshalveringstid for inavolisib 15 timer (24 %) etter en enkeltdose på 9 mg, basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser. Estimert total clearance av inavolisib er 8,8 l/time (29 %).

Linearitet/ikke-linearitet

Begrensede data antyder doseproporsjonalitet innenfor det undersøkte doseområdet (6 til 12 mg) for C_{max} og AUC_{0-24} etter enkeltdose og AUC_{0-24} ved steady state. For steady state C_{max} antyder imidlertid dataene ikke-proporsjonalitet.

Legemiddelinteraksjoner

Resultater fra kliniske studier indikerte at hovedmetabolittene av inavolisib ikke er medierte av CYP-enzymene. Dette tyder på lav sannsynlighet for klinisk relevante interaksjoner mellom inavolisib og CYP-hemmere eller -induktorer. Videre indikerte *in vitro*-resultater at inavolisib ikke hemmer CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19- eller CYP2D6-enzymene.

In vitro-studier har vist at inavolisib ikke ser ut til å ha potensial til å hemme noen av de relevante transportproteinene som ble testet. Inavolisib er et substrat for P-glykoprotein (P-gp) og brystkreftresistensprotein (BCRP) *in vitro*. Basert på de totale farmakokinetiske karakteristikkene til inavolisib, forventes det imidlertid ikke at hemmere eller induktorer av P-gp og/eller BCRP forårsaker noen klinisk relevante legemiddelinteraksjoner med inavolisib.

Spesielle populasjoner

Eldre

Det ble ikke observert klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikken til inavolisib mellom pasienter på 65 år og eldre og de under 65 år basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser. Av 162 pasienter som fikk Itovebi i INVAO120-studien var 24 pasienter ≥ 65 år.

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetiske populasjonsanalyser indikerte at lett nedsatt nyrefunksjon ikke er et klinisk relevant kovariat for inavolisibeksponering. Farmakokinetikken til inavolisib hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (eGFR 60 til < 90 ml/min) var tilsvarende som hos pasienter med normal nyrefunksjon. Inavolisibs AUC og $C_{\max}$ var henholdsvis 73 % og 11 % høyere hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon (eGFR $\geq$ 90 ml/min). Effekten av alvorlig nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til inavolisib er ikke fastslått.

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetiske populasjonsanalyser indikerte at lett nedsatt leverfunksjon ikke er et klinisk relevant kovariat for inavolisibeksponering. Farmakokinetikken til inavolisib hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (total bilirubin > ULN til $\leq 1,5 \times$ ULN eller ASAT > ULN og total bilirubin $\leq$ ULN) var tilsvarende som hos pasienter med normal leverfunksjon. Effekten av moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til inavolisib er ikke undersøkt.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Gentoksisitet

Inavolisib var ikke mutagent i bakteriell mutagenitetstest.

Inavolisib viste klastogenitet *in vitro*. Det var imidlertid ingen holdepunkter for inavolisibindusert *in vivo*-gentoksisitet (klastogenitet, kromosomsegregering/aneugenitet eller DNA-skade) i mikronukleus- og kometstudie (comet assay) hos rotter ved doser opptil maksimal tolerert dose (MTD) på 16 ganger eksponeringen ved en klinisk dose på 9 mg.

Karsinogenitet

Det er ikke utført karsinogenitetsstudier med inavolisib.

Utviklingstoksisitet

En embryoføtal utviklingsstudie på Sprague-Dawley-rotter identifiserte inavolisibrelaterte doseavhengige effekter på embryoføtal utvikling som omfattet reduksjoner i føtal kroppsvekt og placentavekt, post-implantasjonstap, lavere føtal levedyktighet og teratogenitet (føtale eksterne, viscerale og skjelettmisdannelser) hvor maternell eksponering ved nivået for ingen observerte bivirkninger (NOAEL) var 0,2 ganger eksponeringen ved en klinisk dose på 9 mg.

Fertilitet

Det er ikke utført egne fertilitetsstudier med inavolisib.

Hos hannrotter ble det observert doseavhengig atrofi av prostata og sædblære, samt redusert organvekt uten mikroskopisk korrelat i bitestikkel og testikkel (ved $\geq$ NOAEL på 0,4 ganger eksponeringen ved en klinisk dose på 9 mg). Disse funnene var reversible. Hos hannhunder ble det observert fokal fortykning av innholdet i sædkanalene og multinukleære spermatider i testiklene og epiteldegenerering/nekrose i bitestikkelen etter 4 ukers dosering (ved $\geq$ 2 ganger eksponeringen ved en klinisk dose på 9 mg). Etter 3 måneders dosering ved opptil 1,2 ganger eksponeringen ved en klinisk dose på 9 mg, ble det observert en reversibel reduksjon av totalt spermietall med NOAEL-nivå på 0,4 ganger eksponeringen ved en klinisk dose på 9 mg, men det var ingen inavolisibrelaterte mikroskopiske funn i testikler eller bitestikler eller effekter på spermiekonsentrasjon, -motilitet eller -morfologi.

Hos hunnrotter ble det observert minimal til mild atrofi i livmor og vagina, redusert antall follikler i ovariene og funn som tyder på avbrudd/endring av østrussyklusen (ved $\geq$ 1,2 ganger eksponeringen

ved en klinisk dose på 9 mg), med en NOAEL på 0,5 ganger eksponeringen ved en klinisk dose på 9 mg. Disse funnene ble ikke observert etter restitusjonsperioden i den 4 uker lange toksisitetsstudien. Restitusjon ble ikke vurdert i en 3 måneder lang studie med rotter.

Annet

Bivirkninger som ikke ble observert i kliniske studier, men som ble sett hos dyr ved eksponeringsnivåer tilsvarende kliniske eksponeringsnivåer og med mulig klinisk relevans, inkluderte inflammasjon hos hunder og degenerering av øyelinser hos rotter. Inflammasjon er i samsvar med de forventede farmakologiske effektene av PI3K-hemming, og var generelt doseavhengige og reversible. Den minimale degenereringen av linsefiber som ble observert hos noen rotter (ved $\geq 3,6$ ganger eksponeringen ved en klinisk dose på 9 mg), ble vurdert som irreversibel.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Itovebi 3 mg og 9 mg tablettkjerne

Laktosemonohydrat
Magnesiumstearat (E 470b)
Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E 460)
Natriumstivelseglykolat

Itovebi 3 mg filmdrasjering

Polyvinylalkohol, delvis hydrolysert
Titandioksid (E 171)
Makrogol
Talkum (E 553b)
Jernoksid, rødt (E 172)

Itovebi 9 mg filmdrasjering

Polyvinylalkohol, delvis hydrolysert
Titandioksid (E 171)
Makrogol
Talkum (E 553b)
Jernoksid, rødt (E 172)
Jernoksid, gult (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Perforerte endoseblistere i Alu/Alu (aluminium/aluminium) i esker med 28 x 1 filmdrasjerte tabletter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepæl (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Itovebi 3 mg filmdrasjerte tabletter
inavolisib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 3 mg inavolisib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett, filmdrasjert

28 × 1 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/25/1942/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

itovebi 3 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Itovebi 3 mg tabletter
inavolisib

2. NAVN PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Roche Registration GmbH

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Ma. Ti. On. To. Fr. Lø. Sø.

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Itovebi 9 mg filmdrasjerte tabletter
inavolisib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 9 mg inavolisib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett, filmdrasjert

28 × 1 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/25/1942/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

itovebi 9 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Itovebi 9 mg tabletter
inavolisib

2. NAVN PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Roche Registration GmbH

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Ma. Ti. On. To. Fr. Lø. Sø.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Itovebi 3 mg filmdrasjerte tabletter

Itovebi 9 mg filmdrasjerte tabletter

inavolisib

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Itovebi er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Itovebi
3. Hvordan du bruker Itovebi
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Itovebi
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Itovebi er og hva det brukes mot

Hva Itovebi er

Itovebi inneholder virkestoffet inavolisib, som tilhører en gruppe legemidler som kalles PI3K-hemmere.

Hva Itovebi brukes mot

Itovebi brukes til å behandle voksne med en type brystkreft som kalles:

- ER-positiv (østrogenreseptor-positiv)
- HER2-negativ (human epidermal vekstfaktorreseptor 2-negativ)

Det brukes til pasienter hvor kreften har kommet tilbake mens de har fått hormonell behandling mot kreft, eller innen 12 måneder etter avsluttet hormonell behandling mot kreft. Itovebi brukes når pasientens kreft:

- har en endring (mutasjon) i et gen som kalles "*PIK3CA*", og
- har spredt seg til nærliggende vev eller lymfeknuter, eller til andre deler av kroppen ("metastatisk").

Hos pasienter som tidligere har fått behandling med et såkalt CDK4/6-hemmende legemiddel, må det ha gått minst 12 måneder mellom behandlingen med en "CDK4/6-hemmer" ble avsluttet og brystkreften kom tilbake.

Før oppstart av behandling med Itovebi, vil legen teste kreften din for *PIK3CA*-mutasjon.

Hvordan Itovebi virker

Itovebi virker ved å blokkere effektene av et protein som kalles "p110 alfa". Dette proteinet produseres av *PIK3CA*-genet. En mutasjon i dette genet kan føre til at kreftceller vokser og sprer seg raskere. Ved å blokkere proteinet, kan Itovebi redusere vekst og spredning av kreften og bidra til å ødelegge kreftceller.

Hvilke andre legemidler Itovebi gis sammen med

Itovebi brukes i kombinasjon med palbociklib og fulvestrant, som er legemidler som brukes for behandling av brystkreft.

Hos kvinner som ikke har kommet i overgangsalderen og hos menn, vil behandling med Itovebi også bli kombinert med et legemiddel som kalles luteiniserende hormon-frigjørende hormon (LHRH)-agonist.

Les pakningsvedlegget for disse legemidlene for ytterligere informasjon.

2. Hva du må vite før du bruker Itovebi

Bruk ikke Itovebi

- dersom du er allergisk overfor inavolisib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Itovebi dersom du noen gang har hatt:

- høye blodsukkernivåer, diabetes eller tegn på høye blodsukkernivåer (hyperglykemi) som sterk tørste og munntørrehet, behov for å late vannet oftere enn vanlig, produksjon av større mengder urin enn vanlig, tretthet, kvalme, økt appetitt med vekttap, tåkesyn og/eller ørhet
- nyreproblemer

Snakk med lege umiddelbart dersom du får symptomer på noen av følgende bivirkninger mens du bruker Itovebi (se "Alvorlige bivirkninger" i avsnitt 4 for mer informasjon):

- Høyt blodsukkernivå (hyperglykemi) – det kan være at legen ber deg om å drikke mer vann under behandlingen med Itovebi
- Betennelse i slimhinnen i munnen (stomatitt)

Det kan være nødvendig at legen behandler slike symptomer, avbryter behandlingen din midlertidig, reduserer dosen eller permanent avslutter behandlingen med Itovebi.

Overvåkning mens du behandles med Itovebi

Legen vil ta blodprøver før og regelmessig under behandling med Itovebi. Dette er for å overvåke blodsukkernivåene dine.

Legen kan også be deg om å måle blodsukkeret ditt hjemme mens du får behandling med Itovebi.

- Legen vil fortelle deg nøyaktig når du skal måle blodsukkeret ditt.
- Dette må gjøres oftere i løpet av de 4 første ukene av behandlingen. Snakk med lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker på hvordan du skal måle blodsukkeret ditt.

På bakgrunn av resultatene vil legen iverksette nødvendige tiltak – som å forskrive et legemiddel for å senke blodsukkernivået. Om nødvendig kan legen beslutte å avbryte behandlingen med Itovebi

midlertidig – eller redusere Itovebi-dosen for å senke blodsukkernivået ditt. Legen kan også bestemme at behandlingen med Itovebi skal avsluttes permanent.

Barn og ungdom

Dette legemidlet skal ikke gis til barn og ungdom under 18 år. Det er fordi Itovebi ikke har blitt undersøkt i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Itovebi

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Det er fordi Itovebi kan øke eller redusere effekten av enkelte legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler og plantebaserte legemidler.

Det er spesielt viktig at du informerer lege eller apotek dersom du bruker:

- alfentanil (legemiddel til behandling av smerter og til anestesi)
- astemizol (legemiddel til behandling av allergier)
- cisaprid (legemiddel til behandling av halsbrann og sure oppstøt)
- paklitaksel (legemiddel til behandling av ulike typer kreft)
- kinidin (legemiddel til behandling av visse typer uregelmessig hjerterytme)
- warfarin (legemiddel til behandling eller forebygging av blodpropp)
- legemidler mot anfall eller kramper (som fenytoin og S-mefenytoin)
- legemidler som påvirker immunsystemet (ciklosporin, sirolimus og takrolimus)

Det er ikke sikkert at legemidlene som er listet her er de eneste som kan påvirkes av Itovebi. Spør legen eller apoteket hvis du er usikker på om legemidlet ditt er et av legemidlene som er nevnt ovenfor.

Graviditet

- Du skal ikke bruke Itovebi hvis du er gravid. Dette er fordi det er mulig at Itovebi kan skade det ufødte barnet.
- Hvis du kan bli gravid, vil legen undersøke om du allerede er gravid før du starter behandlingen med Itovebi. Dette kan omfatte en graviditetstest.
- Hvis du blir gravid mens du bruker legemidlet, må du informere legen umiddelbart.
- Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du eller din partner planlegger å bli gravid.

Prevensjon for menn og kvinner

- Hvis du er en kvinne som kan bli gravid, skal du bruke en ikke-hormonell prevensjonsmetode under behandlingen og i 1 uke etter at du har sluttet med Itovebi. Spør lege eller apotek om egnede prevensjonsmetoder.
- Hvis du er mann og har en kvinnelig partner som er eller kan bli gravid, skal du bruke kondom under behandlingen og i 1 uke etter at du har sluttet med Itovebi.

Amming

- Du skal ikke amme mens du bruker Itovebi og i 1 uke etter at du har sluttet med Itovebi. Det er fordi det ikke er kjent om dette legemidlet kan gå over i morsmelken og skade barnet ditt.

Kjøring og bruk av maskiner

Itovebi kan påvirke din evne til å kjøre bil og bruke maskiner. Dersom du føler deg trett mens du bruker Itovebi, må du være spesielt forsiktig når du kjører bil eller bruker verktøy eller maskiner. Du

skal ikke kjøre bil eller bruke maskiner før du er sikker på at evnen din til å utføre slike aktiviteter ikke er påvirket.

Itovebi inneholder laktose og natrium

Dersom legen har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen før du tar dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver filmdrasjerte tablett, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Itovebi

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye Itovebi skal tas

Den vanlige startdosen med Itovebi er 9 mg som tas én gang daglig.

Legen vil fastsette riktig dose for deg. Du kan imidlertid bli forskrevet:

- 6 mg én gang daglig eller
- 3 mg én gang daglig

Avhengig av hvordan du reagerer på behandlingen med Itovebi, kan det hende legen vil justere dosen med Itovebi. Hvis du får visse bivirkninger, kan legen be deg om å endre til en lavere dose, avbryte behandlingen en periode eller avslutte behandlingen.

Hvordan du bruker Itovebi

Ta Itovebi én gang daglig, med eller uten mat. Hvis du tar Itovebi til samme tid hver dag, vil det hjelpe deg å huske når du skal ta legemidlet.

Itovebi tabletter skal svelges hele. De skal ikke tygges, knuses eller deles før de svelges. Du skal ikke svelge tabletter som er ødelagt, sprukket eller skadet på annen måte, fordi du i så fall kanskje ikke får tatt hele dosen.

Hvor lenge Itovebi skal tas

Fortsett å ta Itovebi hver dag så lenge legen sier at du skal bruke det.

Dette er en langtidsbehandling - som kan vare i måneder eller år. Legen vil kontrollere tilstanden din regelmessig for å sjekke om behandlingen har ønsket effekt.

Snakk med legen eller apoteket hvis du har spørsmål om hvor lenge du skal ta Itovebi.

Dersom du tar for mye av Itovebi

Dersom du tar mer Itovebi enn du skal, må du umiddelbart kontakte lege eller dra til legevakt/sykehus. Ta med deg legemiddelpakningen og pakningsvedlegget.

Dersom du har glemt å ta Itovebi

Hvis du glemmer en dose med Itovebi, kan du fremdeles ta den inntil 9 timer etter at du skulle ha tatt den.

- Hvis det har gått mer enn 9 timer siden du skulle ha tatt den, skal du hoppe over dosen for den dagen.
- Dagen etter tar du dosen til vanlig tid.

Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du kaster opp rett etter å ha tatt en dose med Itovebi

Hvis du kaster opp etter å ha tatt en dose med Itovebi, skal du ikke ta en ekstra dose den dagen. Ta din vanlige dose med Itovebi til normal tid neste dag.

Dersom du avbryter behandling med Itovebi

Ikke slutt å ta Itovebi med mindre legen sier du skal slutte eller du får alvorlige bivirkninger (se avsnitt 4 "Mulige bivirkninger"). Det er fordi sykdommen kan bli verre hvis du avbryter behandlingen.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Snakk med lege dersom du opplever følgende bivirkninger under behandlingen med Itovebi. Det kan være nødvendig at legen behandler slike symptomer, avbryter behandlingen din midlertidig, reduserer dosen eller permanent avslutter behandlingen med Itovebi.

Alvorlige bivirkninger

Hvis du får noen av disse bivirkningene, skal du slutte å ta dette legemidlet og umiddelbart kontakte lege:

- Høyt blodsukker (hyperglykemi) (svært vanlige; kan oppstå hos mer enn 1 av 10 personer), symptomer inkluderer:
 - o pustevansker
 - o kvalme og oppkast (som varer i mer enn 2 timer)
 - o magesmerter, sterk tørste eller munntørrehet
 - o hyppigere vannlating enn vanlig eller større mengder urin enn vanlig
 - o tåkesyn
 - o uvanlig økt appetitt
 - o vekttap, ånde med fruktig lukt
 - o rødming i ansiktet og tørr hud, og følelse av uvanlig søvnighet eller tretthet
- Betennelse i slimhinnen i munnen (stomatitt) (svært vanlige; kan oppstå hos mer enn 1 av 10 personer), symptomer inkluderer:
 - o smerte
 - o rødhet
 - o hevelse
 - o sår i munnen
- Alvorlig komplikasjon av høyt blodsukker som innebærer høye nivåer av ketoner i blodet som kan gjøre blodet surere (ketoacidose) (mindre vanlige, kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer), symptomer kan inkludere:
 - o pustevansker
 - o hodepine
 - o kvalme
 - o oppkast

Andre bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du merker noen av følgende bivirkninger eller hvis de blir verre:

Svært vanlige (kan oppstå hos mer enn 1 av 10 personer)

- diaré
- lavt antall blodplater (hjelper blodet med å koagulere), som kan forårsake uvanlige blåmerker eller blødninger (trombocytopeni)
- tretthet
- lavt antall røde blodceller (anemi), som kan føre til tretthet, uvelhet og blek hud
- kvalme
- utslett
- tap av matlyst
- hodepine
- håravfall eller tynnere hår (alopesi)
- vekttap
- økt nivå av alaninaminotransferase (en type leverenzym) observert i blodprøve
- lavt kaliumnivå observert i blodprøve
- magesmerter
- oppkast
- tørr hud
- urinveisinfeksjon

Vanlige (kan oppstå hos opptil 1 av 10 personer)

- lavt kalsiumnivå observert i blodprøve
- tørre øyne
- fordøyelsesbesvær (dyspepsi)
- høyt nivå av insulin (et hormon som hjelper kroppen å bruke sukker som energi) observert i blodprøve
- smaksforstyrrelse (dysgeusi)
- hudbetennelse med utslett (dermatitt)
- infeksjon eller betennelse i hårsekkene (follikulitt)

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever noen av disse bivirkningene eller hvis de blir verre.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Itovebi

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisteret etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager skader på pakningen eller hvis det er tegn på at den har vært åpnet, eller hvis tabletten har gått i stykker, har sprukket eller på annen måte ikke er intakt.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Itovebi

- Virkestoff er inavolisib.
- Hver 3 mg filmdrasjerte tablett inneholder 3 mg inavolisib.
- Hver 9 mg filmdrasjerte tablett inneholder 9 mg inavolisib.

Andre innholdsstoffer er:

- Tablettkjerne (3 mg og 9 mg filmdrasjerte tabletter): laktosemonohydrat, magnesiumstearat (E 470b), mikrokrySTALLinsk cellulose (E 460), natriumstivelseglykolat (se avsnitt 2 "Itovebi inneholder laktose og natrium").
- Filmdrasjering (3 mg filmdrasjerte tabletter): delvis hydrolysert polyvinylalkohol, titandioksid (E 171), makrogol, talkum (E 553b) og rødt jernoksid (E 172).
- Filmdrasjering (9 mg filmdrasjerte tabletter): delvis hydrolysert polyvinylalkohol, titandioksid (E 171), makrogol, talkum (E 553b), rødt jernoksid (E 172) og gult jernoksid (E 172).

Hvordan Itovebi ser ut og innholdet i pakningen

Itovebi 3 mg filmdrasjerte tabletter (tabletter) er røde, runde og konvekse og merket med "INA 3" på den ene siden. Omtrentlig diameter: 6 mm.

Itovebi 9 mg filmdrasjerte tabletter (tabletter) er rosa og ovale og merket med "INA 9" på den ene siden. Omtrentlig størrelse: 13 mm (lengde), 6 mm (bredde).

Itovebi filmdrasjerte tabletter leveres i pakninger med 28 × 1 filmdrasjerte tabletter i perforerte endoseblistere.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

**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

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

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 438050

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

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 6 7039831

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>.