

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Itovebi 3 mg filmdragerade tabletter
Itovebi 9 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Itovebi 3 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 3 mg inavolisib.

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 22 mg laktos.

Itovebi 9 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 9 mg inavolisib.

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 66 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Itovebi 3 mg filmdragerade tabletter

Röd, rund, konvex filmdragerad tablett med "INA 3"präglat på ena sidan. Ungefärlig diameter: 6 mm.

Itovebi 9 mg filmdragerade tabletter

Rosa, oval filmdragerad tablett med "INA 9"präglat på ena sidan. Ungefärlig storlek: 13 mm (längd), 6 mm (bredd).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Itovebi, i kombination med palbociklib och fulvestrant, är avsett för behandling av vuxna patienter med *PIK3CA*-muterad, östrogenreceptor- (ER)-positiv, HER2-negativ, lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer, efter recidiv under eller inom 12 månader efter avslutad adjuvant endokrin behandling (se avsnitt 5.1).

Patienter som tidigare behandlats (neo)adjuvant med CDK4/6-hämmare ska ha haft ett intervall på minst 12 månader mellan behandlingsslut med CDK4/6-hämmare och detektion av bröstcancerrecidiv.

För pre-/perimenopausala kvinnor samt för män ska Itovebi i kombination med palbociklib och fulvestrant kombineras med en luteiniserande hormonfrisättande hormon (LHRH)-agonist.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Itovebi ska sättas in av läkare med erfarenhet av cancerbehandling.

Patienter med ER-positiv, HER2-negativ, lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer ska väljas ut för behandling med Itovebi baserat på förekomst av en eller flera *PIK3CA*-mutationer i ett tumör- eller plasmaproov med hjälp av en CE-märkt medicinteknisk produkt för *in vitro*-diagnostik (IVD) som är avsedd för motsvarande syfte (se avsnitt 5.1). Om en CE-märkt IVD-produkt inte finns att tillgå ska ett alternativt validerat test användas. Om ingen mutation påvisas i en provtyp kan en mutation eventuellt påvisas i den andra provtypen, om en sådan finns tillgänglig.

Dosering

Rekommenderad dos av Itovebi är 9 mg som tas oralt en gång dagligen med eller utan mat.

Itovebi ska administreras i kombination med palbociklib och fulvestrant. Rekommenderad dos av palbociklib är 125 mg oralt en gång dagligen under 21 dagar i följd följt av 7 dagar utan behandling, vilket utgör en komplett cykel på 28 dagar. Den rekommenderade dosen av fulvestrant är 500 mg administrerat intramuskulärt på dag 1, 15 och 29, därefter en gång i månaden. Se produktresumén (SmPC) för palbociklib och fulvestrant för mer information.

Behandling med Itovebi till pre-/perimenopausala kvinnor och män ska också omfatta en LHRH-agonist i enlighet med lokal klinisk praxis.

Behandlingstid

Det rekommenderas att patienter behandlas med Itovebi till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

Försenade eller missade doser

Patienterna ska uppmanas att ta dosen vid ungefär samma tid varje dag. Om en dos av Itovebi missas kan den tas inom 9 timmar efter den tidpunkt då den vanligtvis tas. Efter mer än 9 timmar ska dosen hoppas över den dagen. Nästa dag ska Itovebi tas vid den vanliga tidpunkten. Om patienten kräks efter att ha tagit Itovebi-dosen ska patienten inte ta en extra dos den dagen utan fortsätta med det vanliga doseringsschemat nästa dag vid den vanliga tidpunkten.

Dosjusteringar

Hantering av biverkningar kan kräva tillfälligt avbrott, dosminskning eller utsättning av behandlingen med Itovebi. Rekommenderade riktlinjer för dosminskning vid biverkningar anges i tabell 1.

Tabell 1: Riktlinjer för dosreduktion vid biverkningar

Dosnivå	Dos och schema
Startdos	9 mg dagligen
Första dosreduktion	6 mg dagligen
Andra dosreduktion	3 mg dagligen ^a
^a Behandling med Itovebi ska sättas ut permanent om patienten inte tolererar dosen 3 mg dagligen.	

Itovebi-dosen kan höjas igen till en maximal daglig dos på 9 mg baserat på den behandlande läkarens kliniska bedömning av patienten. Riktlinjer för dosändring vid specifika biverkningar presenteras i tabell 2 till 4.

Hyperglykemi

Tabell 2: Dosändring och hantering vid hyperglykemi

Fasteglukosnivå ^a	Rekommendation
> ULN till 160 mg/dl (> ULN – 8,9 mmol/l)	• Ingen justering av Itovebi krävs. • Överväg koständringar (t.ex. lågkolhydratkost) och säkerställ adekvat hydrering. • Överväg att sätta in eller intensifiera oral antihyperglykemisk behandling^b för patienter med riskfaktorer för hyperglykemi^c.
> 160 till 250 mg/dl (> 8,9 – 13,9 mmol/l)	• Avbryt Itovebi tills fasteglukosnivån sjunker till ≤ 160 mg/dl (≤ 8,9 mmol/l). • Inled eller intensifiera antihyperglykemisk behandling^b. • Återuppta Itovebi på samma dosnivå. • Om fastenivån av glukos kvarstår > 200-250 mg/dl (> 11,1–13,9 mmol/l) i 7 dagar trots lämplig antihyperglykemisk behandling, rekommenderas konsultation av hälso- och sjukvårdspersonal med erfarenhet av behandling av hyperglykemi.
> 250 till 500 mg/dl (> 13,9 – 27,8 mmol/l)	• Avbryt Itovebi. • Inled eller intensifiera antihyperglykemisk behandling^b. • Vid behov ge lämplig hydrering. • Om fasteglukosnivån sjunker till ≤ 160 mg/dl (≤ 8,9 mmol/l) inom 7 dagar, återuppta Itovebi på samma dosnivå. • Om fasteglukosnivån sjunker till ≤ 160 mg/dl (≤ 8,9 mmol/l) inom ≥ 8 dagar, dosreducera en dosnivå och återuppta behandlingen med Itovebi (se tabell 1). • Om fasteglukosnivån > 250 till 500 mg/dl (> 13,9 – 27,8 mmol/l) återkommer inom 30 dagar, avbryt Itovebi tills fasteglukosnivån sjunker till ≤ 160 mg/dl (≤ 8,9 mmol/l). Dosreducera en dosnivå och återuppta behandlingen med Itovebi (se tabell 1).
> 500 mg/dl (> 27,8 mmol/l)	• Avbryt Itovebi. • Inled eller intensifiera antihyperglykemisk behandling^b. • Bedöm vätskebrist och ketos och administrera lämplig hydrering. • Om fasteglukosnivån sjunker till ≤ 160 mg/dl (≤ 8,9 mmol/l), dosreducera en dosnivå och återuppta behandlingen med Itovebi (se tabell 1). • Om fasteglukosnivån > 500 mg/dl (> 27,8 mmol/l) återkommer inom 30 dagar, sätt ut Itovebi permanent.

Fasteglukosnivå ^a	Rekommendation
ULN = övre normalgräns ^a Fastenivåer av glukos (fasteplasmaglukos [FPG] eller fastebloodglukos [FBG]) ska kontrolleras före behandling inleds. De fasteglukosnivåer som anges i denna tabell återspeglar hyperglykemigraderingen i enlighet med Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.03. ^b Initiera lämplig antihyperglykemisk behandling med t.ex. metformin, natrium-glukos-samtransportör-2 (SGLT2)-hämmare, insulinsensibiliserande läkemedel (såsom tiazolidindioner), dipeptidylpeptidas-4 (DPP-4)-hämmare eller insulin och granska respektive förskrivningsinformation för rekommendationer om dosering och dositering, inklusive lokala riktlinjer för behandling av hyperglykemi. I INAVO120-studien rekommenderades metformin som det föredragna initiala läkemedlet. Se avsnitt 4.4 och 4.8. ^c Se avsnitt 4.4 för riskfaktorer för hyperglykemi.	

Stomatit

Tabell 3: Dosändring och hantering vid stomatit

Grad ^a	Rekommendation
Grad 1	- Ingen justering av Itovebi krävs. - Inled eller intensifiera lämplig medicinsk behandling (t.ex. munskölj innehållande kortikosteroider) när kliniskt indicerat.
Grad 2	- Avstå från behandling med Itovebi fram till återhämtning till grad ≤ 1. - Inled eller intensifiera lämplig medicinsk behandling. Återuppta Itovebi på samma dosnivå. - Vid återkommande stomatit av grad 2, avbryt behandlingen med Itovebi fram till återhämtning till grad ≤ 1, dosreducera en dosnivå och återuppta sedan behandlingen med Itovebi (se tabell 1).
Grad 3	- Avstå från behandling med Itovebi fram till återhämtning till grad ≤ 1. - Inled eller intensifiera lämplig medicinsk behandling. Dosreducera en dosnivå och återuppta behandlingen med Itovebi (se tabell 1).
Grad 4	Sätt ut Itovebi permanent.
^a Baserad på CTCAE-version 5.0.	

Andra biverkningar

Tabell 4: Dosändring och hantering vid andra biverkningar

Grad ^a	Rekommendation
För alla grader: Inled understödjande behandling och övervaka när kliniskt indicerat.	
Grad 1	Ingen justering av Itovebi krävs.
Grad 2	- Överväg uppehåll med Itovebi, om det är kliniskt indicerat, fram till återhämtning till grad ≤ 1. - Återuppta Itovebi på samma dosnivå.
Grad 3, första händelsen	- Avbryt behandlingen med Itovebi fram till återhämtning till grad ≤ 1. - Återuppta behandlingen med Itovebi med samma dosnivå eller dosreducerad med ett steg baserad på klinisk utvärdering (se tabell 1).

Grad ^a	Rekommendation
För alla grader: Inled understödjande behandling och övervaka när kliniskt indicerat.	
Grad 3, recidiverande ELLER Grad 4, icke livshotande	• Avbryt behandlingen med Itovebi fram till återhämtning till grad ≤ 1. • Återuppta behandlingen med Itovebi dosreducerad med ett steg (se tabell 1).
Grad 4, livshotande	• Sätt ut Itovebi permanent.
^a Baserad på CTCAE-version 5.0.	

Särskilda populationer

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Itovebi för barn och ungdomar i åldern 0 - 17 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Äldre

Ingen dosjustering av Itovebi krävs för patienter ≥ 65 år baserat på populationsfarmakokinetisk analys. Det finns begränsade data för patienter ≥ 65 år (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Rekommenderad startdos av Itovebi för patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (eGFR 30 till < 60 ml/min baserat på CKD-EPI) är 6 mg peroralt en gång dagligen. Ingen dosjustering krävs hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion (eGFR 60 till < 90 ml/min). Säkerhet och effekt för Itovebi har inte fastställts hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin $> \text{ULN}$ till $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ eller ASAT $> \text{ULN}$ och totalt bilirubin $\leq \text{ULN}$). Säkerhet och effekt för Itovebi har inte fastställts hos patienter med måttligt till svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Administreringssätt

Itovebi är avsett för oral användning. Tabletterna kan tas med eller utan mat. Tabletterna ska sväljas hela och får inte tuggas, krossas, lösas upp eller delas.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Hyperglykemi

Säkerhet och effekt för Itovebi hos patienter med diabetes mellitus typ 1 eller diabetes mellitus typ 2 som kräver pågående antihyperglykemisk behandling har inte studerats eftersom dessa patienter exkluderades från INAVO120-studien. Endast en patient med typ 2-diabetes inkluderades i Itovebi-armen i INAVO120-studien, vilket ska tas i beaktande när Itovebi förskrivs till patienter med diabetes mellitus. Patienter med diabetes mellitus i anamnesen kan behöva intensifierad antihyperglykemisk behandling och tätare kontroller av fasteglukosnivån under behandlingen med Itovebi. Behandling med Itovebi bör inte sättas in förrän fasteglukosnivåerna har optimerats. Överväg konsultation med

hälso- och sjukvårdspersonal med erfarenhet av behandling av hyperglykemi innan behandling med Itovebi inleds.

Hyperglykemi har ofta rapporterats hos patienter som behandlats med Itovebi. Svåra fall av hyperglykemi, inklusive ketoacidosis med fatala komplikationer har förekommit.

I studien INAVO120 hanterades hyperglykemin med antihyperglykemisk behandling och justeringar av Itovebi när kliniskt indicerat (se avsnitt 4.8). Korttidsinsulin kan användas som akutbehandling vid hyperglykemi. Det finns begränsad erfarenhet från patienter som får insulin när de behandlas med Itovebi. En risk för hypoglykemi med antihyperglykemiska läkemedel (t.ex. insulin, sulfonureider) ska beaktas när de används för att hantera hyperglykemi innan Itovebi avbryts eller sätts ut.

Innan behandling med Itovebi sätts in ska patienterna informeras om tecken och symtom på hyperglykemi (t.ex. kraftig törst, ökad uriner, dimsyn, mental förvirring, andningssvårigheter eller ökad aptit vid viktminskning) och omedelbart kontakta hälso- och sjukvårdspersonal om dessa symtom uppstår. Optimal vätsketillförsel ska upprätthållas före och under behandlingen.

Patienterna ska testas för fasteglukosnivåer (FPG eller FBG) och HbA_{1c} före behandling med Itovebi och med jämna mellanrum under behandlingen (se tabell 5). Initiering av övervakning av fasteglukos i hemmet ska övervägas för patienter som har riskfaktorer för hyperglykemi eller som drabbats av hyperglykemi. Premedicinering med metformin kan övervägas hos patienter med riskfaktorer för hyperglykemi. Alla patienter ska informeras om livsstilsförändringar (t.ex. koständringar, fysisk aktivitet).

Tabell 5: Schema för fasteglukosövervakning och HbA_{1c}

	Rekommenderat schema för övervakning av fasteglukos och HbA_{1c}-nivåer hos alla patienter som behandlas med Itovebi
Vid screening, innan behandling med Itovebi inleds	Testa för fastenivåer av glukos (FPG eller FBG) samt HbA _{1c} -nivåer och optimera patientens blodglukosnivå (se tabell 2).
Efter inledd behandling med Itovebi	Övervaka/självövervakning av fasteglukos en gång var tredje dag under den första veckan (dag 1 till 7), sedan en gång varje vecka under de följande 3 veckorna (dag 8 till 28), sedan en gång varannan vecka under de följande 8 veckorna, därefter en gång var fjärde vecka och när det är kliniskt indicerat*. Överväg övervakning/självövervakning av fasteglukosnivåer oftare om kliniskt indicerat* hos patienter med riskfaktorer för hyperglykemi, inklusive men är inte begränsade till (pre)diabetes, HbA_{1c} ≥ 5,7%, BMI ≥ 30 kg/m², ≥ 45 år, tidigare graviditetsdiabetes och familjehistorik av diabetes mellitus. Tätare tester av fasteglukos krävs hos patienter med samtidig användning av kortikosteroider, tillstötande infektioner eller andra tillstånd som kan kräva intensifierad glykemibehandling för att förhindra försämring av nedsatt glukosmetabolism och potentiella komplikationer, inklusive diabetisk ketoacidosis. Övervakning av HbA_{1c} och ketoner (helst i blod), utöver fasteglukos, rekommenderas hos dessa patienter. Inled eller justera antihyperglykemisk behandling efter behov (se avsnitt 4.2).
	HbA _{1c} ska kontrolleras var tredje månad.
	Övervaka fasteglukos mer noggrant om kliniskt indicerat*.

	Rekommenderat schema för övervakning av fastglukos och HbA_{1c}-nivåer hos alla patienter som behandlas med Itovebi
Om hyperglykemi utvecklas efter inledd behandling med Itovebi	Baserat på hyperglykemins svårighetsgrad kan doseringen med Itovebi avbrytas, sänkas eller sättas ut enligt beskrivning i tabell 2 (se avsnitt 4.2).
	Under antihyperglykemisk behandling ska fastglukosnivåerna fortsätta att övervakas minst en gång i veckan i 8 veckor, följt av en gång varannan vecka och när det är kliniskt indicerat*.
* All glukosövervakning ska utföras enligt läkarens bedömning som kliniskt indicerat.	

Stomatit

Stomatit har rapporterats hos patienter som behandlats med Itovebi (se avsnitt 4.8). Beroende på stomatitens svårighetsgrad kan doseringen med Itovebi avbrytas, sänkas eller sättas ut permanent (se tabell 3).

Munvatten med kortikosteroider rekommenderades som profylax mot stomatit i INAVO120-studien. Bland patienter som fick Itovebi i kombination med palbociklib och fulvestrant användes profylax innehållande dexametason eller triamcinolon hos 19,1% respektive 1,2% av patienterna.

Patienter ska rådas att börja använda alkoholfritt munvatten med kortikosteroider vid första tecken på stomatit och att undvika munvatten med alkohol- eller peroxidinnehåll eftersom dessa kan förvärra tillståndet (se avsnitt 4.8). Koständringar (t.ex. att undvika kryddstark mat) ska övervägas.

Användning hos patienter som tidigare har fått en CDK4/6-hämmare

Informationen om effekt av kombinationen Itovebi, palbociklib och fulvestrant är mycket begränsad hos patienter som tidigare har fått en CDK4/6-hämmare som en del av neoadjuvant eller adjuvant behandling. Effekten kan vara lägre hos sådana patienter.

Laktos

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd ska inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per filmdragerad tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

CYP-hämmare och -inducerare

Kliniska studieresultat indikerade att de dominerande metaboliterna av inavolisib inte medieras av CYP-enzymerna och att hydrolys var den huvudsakliga metaboliseringsvägen. Detta tyder på en låg sannolikhet för kliniskt relevanta interaktioner mellan inavolisib och CYP-hämmare eller -inducerare.

CYP-substrat

Inavolisib inducerar CYP3A och är en tidsberoende hämmare av CYP3A *in vitro*. Därför ska inavolisib användas med försiktighet i kombination med känsliga CYP3A4-substrat med ett smalt terapeutiskt index (t.ex. alfentanil, astemizol, cisaprid, ciklosporin, kinidin, sirolimus, takrolimus) eftersom inavolisib kan öka eller minska den systemiska exponeringen för dessa substrat.

Dessutom inducerar inavolisib CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 och CYP2C19 *in vitro*. Inavolisib ska därför användas med försiktighet i kombination med substrat som är känsliga för dessa enzymer och har ett smalt terapeutiskt index (t.ex. paklitaxel, warfarin, fenytoin, S-mefenytoin) eftersom inavolisib kan minska den systemiska exponeringen för dessa preparat och därmed leda till minskad effekt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel för män och kvinnor

Kvinnor

Patienterna ska rådas att använda ett effektivt icke-hormonellt preventivmedel under behandling med Itovebi och i 1 vecka efter den sista dosen av Itovebi.

Män

Det är inte känt om inavolisib förekommer i sädesvätska. För att undvika eventuell fosterexponering under graviditet ska manliga patienter med kvinnlig fertil partner eller gravid kvinnlig partner använda kondom under behandling med Itovebi och i 1 vecka efter den sista dosen av Itovebi.

Graviditet

Graviditetsstatus hos fertila kvinnor ska verifieras innan behandling med Itovebi sätts in. Gravida kvinnor ska få tydlig information om den potentiella risken för fostret.

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av inavolisib hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxiska effekter (se avsnitt 5.3). Itovebi rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

Det är okänt om inavolisib/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Amning ska avbrytas under behandling med Itovebi och i 1 vecka efter den sista dosen Itovebi.

Fertilitet

Ingen data från människa om effekten av inavolisib på fertilitet finns tillgänglig. Baserat på djurstudier kan inavolisib påverka fertiliteten hos fertila kvinnor och män (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Itovebi har liten påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner eftersom trötthet har rapporterats under behandling med Itovebi.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna hos patienter som fick Itovebi var hyperglykemi (59,9%), stomatit (51,2%), diarré (48,1%), trombocytopeni (48,1%), trötthet (37,7%), anemi (37%), illamående (27,8%), minskad aptit (23,5%), hudutslag (22,8%), huvudvärk (21%), viktninskning (17,3%), kräkningar (14,8%) och urinvägsinfektion (13%).

De vanligaste allvarliga biverkningarna som rapporterades hos patienter som fick Itovebi var anemi (1,9%), diarré (1,2%) och urinvägsinfektion (1,2%).

Itovebi sattes ut permanent på grund av någon biverkning hos 3,1% av patienterna. Biverkningarna som ledde till permanent utsättning av Itovebi var hyperglykemi (1,2%), stomatit (0,6%), förhöjt alanintransaminas (ALAT) (0,6%) och viktninskning (0,6%).

Tabell över läkemedelsbiverkningar

Biverkningar, baserat på data från 162 patienter med lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer som fick Itovebi i kombination med palbociklib och fulvestrant i den randomiserade fas 3-studien INAVO120, och från uppföljning efter marknadsintroduktionen anges enligt MedDRA-klassificeringen av organsystem i tabell 6. Mediandurationen för behandling med Itovebi vid tidpunkten för analysen var 9,2 månader (intervall: 0 till 38,8 månader).

Inom varje organsystem rangordnas biverkningarna efter frekvens, med de vanligaste biverkningarna först. Motsvarande frekvenskategori för varje läkemedelsbiverkning bygger på följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 6: Biverkningar som observerats hos patienter som behandlats med Itovebi

Klassificering av organsystem Biverkning	Itovebi + palbociklib + fulvestrant n = 162		
	Frekvenskategori (alla grader)	Alla grader (%)	Grad 3–4 (%)
Infektioner och infestationer			
Urinvägsinfektion	Mycket vanliga	13	1,2*
Blodet och lymfsystemet			
Trombocytopeni	Mycket vanliga	48,1	14,2
Anemi	Mycket vanliga	37	6,2*
Metabolism och nutrition			
Hyperglykemi ^a	Mycket vanliga	59,9	5,6*
Minskad aptit	Mycket vanliga	23,5	0
Hypokalemi	Mycket vanliga	16	2,5
Hypokalcemi	Vanliga	8,6	1,2*
Ketoacidosis	Mindre vanliga ^b	-	-
Centrala och perifera nervsystemet			
Huvudvärk	Mycket vanliga	21	0
Ögon			
Torra ögon	Vanliga	8,6	0
Magtarmkanalen			
Stomatit ^c	Mycket vanliga	51,2	5,6*
Diarré	Mycket vanliga	48,1	3,7*
Illamående	Mycket vanliga	27,8	0,6*
Buksmärta	Mycket vanliga	15,4	0,6*
Kräkningar	Mycket vanliga	14,8	0,6*
Dysgeusi	Vanliga	8,6	0

Klassificering av organsystem Biverkning	Itovebi + palbociklib + fulvestrant n = 162		
	Frekvenskategori (alla grader)	Alla grader (%)	Grad 3–4 (%)
Dyspepsi	Vanliga	8	0
Hud och subkutan vävnad			
Hudutslag ^d	Mycket vanliga	22,8	0
Alopeci	Mycket vanliga	18,5	0
Torr hud ^e	Mycket vanliga	13	0
Dermatit ^f	Vanliga	2,5	0
Follikulit	Vanliga	1,2	0
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			
Trötthet	Mycket vanliga	37,7	1,9*
Undersökningar och provtagningar			
Förhöjt alaninaminotransferas	Mycket vanliga	17,3	3,7*
Viktninskning	Mycket vanliga	17,3	3,7*
Förhöjt blodinsulin	Vanliga	6,2	0
Gradering enligt CTCAE-version 5.0. * Inga händelser av grad 4 observerades. ^a Inkluderar hyperglykemi, förhöjt blodglukos, hyperglykemisk kris, förhöjt glykerat serumprotein, försämrad glukostolerans, diabetes mellitus, diabetes mellitus typ 2 och förhöjt glykosylerat hemoglobin. ^b Biverkning som rapporterats efter marknadsintroduktionen. Frekvenskategorin uppskattades som den övre gränsen för det 95%-iga konfidensintervallet beräknat på basis av det totala antalet patienter som exponerats för Itovebi i kliniska prövningar. ^c Inkluderar aftösta sår, glossit, glossodyn, läppsår, munsår, slemhinneinflammation och stomatit. ^d Inkluderar utslag, erytematösa utslag, makulopapulösa utslag, papulösa utslag, kliande utslag och pustulösa utslag. ^e Inkluderar torr hud, hudsprickor, xeros och xeroderma. ^f Inkluderar dermatit, akneliknande dermatit och bullös dermatit.			

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hyperglykemi

I INAVO120-studien rapporterades hyperglykemi av någon grad hos 59,9% av patienterna som behandlades med Itovebi i kombination med palbociklib och fulvestrant; händelser av grad 2 och grad 3 rapporterades hos 38,3% respektive 5,6% av patienterna (baserat på CTCAE-version 5.0). Bland de patienter som drabbades av hyperglykemi, var frekvensen av nya hyperglykemihändelser högst under de två första behandlingsmånaderna med en mediantid till första debut på 7 dagar (intervall: 2 till 955 dagar).

Av de 97 patienter som fick Itovebi i kombination med palbociklib och fulvestrant och som drabbades av hyperglykemi, fick 74,2% (72/97) antihyperglykemiska läkemedel, inklusive SGLT2-hämmare, tiazolidindioner och DPP-4-hämmare för profylax eller behandling av hyperglykemi. Alla patienter som fick antihyperglykemiska läkemedel fick metformin som monoterapi eller i kombination med andra antihyperglykemiska läkemedel (dvs. insulin, DPP-4-hämmare och sulfonureider) och 11,3% (11/97) fick insulin (se avsnitt 4.4).

Hos patienter med fasteglukosnivåer > 160 mg/dl (> 8,9 mmol/l) och med minst en nivå (se tabell 2) förbättring av fasteblodglukosnivåer (n = 52), var mediantiden till förbättring 8 dagar (intervall: 2 till 43 dagar).

Hyperglykemi ledde till avbrott av Itovebi hos 27,8%, till dosreduktion av Itovebi hos 2,5% och till utsättning av Itovebi hos 1,2% av patienterna.

Stomatit

Stomatit rapporterades hos 51,2% av patienterna som behandlades med Itovebi i kombination med palbociklib och fulvestrant; händelser av grad 1 rapporterades hos 32,1% av patienterna, händelser av grad 2 hos 13,6% av patienterna och händelser av grad 3 hos 5,6% av patienterna. Bland de patienter som fick stomatit var mediantiden till första debut 13 dagar (intervall: 1 till 610 dagar).

Stomatit ledde till avbrott av Itovebi hos 9,9%, till dosreduktion av Itovebi hos 3,7% och till utsättning av Itovebi hos 0,6% av patienterna.

Hos patienter som fick Itovebi i kombination med palbociklib och fulvestrant använde 24,1% ett munvatten innehållande dexametason för behandling av stomatit (se avsnitt 4.4).

Diarré

Diarré rapporterades hos 48,1% av patienterna som behandlades med Itovebi i kombination med palbociklib och fulvestrant; händelser av grad 1 rapporterades hos 27,8% av patienterna, händelser av grad 2 hos 16,7% av patienterna och händelser av grad 3 hos 3,7% av patienterna. Bland de patienter som fick diarré var mediantiden till första debut 15 dagar (intervall: 2 till 602 dagar).

Diarré ledde till avbrott av Itovebi hos 6,8%, till dosreduktion av Itovebi hos 1,2%, och ledde inte till utsättning av Itovebi hos någon av patienterna.

Läkemedel mot diarré (t.ex. loperamid) användes hos 28,4% av patienterna som fick Itovebi i kombination med palbociklib och fulvestrant för att hantera symtomen.

Äldre

Analys av säkerheten för Itovebi för att jämföra patienter ≥ 65 år (14,8%) med yngre patienter (85,2%) tyder på en högre incidens av dosmodifiering/avbrott av Itovebi (79,2% jämfört med 68,1%).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Den högsta dosen Itovebi som administrerades i studien INAVO120 var 18 mg till en patient. Symtomen efter denna händelse med oavsiktlig överdosering gick tillbaka på en dag och krävde inte behandling eller ledde till dosjustering av något av studieläkemedlen.

Patienter som får en överdos ska övervakas noga och understödjande behandling ska sättas in. Det finns inga kända antidoter mot Itovebi.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, PI3K-hämmare, ATC-kod: **ännu ej tilldelad**

Verkningsmekanism

Inavolisib är en hämmare av fosfatidylinositol-4,5-bisfosfat-3-kinas (PI3K) katalytisk subenhet alfa-isoformprotein (p110 α ; kodat av *PIK3CA*-genen). Dessutom främjar inavolisib nedbrytning av muterat p110 α (mutantdegrader). PI3K-signalvägen är ofta dysreglerad vid HR-positiv bröstcancer, ofta på grund av aktivering av *PIK3CA*-mutationer. Med sin dubbla verkningsmekanism hämmar inavolisib aktiviteten hos nedströms mål för PI3K-signalvägen, inklusive AKT, vilket leder till minskad cellproliferation och induktion av apoptos i *PIK3CA*-muterade bröstcancer cellinjer.

Klinisk effekt och säkerhet

Lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer

Baserat på data från INAVO120-studien definieras patienterna i denna situation som endokrinresistenta patienter (sjukdomsåterfall under eller inom 12 månader efter avslutad adjuvant endokrin behandling) som inte tidigare har fått behandling för sin lokalt avancerade eller metastaserade sjukdom.

INAVO120

Effekten av Itovebi i kombination med palbociklib och fulvestrant utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas 3-studie på vuxna patienter med *PIK3CA*-muterad, HR-positiv, HER2-negativ, lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer, vars sjukdom progredierade under eller inom 12 månader efter avslutad adjuvant endokrin behandling (endokrinresistent) och som inte tidigare fått systemisk behandling för lokalt avancerad eller metastaserad sjukdom. I studien ingick patienter som tidigare fått (neo)adjuvant endokrin behandling inklusive en CDK4/6-hämmare om progressionshändelsen var > 12 månader efter avslutad behandling med CDK4/6-hämmare med (neo)adjuvant terapi och som hade ett HbA_{1c} < 6% samt fasteblodglukos < 126 mg/dl (7,0 mmol/l). Studien exkluderade patienter med diabetes mellitus typ 1 eller diabetes mellitus typ 2 som krävde pågående antihyperglykemisk behandling vid studiestart, patienter som tidigare behandlats med fulvestrant (förutom som en del av neoadjuvant behandling med en behandlingstid på ≤ 6 månader) och patienter med kända och obehandlade eller aktiva CNS-metastaser (progredierande eller i behov av antiepileptika eller kortikosteroider för symptomatisk kontroll).

PIK3CA-mutationsstatus bestämdes prospektivt genom testning av plasmaderiverat cirkulerande tumör-DNA (ctDNA) med hjälp av Next Generation Sequencing (NGS) (FoundationOne[®] Liquid CDx eller PredicineCARE[™]) vid ett centrallaboratorium (87,4%) eller i lokala laboratorier (12,6%) med hjälp av olika validerade polymeraskedjereaktions- (PCR) eller NGS-analyser på tumörvävnad eller plasma. Följande *PIK3CA*-mutationer vid de angivna aminosyrarapositionerna uppfyllde kriterierna för inkludering: 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 och M1043I/T/V. Minst en av *PIK3CA*-mutationerna som uppfyllde kriterierna för inkludering identifierades i minst en av dessa aminosyrarapositioner i proverna från de inkluderade patienterna.

Baserat på resultat från den centrala FoundationOne[®] Liquid CDx-analysen var de vanligaste *PIK3CA*-förändringarna korta varianter på aminosyror H1047 (n=115, 42,6%), E545 (n=58, 21,5%) och E542 (n=39, 14,4%). Totalt 25 patienter hade mer än en *PIK3CA*-förändring (dvs. flera *PIK3CA*-mutationer) och 33 hade mindre vanliga *PIK3CA*-förändringar.

Totalt 325 patienter randomiserades 1:1 till att få antingen Itovebi 9 mg (n = 161) eller placebo (n = 164) oralt en gång dagligen, i kombination med palbociklib och fulvestrant, till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Dessutom erhöll pre/perimenopausala kvinnor och män en LHRH-agonist under hela behandlingen. Randomiseringen stratifierades efter förekomst av visceral sjukdom (ja eller nej), endokrin resistens (primär eller sekundär) och geografisk region (Nordamerika/Västeuropa, Asien, övrigt).

Demografi och sjukdomskaraktäristika vid studiestarten var: medianålder 54 år (intervall: 27 till 79 år, 18,2% var ≥ 65 år), 98,2% kvinnor, 38,2% pre/perimenopausala, 58,8% vita, 38,2% asiater, 2,5% okänd etnicitet, 0,6% svarta eller afroamerikaner, 6,2% latinamerikaner och prestationsstatus enligt Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) var ECOG 0 (63,4%) eller ECOG 1 (36,3%). Tamoxifen (56,9%) och aromatashämmare (50,2%) var de vanligaste adjuvanta endokrina behandlingarna. Tre (0,9%) patienter hade tidigare fått behandling med CDK4/6-hämmare. Demografi och sjukdomskaraktäristika vid studiestarten var balanserade och jämförbara mellan studiearmarna.

Det primära effektmåttet var prövarbedömd (INV-bedömd) progressionsfri överlevnad (PFS) enligt Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.1. De sekundära effektmåttin inkluderade total överlevnad (OS), objektiv responsfrekvens (ORR), bästa totala respons (BOR), klinisk nytta (CBR), responsduration (DOR) och tid till bekräftad försämring (TTCD) avseende smärta, fysisk funktion, rollfunktion och global hälsostatus/hälsorelaterad livskvalitet (HRQoL).

Effektresultaten sammanfattas i tabell 7, figur 1 och figur 2. INV-bedömda PFS-resultat stöddes av konsekventa resultat från blindad oberoende central granskning (BICR).

Tabell 7: Effektresultat hos patienter med lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer i INAVO120

Effektmått	Itovebi + palbociklib + fulvestrant n = 161	Placebo + palbociklib + fulvestrant n = 164
INV-bedömd progressionsfri överlevnad ^a		
Patienter med händelse, n (%)	82 (50,9)	113 (68,9)
Median, månader (95% KI)	15 (11,3; 20,5)	7,3 (5,6; 9,3)
Riskkvot (95% KI)	0,43 (0,32; 0,59)	
p-värde	< 0,0001	
Total överlevnad ^{b,c}		
Patienter med händelse, n (%)	72 (44,7)	82 (50)
Median, månader (95% KI)	34 (28,4; 44,8)	27 (22,8; 38,7)
Riskkvot (95% KI)	0,67 (0,48; 0,94)	
p-värde	0,0190	
Objektiv responsfrekvens ^{b, d}		
Patienter med CR eller PR, n (%)	101 (62,7)	46 (28)
95% KI	(54,8; 70,2)	(21,3; 35,6)
p-värde	< 0,0001	
Responsduration ^b		
Median DOR, månader (95% KI)	19,2 (14,7; 28,3)	11,1 (8,5; 20,2)

KI = konfidensintervall; CR = komplett respons; PR = partiell respons

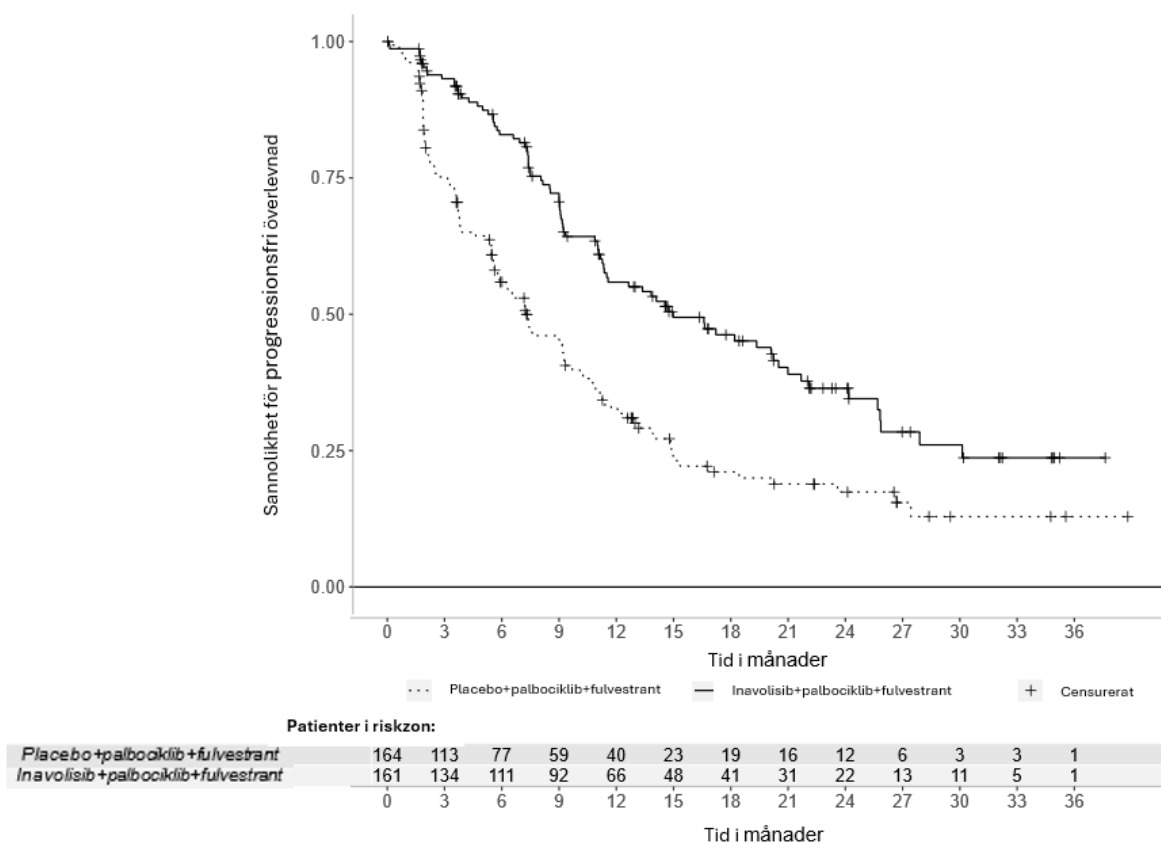
^a Enligt RECIST version 1.1. Baserat på den primära analysen (kliniskt brytdatum: 29 september 2023).

^b Baserat på den slutliga analysen av den totala överlevnaden (kliniskt brytdatum: 15 november 2024).

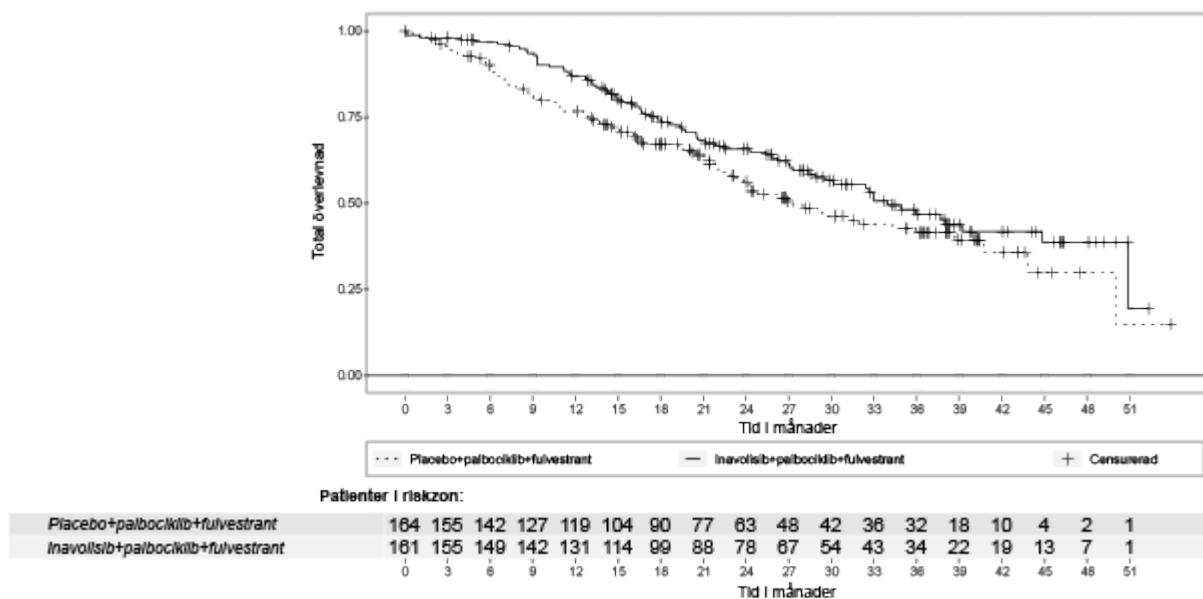
^c Den på förhand specificerade gränsen för statistisk signifikans var p < 0,0469.

^d Enligt RECIST version 1.1. ORR definieras som andelen patienter med CR eller PR vid två på varandra följande tillfällen med ≥ 4 veckors mellanrum, fastställt av prövaren.

Figur 1: INV-bedömd progressionsfri överlevnad hos patienter med lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer i INAVO120



Figur 2: Total överlevnad bland patienter med lokalt avancerad eller metastaserad bröstcancer i INAVO120



Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Itovebi för alla grupper av den pediatrika populationen för bröstcancer (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för inavolisib karakteriserades hos friska försökspersoner och hos patienter med lokalt avancerade eller metastaserade solida *PIK3CA*-muterade tumörer, inklusive bröstcancer, med en oral doseringsregim som varierade mellan 6 mg och 12 mg dagligen och hos friska försökspersoner med en engångsdos på 9 mg.

Farmakokinetiken för inavolisib presenteras som geometriskt medelvärde (geometrisk variationskoefficient [geo CV] %) efter administrering av den godkända rekommenderade dosen, om inte annat anges. Baserat på populationsfarmakokinetisk analys var AUC vid steady state för inavolisib 1019 h*ng/ml (29%) och C_{max} var 67 ng/ml (28%). Steady state-koncentrationer förväntades uppnås dag 5.

Med doseringen 9 mg en gång dagligen var det geometriska medelvärdet för ackumuleringskvoten ungefär två gånger högre.

Absorption

Tiden till maximal plasmakoncentration (T_{max}) uppnåddes efter en median på 3 timmar (intervall: 0,5 till 4 timmar) vid steady state efter dosering av 9 mg inavolisib dagligen, under fastande förhållanden.

Den absoluta orala biotillgängligheten av inavolisib var 76%.

Effekt av föda

Ingen kliniskt signifikant effekt av föda på exponeringen för inavolisib observerades. Den geometriska medelkvoten (GMR) (90% KI) för AUC_{0-24} vid jämförelse av icke-fastande tillstånd med fastande tillstånd var 0,895 (0,737–1,09) efter en enkeldos och 0,876 (0,701–1,09) vid steady state. GMR (90% KI) för C_{max} vid jämförelse av icke-fastande med fastande tillstånd var 0,925 (0,748–1,14) efter en enkeldos och 0,910 (0,712–1,16) vid steady state.

Distribution

Plasmaproteinbindning av inavolisib hos människa är 37% och föreföll inte vara koncentrationsberoende inom det analyserade koncentrationsintervallet (0,1–10 μ M). Hos människa är den uppskattade orala distributionsvolymen vid steady state 155 l (26%) baserat på populationsfarmakokinetisk analys.

Metabolism

Efter oral administrering av en radioaktivt märkt engångsdos på 9 mg inavolisib till friska försökspersoner var modersubstansen den mest framträdande läkemedelsrelaterade substansen i plasma och urin. Hydrolys var den huvudsakliga metaboliseringsvägen. Inga specifika hydrolytiska enzymer identifierades i samband med metabolismen av inavolisib.

Eliminering

Efter oral administrering av en radioaktivt märkt engångsdos med 9 mg inavolisib till friska försökspersoner återfanns 48,5% av den administrerade dosen i urinen (40,4% oförändrad) och 48% i feces (10,8% oförändrad).

I kliniska studier, baserat på populationsfarmakokinetisk analys, var det geometriska medelvärdet av den uppskattade individuella halveringstiden för eliminering av inavolisib 15 timmar (24%) efter en engångsdos på 9 mg. Beräknad total clearance för inavolisib är 8,8 l/timme (29%).

Linjäritet/icke-linjäritet

Begränsade data tyder på dosproportionalitet inom det testade dosintervallet (6 till 12 mg) för enkeldos C_{max} och AUC_{0-24} och steady state AUC_{0-24} . För steady state C_{max} tyder dock data på icke-proportionalitet.

Interaktioner med andra läkemedel

Kliniska studieresultat indikerade att de dominerande metaboliterna av inavolisib inte medieras av CYP-enzym, vilket tyder på en låg sannolikhet för kliniskt relevanta interaktioner mellan inavolisib och CYP-hämmare eller -inducerare. Dessutom indikerade *in vitro*-resultat att inavolisib inte hämmar CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19- eller CYP2D6-enzym.

In vitro-studier har visat att inavolisib inte verkar ha potentialen att hämma någon av de relevanta läkemedelstransportörer om testats. Vidare är inavolisib ett substrat för P-glykoprotein (P-gp) och bröstcancerresistent protein (BCRP) *in vitro*. Baserat på inavolisibs övergripande farmakokinetiska egenskaper förväntas dock inte hämmare eller inducerare av P-gp och/eller BCRP orsaka någon kliniskt relevant läkemedelsinteraktion med inavolisib.

Särskilda populationer

Äldre

Inga kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetiken för inavolisib noterades mellan patienter i åldern 65 år och äldre och de under 65 år baserat på populationsfarmakokinetisk analys. Av de 162 patienterna som fick Itovebi i INAVO120-studien var 24 patienter ≥ 65 år.

Nedsatt njurfunktion

Populationsfarmakokinetiska analyser indikerade att lätt nedsatt njurfunktion inte är en kliniskt relevant kovariat vid exponering för inavolisib. Farmakokinetiken för inavolisib hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion (eGFR 60 till < 90 ml/min) var likartad den hos patienter med normal njurfunktion. AUC och C_{max} för inavolisib var 73% respektive 11% högre hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion jämfört med patienter med normal njurfunktion (eGFR ≥ 90 ml/min). Effekten av svårt nedsatt njurfunktion på farmakokinetiken för inavolisib har inte fastställts.

Nedsatt leverfunktion

Populationsfarmakokinetiska analyser visade att lätt nedsatt leverfunktion inte är en kliniskt relevant kovariat vid exponering för inavolisib. Farmakokinetiken för inavolisib hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin $> ULN$ till $\leq 1,5 \times ULN$ eller ASAT $> ULN$ och totalt bilirubin $\leq ULN$) var likartad med den hos patienter med normal leverfunktion. Effekten av måttligt till svårt nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken för inavolisib har inte studerats.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gentoxicitet

Inavolisib var inte mutagent i den bakteriella mutagenesanalysen.

Inavolisib uppvisade klastogenicitet *in vitro*; det fanns dock inga tecken på inavolisibinducerad genotoxicitet *in vivo* (klastogenicitet, aneugenicitet eller DNA-skada) i mikronukleus- och

kometstudien på råttor vid doser upp till en maximal tolererad dos (MTD) på 16 gånger exponeringen vid en klinisk dos på 9 mg.

Karcinogenicitet

Inga karcinogenicitetsstudier har utförts med inavolisib.

Utvecklingstoxicitet

I en embryofetal utvecklingsstudie på Sprague-Dawley-råttor identifierades dosberoende effekter av inavolisib på embryofetal utveckling som inkluderade minskad fostervikt och placentavikt, postimplantationsförlust, lägre fosterlivsduglighet och teratogenicitet (fostermissbildningar, externa, visceral och skeletala missbildningar), där moderns exponering vid NOAEL var 0,2 gånger exponeringen vid en klinisk dos på 9 mg.

Fertilitet

Inga dedikerade fertilitetsstudier med inavolisib har utförts.

Hos hanrättor observerades dosberoende atrofi av prostata och sädesblåsor samt minskad organvikt utan mikroskopisk korrelation i bitestikel och testikel (vid NOAEL $\geq 0,4$ gånger exponeringen vid en klinisk dos på 9 mg). Dessa fynd var reversibla. Hos hanhundar observerades fokalt trögflytande innehåll i sädeskanalerna och flerkärniga spermatider i testiklarna samt epitelial degeneration/nekros i bitestiklarna efter 4 veckors dosering (vid ≥ 2 gånger exponeringen vid en klinisk dos på 9 mg). Efter 3 månaders dosering vid upp till 1,2 gånger exponeringen vid en klinisk dos på 9 mg observerades en reversibel minskning av absolut spermieantal med en nivå där ingen skadlig effekt observerades (NOAEL) som var 0,4 gånger exponeringen vid en klinisk dos på 9 mg, men det fanns inga mikroskopiska fynd relaterade till inavolisib i testiklar eller bitestiklar och inga effekter på spermiekoncentration, motilitet eller morfologi.

Hos honrättor observerades minimal till mild atrofi i uterus och vagina, minskat antal äggstocksfolliklar och fynd som tydde på ett avbrott/förändring i östruscykeln (vid $\geq 1,2$ gånger exponeringen vid en klinisk dos på 9 mg), med en NOAEL på 0,5 gånger exponeringen vid en klinisk dos på 9 mg. Dessa fynd observerades inte efter återhämningsperioden i den 4 veckor långa toxicitetsstudien. Återhämtning utvärderades inte i 3-månadersstudien på råttor.

Övrigt

Biverkningar som inte observerats i kliniska studier, men som setts hos djur vid exponeringsnivåer liknande kliniska exponeringsnivåer och med möjlig relevans för klinisk användning, inkluderade inflammation hos hund och degeneration av ögonlinser hos råttor. Inflammationen överensstämmer med de förväntade farmakologiska effekterna av PI3K-hämning och var generellt dosberoende och reversibel. Minimal degeneration av linsfibrer observerad hos vissa råttor (vid $\geq 3,6$ gånger exponeringen vid en klinisk dos på 9 mg) ansågs vara irreversibel.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Itovebi 3 mg och 9 mg tabletkärna

Laktosmonohydrat
Magnesiumstearat (E 470b)
Mikrokristallin cellulosa (E 460)
Natriumstärkelseglykolat

Itovebi 3 mg filmdragering

Polyvinylalkohol, delvis hydrolyserad
Titandioxid (E 171)
Makrogol
Talk (E 553b)
Röd järnoxid (E 172)

Itovebi 9 mg filmdragering

Polyvinylalkohol, delvis hydrolyserad
Titandioxid (E 171)
Makrogol
Talk (E 553b)
Röd järnoxid (E 172)
Gul järnoxid (E 172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Alu/Alu (aluminium/aluminium) perforerade endosblister i kartonger med 28 × 1 filmdragerade tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE
AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET
FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN
SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV
LÄKEMEDEL**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumé, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.(7) i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV
ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- På begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- När riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILIGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Itovebi 3 mg filmdragerade tabletter
inavolisib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 3 mg inavolisib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

28 × 1 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning
Ska sväljas hela

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/1942/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

itovebi 3 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Itovebi 3 mg tabletter
inavolisib

2. NAMN PÅ INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Roche Registration GmbH

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Mån. Tis. Ons. Tor. Fre. Lör. Sön.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Itovebi 9 mg filmdragerade tabletter
inavolisib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 9 mg inavolisib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

28 × 1 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning
Ska sväljas hela

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/1942/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

itovebi 9 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Itovebi 9 mg tabletter
inavolisib

2. NAMN PÅ INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Roche Registration GmbH

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Mån. Tis. Ons. Tor. Fre. Lör. Sön.

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Itovebi 3 mg filmdragerade tabletter

Itovebi 9 mg filmdragerade tabletter

inavolisib

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Itovebi är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Itovebi
3. Hur du tar Itovebi
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Itovebi ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Itovebi är och vad det används för

Vad Itovebi är

Itovebi innehåller den aktiva substansen inavolisib, som tillhör en grupp läkemedel som kallas PI3K-hämmare.

Vad Itovebi används för

Itovebi används för att behandla vuxna med en typ av bröstcancer som kallas:

- ER-positiv (östrogenreceptorpositiv)
- HER2-negativ (human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2-negativ)

Det ges till patienter vars cancer har kommit tillbaka under hormonbehandling mot cancer eller inom 12 månader efter avslutad hormonbehandling mot cancer. Itovebi används när en patients cancer:

- har en förändring (mutation) i en gen som kallas "*PIK3CA*", och
- har spridit sig till närliggande vävnad eller lymfkörtlar eller till andra delar av kroppen ("metastaserad").

Hos patienter som tidigare har fått behandling med ett läkemedel som kallas "CDK 4/6-hämmare" ska det gå minst 12 månader sedan behandlingen med "CDK 4/6-hämmaren" avslutades och bröstcanceren har kommit tillbaka.

Innan du påbörjar behandling med Itovebi kommer läkaren att undersöka om din cancer har en *PIK3CA*-mutation.

Hur Itovebi verkar

Itovebi verkar genom att blockera effekten av ett protein som kallas "p110-alfa". Detta protein produceras av *PIK3CA*-genen. En mutation i den här genen kan få cancerceller att börja växa och föröka sig snabbare. Itovebi kan genom att blockera proteinets verkan minska cancers tillväxt och spridning och hjälpa till att förstöra cancercellerna.

Vilka andra läkemedel ges Itovebi tillsammans med

Itovebi används i kombination med palbociklib och fulvestrant, som är läkemedel som används för att behandla bröstcancer.

Hos kvinnor som inte har nått klimakteriet och hos män kommer behandlingen med Itovebi också att kombineras med ett läkemedel som kallas luteiniserande hormonfrisättande hormon (LHRH)-agonist.

Läs bipacksedeln för dessa läkemedel för ytterligare information.

2. Vad du behöver veta innan du tar Itovebi

Ta inte Itovebi

- om du är allergisk mot inavolisib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Itovebi om du någonsin har haft:

- höga nivåer av socker i blodet, diabetes eller tecken på högt blodsocker (hyperglykemi), t.ex. att du känner dig mycket törstig och torr i munnen, behöver kissa oftare än vanligt, producerar större mängder urin än vanligt, känner dig trött, mår illa, har en ökad aptit med viktnedgång, dimsyn och/eller känner dig svimfärdig
- njurproblem

Tala omedelbart om för läkaren om du utvecklar symtom på någon av följande biverkningar när du tar Itovebi (se "Allvarliga biverkningar" i avsnitt 4 för mer information):

- höga blodsockernivåer (hyperglykemi) – din läkare kan tala om för dig att dricka mer vatten under behandlingen med Itovebi
- inflammation i munslemhinnan (stomatit)

Läkaren kan behöva behandla dessa symtom, göra ett uppehåll i behandlingen, minska dosen eller avbryta behandlingen med Itovebi permanent.

Kontroller under behandlingen med Itovebi

Din läkare kommer att ta blodprover före och regelbundet under behandlingen med Itovebi. Detta görs för att kontrollera dina blodsockernivåer.

Läkaren kan också be dig att kontrollera ditt blodsocker hemma under behandlingen med Itovebi.

- Din läkare kommer att tala om för dig exakt när du ska ta blodsockerprov.
- Detta kommer att behövas oftare under de första 4 veckorna av behandlingen. Om du är osäker på hur du ska mäta ditt blodsocker, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

Baserat på resultaten kan din läkare komma att vidta nödvändiga åtgärder, såsom att skriva ut ett läkemedel som sänker blodsockernivån. Vid behov kan läkaren besluta att göra uppehåll i

behandlingen med Itovebi - eller minska din dos av Itovebi för att sänka din blodsockernivå. Läkaren kan också besluta att avbryta behandlingen med Itovebi permanent.

Barn och ungdomar

Detta läkemedel ska inte ges till barn och ungdomar under 18 år. Detta beror på att Itovebi inte har studerats i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Itovebi

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta beror på att Itovebi kan öka eller minska effekten av vissa läkemedel. Detta gäller även receptfria läkemedel och växtbaserade läkemedel.

Tala särskilt om för din läkare eller apotekspersonal om du tar:

- alfentanil (läkemedel för behandling av smärta och vid narkos)
- astemizol (läkemedel för behandling av allergier)
- cisaprid (läkemedel för behandling av halsbränna och sura uppstötningar)
- paklitaxel (läkemedel för behandling av olika typer av cancer)
- kinidin (läkemedel för behandling av vissa typer av oregelbundna hjärtslag)
- warfarin (läkemedel för att behandla eller förebygga blodproppar)
- läkemedel som används för att förebygga krampanfall (så som fenytoin och S-mefenytoin)
- läkemedel som påverkar immunsystemet (ciklosporin, sirolimus och takrolimus)

De läkemedel som anges här är kanske inte de enda som kan påverka eller påverkas av Itovebi. Fråga din läkare eller apotekspersonal om du är osäker på om ditt läkemedel är ett av de läkemedel som anges ovan.

Graviditet

- Du ska inte ta Itovebi om du är gravid. Detta beror på att det är möjligt att Itovebi kan skada ditt ofödda barn.
- Om du kan bli gravid kommer läkaren att kontrollera att du inte redan är gravid innan du börjar behandling med Itovebi. Detta kan inkludera ett graviditetstest.
- Tala omedelbart om för din läkare om du blir gravid medan du tar detta läkemedel.
- Om du eller din partner planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel.

Preventivmedel för män och kvinnor

- Om du är kvinna och kan bli gravid ska du använda en icke-hormonell preventivmetod under behandlingen och i 1 vecka efter att du slutat ta Itovebi. Fråga läkare eller apotekspersonal om lämpliga metoder.
- Om du är man och har en kvinnlig partner som är eller kan bli gravid ska du använda kondom under behandlingen och i 1 vecka efter att du slutat ta Itovebi.

Amning

- Du ska inte amma medan du tar Itovebi och under 1 vecka efter att du slutat ta Itovebi. Detta på grund av att det inte är känt om detta läkemedel kan passera över i bröstmjolk och skada ditt barn.

Körförmåga och användning av maskiner

Itovebi kan påverka din förmåga att framföra fordon och använda maskiner. Om du känner dig trött när du tar Itovebi ska du vara särskilt försiktig när du framför fordon eller använder verktyg eller

maskiner. Du ska inte köra fordon eller använda maskiner förrän du är säker på att din förmåga att utföra sådana aktiviteter inte påverkas.

Itovebi innehåller laktos och natrium

Om du inte tål vissa sockerarter, ska du kontakta läkare innan du tar detta läkemedel.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per filmdragerad tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du tar Itovebi

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Hur mycket Itovebi du ska ta

Den vanliga startdosen för Itovebi är 9 mg som tas en gång dagligen.

Din läkare kommer att bestämma vilken dos som är rätt för dig. Du kan dock bli ordinerad:

- 6 mg en gång dagligen, eller
- 3 mg en gång dagligen

Beroende på hur du svarar på behandlingen med Itovebi kan läkaren justera din dos av Itovebi. Om du får vissa biverkningar kan din läkare be dig ändra till en lägre dos, göra uppehåll i behandlingen en tid eller avsluta behandlingen.

Hur du ska ta Itovebi

Ta Itovebi en gång dagligen med eller utan mat. Om du tar Itovebi vid samma tid varje dag blir det lättare att komma ihåg när du ska ta läkemedlet.

Itovebi-tabletten ska sväljas hel. Den får inte tuggas, krossas eller delas innan den sväljs. Svälj inte ner någon tablett som är trasig, sprucken eller skadad på annat sätt, eftersom du kanske inte får i dig hela dosen.

Hur länge du ska ta Itovebi

Fortsätt att ta Itovebi varje dag så länge läkaren säger att du ska göra det.

Detta är en långtidsbehandling som kan pågå i månader eller år. Läkaren kommer att kontrollera ditt tillstånd regelbundet för att se att behandlingen har önskad effekt.

Om du har frågor om hur länge du ska ta Itovebi, tala med läkare eller apotekspersonal.

Om du har tagit för stor mängd av Itovebi

Om du har tagit för stor mängd av Itovebi ska du omedelbart tala med läkare eller uppsöka sjukhus. Ta med dig läkemedelsförpackningen och bipacksedeln.

Om du har glömt att ta Itovebi

Om du missar en dos Itovebi kan du fortfarande ta den upp till 9 timmar efter den tidpunkt då du skulle ha tagit den.

- Om det har gått mer än 9 timmar sedan du skulle ha tagit tabletten, hoppa över dosen den dagen.

- Ta dosen vid den vanliga tidpunkten nästa dag.

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du kräks direkt efter att ha tagit en dos Itovebi

Om du kräks efter att ha tagit en dos Itovebi ska du inte ta en extra dos den dagen. Ta din normala dos Itovebi på den vanliga tiden nästa dag.

Om du slutar att ta Itovebi

Sluta inte att ta Itovebi om inte läkaren säger att du ska sluta, eller om du får allvarliga biverkningar (se avsnitt 4 "Eventuella biverkningar"). Detta eftersom, om du avbryter behandlingen kan din sjukdom förvärras.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Tala med din läkare om du får någon av följande biverkningar under behandlingen med Itovebi. Läkaren kan behöva behandla dessa symtom, tillfälligt göra ett uppehåll i behandlingen, minska dosen eller avbryta behandlingen med Itovebi permanent.

Allvarliga biverkningar

Om du får någon av dessa biverkningar ska du sluta ta läkemedlet och omedelbart tala om det för läkaren:

- Högt blodsocker (hyperglykemi) (mycket vanligt; kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer), symtomen omfattar:
 - andningssvårigheter
 - illamående och kräkningar (som varar i mer än 2 timmar)
 - buksmärta, känsla av kraftig törst eller muntorrhet
 - behov av att kissa oftare än vanligt eller större urinmängder än vanligt
 - dimsyn
 - onormalt ökad aptit
 - viktninskning
 - andedräkt med fruktig lukt
 - rodnad i ansiktet och torr hud samt ovanligt sömnig eller trött
- Inflammation i munslemhinnan (stomatit): (mycket vanligt; kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer), symtomen omfattar:
 - smärta
 - rodnad
 - svullnad
 - sår i munnen
- En allvarlig komplikation av högt blodsocker som medför höga halter av ketoner i blodet som kan göra blodet surare (ketoacidosis) (mindre vanligt, kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer), symtomen kan omfatta:
 - andningssvårigheter
 - huvudvärk
 - illamående
 - kräkning

Andra biverkningar

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du märker någon av följande biverkningar eller om de förvärras:

Mycket vanliga: (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- diarré
- låg nivå av blodplättar (påverkar blodets koagulering), vilket kan orsaka ovanliga blåmärken eller blödningar (trombocytopeni)
- trötthet
- låga nivåer av röda blodkroppar (anemi), vilket kan orsaka trötthet, sjukdomskänsla och blek hud
- illamående
- hudutslag
- aptitförlust
- huvudvärk
- håravfall eller hårförtunning (alopeci)
- viktnedgång
- förhöjda nivåer av alaninaminotransferas (en typ av leverenzym) – uppmäts i blodprov
- låga nivåer av kalium – uppmäts i blodprov
- buksmärta
- kräkningar
- torr hud
- urinvägsinfektion

Vanliga (kan påverka upp till 1 av 10 personer)

- låga kalciumnivåer – uppmäts i blodprov
- torra ögon
- matsmältningsbesvär (dyspepsi)
- höga nivåer av insulin (ett hormon som hjälper kroppen att använda socker för energi) – uppmäts i blodprov
- smakstörningar (dysgeusi)
- hudinflammation med utslag (dermatit)
- infektion eller inflammation i hårsäckarna (follikulit)

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du märker någon av dessa biverkningar eller om de förvärras.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen läkemedels säkerhet.

5. Hur Itovebi ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterförpackningen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Använd inte detta läkemedel om du märker att förpackningen är skadad eller om det finns tecken på att den har öppnats eller om tabletten är trasig, sprucken eller på annat sätt inte är intakt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är inavolisib.
- Varje 3 mg filmdragerad tablett innehåller 3 mg inavolisib.
- Varje 9 mg filmdragerad tablett innehåller 9 mg inavolisib.

Övriga innehållsämnen är:

- Tablettkärna (3 mg och 9 mg filmdragerade tabletter): laktosmonohydrat, magnesiumstearat (E 470b), mikrokristallin cellulosa (E 460), natriumstärkelseglykolat (se avsnitt 2 "Itovebi innehåller laktos och natrium").
- Filmdragering (3 mg filmdragerade tabletter): polyvinylalkohol, delvis hydrolyserad, titandioxid (E 171), makrogol, talk (E 553b) och röd järnoxid (E 172).
- Filmdragering (9 mg filmdragerade tabletter): polyvinylalkohol, delvis hydrolyserad, titandioxid (E 171), makrogol, talk (E 553b), röd järnoxid (E 172) och gul järnoxid (E 172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Itovebi 3 mg filmdragerade tabletter är röda och runda konvexa med "INA 3"präglat på ena sidan. Ungefärlig diameter: 6 mm.

Itovebi 9 mg filmdragerade tabletter är rosa och ovala med "INA 9"präglat på ena sidan. Ungefärlig storlek: 13 mm (längd), 6 mm (bredd).

Itovebi filmdragerade tabletter tillhandahålls i kartonger med 28 × 1 filmdragerade tabletter i perforerade endosblister.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Kontakta det lokala ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>