

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

Inluriyo 200 mg filmom obložene tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg imlunestranta u obliku imlunestranttilata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Bijela filmom obložena tableta u obliku kapsule, dimenzija 14,0 x 7,5 mm, s utisnutom oznakom „LILLY“ s jedne strane te brojem „1717“ i četverokrakom zvijezdom izduženih krakova s druge strane.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Inluriyo je indiciran kao monoterapija za liječenje odraslih bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim rakom dojke pozitivnim na estrogenski receptor (ER), negativnim na receptor 2 humanog epidermalnog faktora rasta (engl. *human epidermal growth factor receptor 2*, HER2) i s aktivirajućom mutacijom gena za estrogenski receptor 1 (engl. *estrogen receptor 1*, *ESR1*), kojima je bolest uznapredovala nakon prethodnog liječenja protokolom utemeljenim na endokrinoj terapiji (za odabir bolesnika na temelju bioloških biljega vidjeti dio 4.2).

U žena u predmenopauzi ili perimenopauzi te u muškaraca Inluriyo treba primjenjivati zajedno s agonistom hormona koji oslobađa luteinizirajući hormon (engl. *luteinising hormone-releasing hormone*, LHRH).

### 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti i nadzirati liječnik koji ima iskustva s primjenom terapija za liječenje raka.

#### Odabir bolesnika

Odabir bolesnika s uznapredovalim rakom dojke pozitivnim na ER i negativnim na HER2 za liječenje treba se temeljiti na prisutnosti aktivirajuće mutacije gena *ESR1* u uzorku tumora ili plazme, koja se utvrđuje *in vitro* dijagnostičkim (IVD) testom s oznakom CE predviđenim za tu namjenu. Ako IVD test s oznakom CE nije dostupan, prisutnost aktivirajuće mutacije gena *ESR1* treba utvrditi nekim drugim validiranim testom.

#### Doziranje

Preporučena doza imlunestranta iznosi 400 mg peroralno (dvije filmom obložene tablete od 200 mg) jedanput na dan.

Preporučuje se nastaviti liječenje sve dok bolesnik ostvaruje kliničku korist od terapije ili dok ne nastupi neprihvatljiva toksičnost.

#### *Propuštena doza*

Ako bolesnik propusti dozu, može je uzeti do 6 sati nakon vremena kad je obično uzima. Ako je prošlo više od 6 sati, propuštenu dozu za taj dan treba preskočiti. Ne smije se uzeti dodatnu dozu. Sljedeći dan dozu treba uzeti u uobičajeno vrijeme.

#### *Povraćanje*

Ako bolesnik povraća nakon uzimanja doze, ne smije isti dan uzeti dodatnu dozu, već treba sljedeći dan nastaviti s primjenom prema uobičajenom rasporedu.

#### *Prilagodbe doze*

Ako je potrebno smanjenje doze, treba je smanjiti za 200 mg. Zbrinjavanje nekih nuspojava može zahtijevati privremeni prekid primjene i/ili smanjenje doze kako je prikazano u Tablicama 1 i 2. U bolesnika koji ne podnose dozu od 200 mg jedanput na dan liječenje treba trajno prekinuti.

**Tablica 1: Preporučena prilagodba doze kod povišenih vrijednosti ALT-a i AST-a**

Vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT) i aspartat aminotransferaze (AST) treba kontrolirati tijekom liječenja i prema kliničkoj indikaciji.

| <b>Toksičnost<sup>a</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                | <b>Prilagodba doze</b>                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Perzistirajuća ili rekurentna povišenja vrijednosti AST-a ili ALT-a 2. stupnja, ako su početne vrijednosti bile normalne                                                                                                                                                                                     | Odgoditi primjenu dok se toksičnost ne ublaži na početnu vrijednost ili 1. stupanj ako je početna vrijednost bila normalna.<br><br>Nije potrebno smanjiti dozu.                                                                                   |
| Povišenja vrijednosti AST-a ili ALT-a 3. stupnja ako su početne vrijednosti bile normalne<br><b>ili</b><br>Povišenja vrijednosti AST-a ili ALT-a 2. ili višeg stupnja ako su početne vrijednosti bile abnormalne<br><b>ili</b><br>AST ili ALT $> 8 \times$ GGN (koja god je granična vrijednost niža)        | Odgoditi primjenu dok se toksičnost ne ublaži na početnu vrijednost ili 1. stupanj ako je početna vrijednost bila normalna.<br><br>Nastaviti liječenje dozom od 200 mg ili trajno prekinuti liječenje ako se dosad uzimala doza od 200 mg na dan. |
| Povišenja vrijednosti AST-a ili ALT-a 4. stupnja ako su početne vrijednosti bile normalne                                                                                                                                                                                                                    | Trajno prekinuti liječenje.                                                                                                                                                                                                                       |
| AST ili ALT $\geq 3 \times$ GGN uz ukupan bilirubin $\geq 2 \times$ GGN ako su početne vrijednosti bile normalne i nema kolestaze<br><b>ili</b><br>AST ili ALT $\geq 2 \times$ iznad početne vrijednosti uz ukupan bilirubin $\geq 2 \times$ GGN ako su početne vrijednosti bile abnormalne i nema kolestaze | Trajno prekinuti liječenje.                                                                                                                                                                                                                       |

<sup>a</sup>Verzija 5.0 Zajedničkih terminoloških kriterija za nuspojave Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE)  
GGN: gornja granica normale.

**Tablica 2: Preporučena prilagodba doze kod nuspojava (osim povišenja vrijednosti ALT-a i AST-a)**

| <b>Toksičnost<sup>a</sup></b>                                                                                                                            | <b>Prilagodba doze</b>                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Perzistirajuća ili rekurentna toksičnost<br>2. stupnja koja se uz maksimalne potporne mjere ne ublaži na početnu vrijednost ili 1. stupanj unutar 7 dana | Odgoditi primjenu dok se toksičnost ne ublaži na početnu vrijednost ili ≤ 1. stupanj.<br><br>Nije potrebno smanjiti dozu.                                                                                                                                          |
| 3. stupanj (osim asimptomatskih promjena laboratorijskih parametara koji se ne odnose na jetrenu funkciju)                                               | Odgoditi primjenu dok se toksičnost ne ublaži na početnu vrijednost ili ≤ 1. stupanj.<br><br>Nastaviti liječenje smanjenom dozom ili trajno prekinuti liječenje ako se dosad uzimala doza od 200 mg na dan.                                                        |
| 4. stupanj (osim asimptomatskih promjena laboratorijskih parametara koji se ne odnose na jetrenu funkciju)                                               | Odgoditi primjenu dok se toksičnost ne ublaži na početnu vrijednost ili ≤ 1. stupanj.<br><br>Nastaviti liječenje smanjenom dozom ili trajno prekinuti liječenje ako se dosad uzimala doza od 200 mg na dan.<br><br>Pažljivo pratiti stanje pri nastavku liječenja. |

<sup>a</sup>Verzija 5.0 NCI CTCAE kriterija

#### Snažni induktori CYP3A

Treba izbjegavati istodobnu primjenu snažnih induktora CYP3A. Ako se primjena snažnih induktora CYP3A ne može izbjeći, dozu imlunestranta treba povećati za 200 mg jedanput na dan (vidjeti dio 4.5).

#### Snažni inhibitori CYP3A

Treba izbjegavati istodobnu primjenu snažnih inhibitora CYP3A. Ako se primjena snažnih inhibitora CYP3A ne može izbjeći, dozu imlunestranta treba smanjiti za 200 mg jedanput na dan (vidjeti dio 4.5).

#### Posebne populacije

##### *Starije osobe*

Nije potrebno prilagođavati dozu s obzirom na dob bolesnika (vidjeti dio 5.2). Dostupni su ograničeni podaci o primjeni u bolesnika u dobi od ≥ 75 godina (vidjeti dio 5.2).

##### *Oštećenje jetrene funkcije*

Ne preporučuje se prilagođavati dozu u bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij A).

Dozu treba smanjiti na 200 mg jedanput na dan u bolesnika s umjerenim (Child-Pugh stadij B) ili teškim (Child-Pugh stadij C) oštećenjem jetrene funkcije.

##### *Oštećenje bubrežne funkcije*

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije. Ograničeni podaci ukazuju na to da bi izloženost imlunestrantu mogla biti povećana u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije, bolesnika u završnom stadiju bubrežne bolesti i bolesnika na dijalizi (vidjeti dio 5.2). Liječenje treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije, uz pažljivo praćenje zbog mogućih znakova toksičnosti.

#### Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene imlunestranta u pedijatrijskoj populaciji za indicaciju lokalno uznapredovalog raka dojke.

## Način primjene

Inluriyo je namijenjen za peroralnu primjenu.

Bolesnici trebaju uzeti dozu svaki dan u približno isto vrijeme.

Tablete treba uzeti na prazan želudac najmanje 2 sata prije ili 1 sat nakon obroka (vidjeti dio 5.2). Tablete treba progutati cijele (bolesnici ne smiju lomiti, drobiti ni žvakati tablete prije nego što ih progutaju). Učinci lomljenja, drobljenja ili žvakanja tableta nisu se ispitali, a mogli bi utjecati na sigurnost, djelotvornost ili stabilnost lijeka. Izlaganje djelatnoj tvari moglo bi naškoditi njegovateljima.

## **4.3 Kontraindikacije**

Dojenje (vidjeti dio 4.6).

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

### Učinak hrane

Izloženost imlunestrantu kod primjene uz obrok s visokim udjelom masti nije poznata. Dozu treba uzeti natašte jer bi hrana mogla povećati izloženost tom lijeku.

### Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Imlunestrant se metabolizira sulfacijom, oksidacijom putem enzima CYP3A4 i izravnom glukuronidacijom.

### Potencijal drugih lijekova da utječu na imlunestrant

#### *Snažni induktori CYP3A*

Istodobna primjena imlunestranta s karbamazepinom (snažnim induktorom CYP3A) smanjila je površinu ispod krivulje koncentracije kroz vrijeme (engl. *area under the concentration-time curve*, AUC) i maksimalnu koncentraciju ( $C_{max}$ ) imlunestranta za 42 % odnosno 29 %. Treba izbjegavati istodobnu primjenu snažnih induktora CYP3A. Ako se primjena snažnih induktora CYP3A ne može izbjeći, dozu imlunestranta treba povećati za 200 mg jedanput na dan (vidjeti dio 4.2).

#### *Snažni inhibitori CYP3A*

Istodobna primjena imlunestranta s itakonazolom (snažnim inhibitorom CYP3A) povećala je AUC i  $C_{max}$  imlunestranta 2,11 puta odnosno 1,87 puta. Treba izbjegavati istodobnu primjenu snažnih inhibitora CYP3A. Ako se primjena snažnih inhibitora CYP3A ne može izbjeći, dozu imlunestranta treba smanjiti za 200 mg jedanput na dan (vidjeti dio 4.2).

#### *Lijekovi koji smanjuju količinu želučane kiseline*

Istodobna primjena imlunestranta s omeprazolom (inhibitorom protonske pumpe) nije klinički značajno utjecala na farmakokinetiku imlunestranta.

## Potencijal imlunestranta da utječe na druge lijekove

### *Supstrati enzima CYP2D6*

Imlunestrant je povećao AUC i  $C_{\max}$  dekstrometorfana (supstrata CYP2D6) 1,33 puta odnosno 1,43 puta. Potreban je oprez kad se imlunestrant primjenjuje istodobno sa supstratima CYP2D6 kod kojih malo povećanje koncentracije uzrokuje značajne štetne događaje.

### *Supstrati P-glikoproteina (P-gp)*

Imlunestrant je povećao AUC i  $C_{\max}$  digoksina (supstrata P-gp-a) 1,39 puta odnosno 1,60 puta. Potreban je oprez kad se imlunestrant primjenjuje istodobno sa supstratima P-gp-a kod kojih malo povećanje koncentracije uzrokuje značajne štetne događaje.

### *Supstrati BCRP-a*

Imlunestrant je povećao AUC i  $C_{\max}$  rosvastatina (supstrata BCRP-a) 1,49 puta odnosno 1,65 puta. Potreban je oprez kad se imlunestrant primjenjuje istodobno sa supstratima BCRP-a kod kojih malo povećanje koncentracije uzrokuje značajne štetne događaje.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u muškaraca i žena

Prije uvođenja liječenja ženama reproduktivne dobi potrebno je utvrditi status trudnoće.

Ženama i muškarcima reproduktivne dobi treba savjetovati da koriste visokoučinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i još najmanje tjedan dana nakon posljednje doze (vidjeti dio 5.3).

### Trudnoća

Nema podataka o primjeni imlunestranta u trudnica. S obzirom na mehanizam djelovanja imlunestranta i nalaze ispitivanja embriofetalne toksičnosti na životinjama, imlunestrant može naškoditi plodu kad se primjenjuje u trudnica (vidjeti dio 5.3). Imlunestrant se ne smije primjenjivati u trudnica ni žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju. Ako dođe do trudnoće tijekom liječenja, bolesnike se mora upozoriti na mogući rizik za plod i opasnost od spontanog pobačaja.

### Dojenje

Nije poznato izlučuju li se imlunestrant ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. S obzirom na moguće ozbiljne nuspojave u dojenčeta, primjena tijekom dojenja je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

### Plodnost

S obzirom na nalaze ispitivanja na životinjama (vidjeti dio 5.3) i mehanizam djelovanja lijeka, imlunestrant bi mogao smanjiti plodnost žena i muškaraca reproduktivne dobi.

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Imlunestrant ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, kod primjene imlunestranta prijavljeni su umor i astenija, pa bolesnici koji primijete te nuspojave trebaju biti oprezni pri upravljanju vozilima ili radu sa strojevima.

## **4.8 Nuspojave**

### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće i klinički najvažnije nuspojave bile su povišene vrijednosti ALT-a (34,3 %), povišene vrijednosti AST-a (33,2 %), umor (25,7 %), proljev (22,5 %), mučnina (20,1 %) i povraćanje (9,0 %).

Jedina nuspojava koja je dovela do prekida liječenja u više od 1 bolesnika bile su povišene vrijednosti ALT-a (0,8 %).

#### Tablični prikaz nuspojava

Učestalosti nuspojava navedenih u nastavku temelje se na objedinjenim podacima o 378 bolesnika liječenih imlunestrantom u dozi od 400 mg jedanput na dan u randomiziranom, otvorenom, multicentričnom ispitivanju faze 3 (EMBER-3) te otvorenom, multicentričnom ispitivanju faze 1a/1b s postupnim povećavanjem doze (engl. *dose escalation*) i proširenom primjenom odabrane doze radi prikupljanja dodatnih podataka (engl. *dose expansion*) (EMBER).

U sljedećoj su tablici nuspojave navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalost se definira kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake kategorije učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

**Tablica 3: Nuspojave u bolesnika liječenih imlunestrantom**

| Klasifikacija organskih sustava                      | Vrlo često                                                                                    | Često                                                             |
|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Poremećaji metabolizma i prehrane                    |                                                                                               | smanjen apetit <sup>a</sup>                                       |
| Poremećaji živčanog sustava                          |                                                                                               | glavobolja                                                        |
| Krvožilni poremećaji                                 |                                                                                               | venska tromboembolija <sup>a</sup><br>navale vrućine <sup>a</sup> |
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja       |                                                                                               | kašalj <sup>a</sup>                                               |
| Poremećaji probavnog sustava                         | proljev<br>mučnina                                                                            | povraćanje<br>konstipacija<br>bol u abdomenu <sup>a</sup>         |
| Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva | bol u zglobovima, mišićima i kostima <sup>b</sup><br>bol u leđima                             |                                                                   |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene        | umor <sup>a</sup>                                                                             |                                                                   |
| Pretrage <sup>c</sup>                                | povišene vrijednosti ALT-a<br>povišene vrijednosti AST-a<br>povišene vrijednosti triglicerida |                                                                   |

<sup>a</sup> Skupni pojam koji uključuje slične preporučene pojmove.

<sup>b</sup> Skupni pojam koji uključuje sljedeće preporučene pojmove: artralgiya, mialgiya, mišićno-koštana nelagoda, mišićno-koštana bol u prsištu, mišićno-koštana bol, bol u ekstremitetu, bol u vratu.

<sup>c</sup> Prema nalazima laboratorijskih pretraga.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## **4.9 Predoziranje**

Nisu utvrđeni simptomi predoziranja. Nuspojave prijavljene kod primjene doza većih od preporučene bile su u skladu s utvrđenim sigurnosnim profilom (vidjeti dio 4.8). Najčešće nuspojave kod primjene viših doza bile su proljev, mučnina, umor i artralgiya. Nema poznatog protulijeka za predoziranje

implunestrantom. Bolesnike treba strogo nadzirati i pružiti im potpunu skrb.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: nije još dodijeljena, ATK oznaka: nije još dodijeljena.

#### Mehanizam djelovanja

Implunestrant je antagonist i degradator estrogenskih receptora- $\alpha$  (ER $\alpha$ ) divljeg i mutiranog tipa koji inhibira gensku transkripciju ovisnu o estrogenskom receptoru i staničnu proliferaciju u stanicama ER-pozitivnog raka dojke.

#### Farmakodinamički učinci

##### *Elektrofiziologija srca*

Učinak monoterapije implunestrantom na QTc interval ocjenjivao se u 79 bolesnika s uparenim farmakokinetičkim i QTcF uzorcima iz ispitivanja EMBER. Rezultati su pokazali da implunestrant u koncentracijama koje se postižu dozama od 200 mg do 1200 mg nije utjecao na QTc interval i da je gornja granica 90 % CI za srednju vrijednost promjene QTc intervala iznosila manje od 10 ms pri vrijednosti  $C_{max}$  postignutoj dozom od 400 mg (promjena od 1,72 ms u odnosu na početnu vrijednost; 90 % CI: -0,43; 3,87).

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost implunestranta ocjenjivale su se u ispitivanju EMBER 3 – globalnom, randomiziranom, otvorenom ispitivanju faze 3 provedenom u odraslih bolesnika s lokalno uznapredovalim (koji se nije mogao izliječiti kirurškim operativnim zahvatom) ili metastatskim rakom dojke pozitivnim na ER i negativnim na HER2 koji su prethodno liječeni inhibitorom aromataze u monoterapiji ili u kombinaciji s inhibitorom CDK4/6.

U ispitivanju su mogle sudjelovati žene u predmenopauzi, perimenopauzi i postmenopauzi te muškarci (u dobi od  $\geq 18$  godina) s uznapredovalim rakom dojke pozitivnim na ER i negativnim na HER2 koji su prethodno primali inhibitor aromataze u monoterapiji ili u kombinaciji s inhibitorom CDK4/6 kao adjuvantnu terapiju ili terapiju za metastatsku bolest. Bolesnici su doživjeli recidiv tijekom ili unutar 12 mjeseci nakon završetka adjuvantnog liječenja ranog raka dojke inhibitorom aromataze u monoterapiji ili u kombinaciji s inhibitorom CDK4/6, ili recidiv > 12 mjeseci nakon završetka adjuvantnog liječenja, nakon čega je uslijedila progresija bolesti tijekom ili nakon liječenja inhibitorom aromataze u monoterapiji ili kombinaciji s inhibitorom CDK4/6, ili im je dijagnosticirana *de novo* metastatska bolest koja je progredirala tijekom ili nakon liječenja inhibitorom aromataze u monoterapiji ili u kombinaciji s inhibitorom CDK4/6. Svi su bolesnici morali imati funkcionalni ECOG (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) status 0 ili 1, adekvatnu funkciju organa te ocjenjive lezije prema verziji 1.1 Kriterija za ocjenu odgovora kod solidnih tumora (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST), tj. mjerljivu bolest ili bolest ograničenu na kosti s ocjenjivim lezijama. Žene u predmenopauzi i perimenopauzi te muškarci primali su i agoniste LHRH-a. U ispitivanju nisu mogli sudjelovati bolesnici sa simptomatskom metastatskom visceralnom bolešću ni bolesnici s popratnom srčanom bolešću.

Bolesnike se uključivalo neovisno o statusu mutacije gena *ESR1*. Status mutacije gena *ESR1* određivao se na temelju cirkulirajuće tumorske deoksiribonukleinske kiseline u krvi (ctDNA) izmjerene testom Guardant360 CDx. Nalaz se smatrao pozitivnim na mutaciju gena *ESR1* ako je pronađena najmanje jedna od 34 unaprijed definirane varijante gena *ESR1*: E380A, E380D, E380K, E380Q, E380V, M421\_V422delinsl, V422\_E423del, V422del, S463F, S463P, L469V, L536F, L536G, L536H, L536I, L536K, L536N, L536P, L536Q, L536R, L536V, Y537C, Y537D, Y537G, Y537H, Y537N, Y537P, Y537Q, Y537S, D538E, D538G, D538H, D538N, D538V. Među njima je u



populaciji iz ispitivanja EMBER-3 pronađeno 17 varijanti: E380K, E380Q, V422del, S463P, L469V, L536H, L536K, L536P, L536Q, L536R, Y537C, Y537D, Y537N, Y537S, D538E, D538G, D538N.

Ukupno su 874 bolesnika bila randomizirana u omjeru 1:1:1 u jednu od 3 liječene skupine: Inluriyo u peroralnoj dozi od 400 mg na dan (Skupina A), standardna terapija prema izboru ispitivača (fulvestrant ili eksemestan) (Skupina B) ili Inluriyo u peroralnoj dozi od 400 mg na dan u kombinaciji s abemaciclibom (Skupina C).

Od 330 bolesnika randomiziranih za endokrinu terapiju prema izboru ispitivača (Skupina B), 292 primala su fulvestrant (90 %), a 32 eksemestan (10 %). Randomizacija je bila stratificirana prema prethodnom liječenju inhibitorom CDK4/6 (da ili ne), prisutnosti visceralne metastaze (da ili ne) i regiji (Istočna Azija, Sjeverna Amerika/Zapadna Europa ili ostalo). Demografske značajke i početne značajke bolesti bile su dobro ujednačene među liječenim skupinama. Početne demografske značajke cjelokupne ispitivane populacije bile su sljedeće: medijan dobi iznosio je 61 godinu (raspon: 27 - 89), a 13 % bolesnika imalo je  $\geq 75$  godina, 99 % bolesnika bile su žene, 56 % bolesnika bili su bijelci, 30 % Azijati, 3 % crnci, a njih 11 % pripadalo je drugim rasama ili su podaci o njihovoj rasnoj pripadnosti nedostajali. Većina bolesnika primala je terapiju druge linije za uznapredovalu bolest (67 %), dok je terapiju prve linije primalo njih 33 % te je glavnina prethodno primala inhibitor CDK4/6 (60 %), njih 37 % palbociklib, 15 % ribociklib, a 3 % abemaciclib. Početni funkcionalni ECOG status iznosio je 0 (65 %) ili 1 (35 %). Demografske značajke bolesnika s tumorima koji su imali mutaciju gena *ESR1* načelno su dobro predstavljale širu ispitivanu populaciju.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bilo je preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) prema ocjeni ispitivača. Ključna sekundarna mjera ishoda u ispitivanju EMBER-3 bilo je ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS).

#### *EMBER-3: Monoterapija lijekom Inluriyo za bolesnike s mutacijom gena ESR1*

Primarna analiza (podataka prikupljenih do 24. lipnja 2024.) pokazala je statistički značajno produljenje PFS-a u bolesnika koji su primali Inluriyo u monoterapiji u odnosu na one liječene standardnom terapijom u potpopulaciji bolesnika s mutacijom gena *ESR1*. Usporedba monoterapije lijekom Inluriyo i standardne terapije nije bila statistički značajna u ITT populaciji. Rezultati za djelotvornost u potpopulaciji bolesnika s mutacijom gena *ESR1* navedeni su u Tablici 4 i na Slici 1.

**Tablica 4: Sažetak podataka o djelotvornosti u bolesnika s mutacijom gena *ESR1* liječenih lijekom Inluriyo u monoterapiji u ispitivanju EMBER-3**

|                                                  | <b>Inluriyo<br/>N = 138</b> | <b>Standardna terapija<br/>N = 118</b> |
|--------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------|
| <b>Preživljenje bez progresije bolesti (PFS)</b> |                             |                                        |
| Broj događaja, n (%)                             | 109 (79,0)                  | 102 (86,4)                             |
| Medijan PFS-a, mjeseci<br>(95 % CI)*             | 5,5<br>(3,9; 7,4)           | 3,8<br>(3,7; 5,5)                      |
| Omjer hazarda (95 % CI)**                        | 0,617 (0,464; 0,821)        |                                        |
| p-vrijednost (dvostrana)**                       | 0,0008                      |                                        |

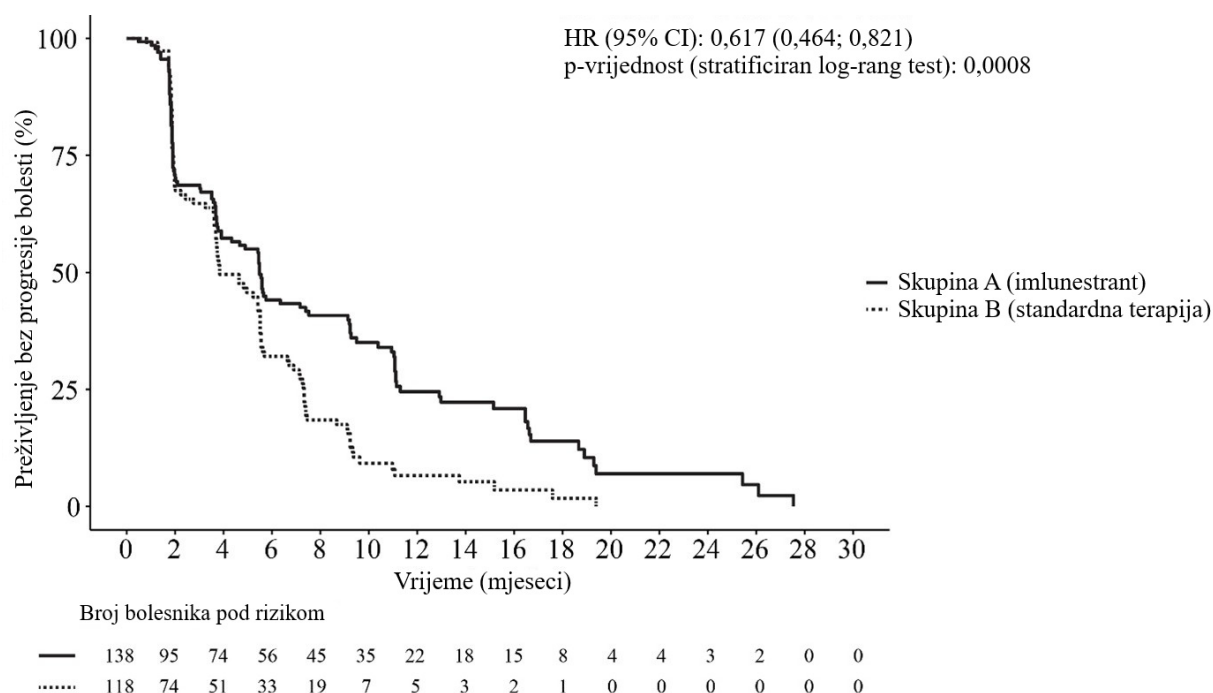
CI = interval pouzdanosti; *ESR1* = estrogenski receptor 1.

\*Procjena prema Kaplan-Meieru; 95 % CI na temelju Brookmeyer-Crowleyjeve metode.

\*\*Iz Coxova modela proporcionalnih hazarda i log-rang testa stratificiranog prema prethodnom liječenju inhibitorom CDK4/6 (da ili ne) i prisutnosti visceralne metastaze (da ili ne).

Završni datum prikupljanja podataka: 24. lipnja 2024.

**Slika 1: Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez progresije bolesti za bolesnike s mutacijom gena *ESR1* liječene lijekom Inluriyo u monoterapiji u ispitivanju EMBER-3**



U podskupini bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni inhibitorom CDK4/6 medijan PFS-a iznosio je 11,1 mjesec (95 % CI: 5,5; 16,5) uz Inluriyo naspram 5,7 mjeseci (95 % CI: 3,8; 7,4) uz standardnu terapiju (HR = 0,42; 95 % CI: 0,25; 0,72). U podskupini bolesnika prethodno liječenih inhibitorom CDK4/6 medijan PFS-a iznosio je 3,9 mjeseci (95 % CI: 2,0; 6,0) uz Inluriyo naspram 3,7 mjeseci (95 % CI: 2,2; 4,6) uz standardnu terapiju (HR = 0,72; 95 % CI: 0,52; 1,0).

Pri trećoj interim analizi OS-a (podaci prikupljeni do 18. kolovoza 2025.) u obje je skupine zabilježeno 128 događaja, a HR je iznosio 0,60 (95 % CI: 0,43; 0,86).

### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja imlunestranta u svim podskupinama pedijatrijske populacije za rak dojke (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi srednja vrijednost (CV %) maksimalne koncentracije ( $C_{\max}$ ) imlunestranta u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 141 ng/ml (45 %), a  $AUC_{0-24h}$  2400 ng\*h/ml (46 %) nakon primjene preporučene doze od 400 mg jedanput na dan.  $C_{\max}$  i AUC imlunestranta rastu proporcionalno dozi u rasponu od 200 mg do 1200 mg jedanput na dan (doza u rasponu od upola manje do 3 puta veće od preporučene).

### Apsorpcija

Srednja vrijednost (CV %) apsolutne bioraspodjelivosti imlunestranta nakon samo jedne peroralne doze od 400 mg iznosi 10,5 % (32 %). Medijan vremena do postizanja vršne koncentracije u plazmi ( $t_{\max}$ ) iznosi približno 4 sata.

### *Učinak hrane*

Primjena imlunestranta u dozi od 400 mg uz obrok s niskim udjelom masti (približno 400 - 500 kalorija, od čega 100 - 125 kalorija iz masti) povećala je  $C_{\max}$  3,55 puta, a  $AUC_{(0-\infty)}$

2,04 puta u odnosu na primjenu natašte. Izloženost imlunestrantu kod primjene uz obrok s visokim udjelom masti nije poznata.

### Distribucija

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi srednja vrijednost (CV %) prividnog središnjeg volumena distribucije imlunestranta u bolesnika s uznapredovalim ili metastatskim rakom dojke iznosi 4310 l (69 %). Za ljudske se proteine pri klinički značajnim koncentracijama vezuje 99,93 - 99,96 % imlunestranta.

### Biotransformacija

Imlunestrant se metabolizira sulfacijom, oksidacijom putem enzima CYP3A4 i izravnom glukuronidacijom.

Ispitivanja *in vitro* ukazala su na to da je imlunestrant supstrat P-gp-a, ali ne i prijenosnika BCRP, OCT1, OATP1B1 ili OATP1B3.

Istodobna primjena imlunestranta s kinidinom (inhibitorom P-gp-a) nije klinički značajno utjecala na farmakokinetiku imlunestranta.

### Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije imlunestranta iznosi približno 30 sati, a srednja vrijednost (CV %) prividnog klirensa 166 l/h (51 %). Nakon primjene samo jedne radioaktivno obilježene doze imlunestranta od 400 mg zdravim ispitanicima, 97,3 % doze pronađeno je u fecesu, a 0,278 % u mokraći.

### Posebne populacije

#### *Učinak dobi, rase i tjelesne težine*

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi dob (raspon: 28 - 95 godina), rasa i tjelesna težina (raspon: 36 - 145 kg) nisu klinički značajno utjecali na farmakokinetiku imlunestranta.

#### *Oštećenje jetrene funkcije*

Farmakokinetika imlunestranta nije se klinički značajno razlikovala u ispitanika s blagim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij A). AUC nezvanog imlunestranta povećao se 1,82 puta u ispitanika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij B) i 2,33 puta u ispitanika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C).

#### *Oštećenje bubrežne funkcije*

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi blago ( $\text{eGFR} \geq 60$  i  $< 90$  ml/min) i umjereno oštećenje bubrežne funkcije ( $\text{eGFR} \geq 30$  i  $< 60$  ml/min) nisu utjecali na izloženost imlunestrantu. Prema ograničenim podacima o 2 sudionika ispitivanja, teško oštećenje bubrežne funkcije ( $\text{eGFR} \geq 15$  i  $< 30$  ml/min) moglo bi povećati izloženost lijeku. Farmakokinetika imlunestranta u bolesnika na dijalizi nije poznata.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

### Toksičnost ponovljenih doza

Radi opisivanja toksičnosti provedena su ispitivanja ponovljenih doza na štakorima i ne-ljudskim primatima. Nuspojave opažene pri klinički relevantnim razinama izloženosti bile su ciste na jajnicima i izražena povećanja mase jajnika, atrofija endometrija i miometrija maternice, epitela i strome vrata maternice te vaginalnog epitela u ne-ljudskih primata. Kod ne-ljudskih je primata zabilježena neznatna vakuolizacija makrofaga u mezenterijskom limfnom čvoru i ileumu koja se nije smatrala štetnom, i to pri izloženosti koja je bila 0,8 i 11 puta veća od one koja se postiže u ljudi ( $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ ) primjenom doze od 400 mg. Slični su učinci opaženi u štakora pri izloženosti 4 puta većoj od one koja se postiže u ljudi

(AUC<sub>0-24h</sub>) primjenom doze od 400 mg. Drugi važni učinci u štakora bili su hiperplazija prijelaznog epitela mokraćnog mjehura, minimalna do blaga degeneracija bubrežnih tubula, minimalna upala bubrežne nakapnice, minimalna do blaga degeneracija vlakana očne leće te sljedeće pojave koje se nije smatralo štetnima: hipertrofija distalnog dijela (lat. *pars distalis*) hipofize u ženki, smanjenje mase hipofize te atrofija ili hipertrofija kore nabubrežne žlijezde, što je zabilježeno pri izloženosti najmanje 4 puta većoj od one koja se postiže u ljudi (AUC<sub>0-24h</sub>) primjenom doze od 400 mg.

#### Genotoksičnost

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja genotoksičnosti.

#### Reproduktivna i razvojna toksičnost

S obzirom na nalaze ispitivanja na životinjama i mehanizam djelovanja lijeka, imlunestrant može imati načelno reverzibilnih učinaka na mušku i žensku plodnost te može naškoditi plodu kad se primjenjuje tijekom trudnoće. U ženki štakora i majmuna opažene su ciste na jajnicima te atrofija rodnice, vrata maternice ili maternice pri izloženosti koja je bila 4 puta odnosno 0,8 puta izloženost koja se postiže u ljudi (AUC<sub>0-24h</sub>) primjenom doze od 400 mg. U štakora su zabilježeni i dodatni nalazi povezani s reprodukcijom, koji su uključivali prekid estrusnih ciklusa, lobularnu hiperplaziju ili hipertrofiju epitela mliječnih žlijezdi ženki, zadržavanje nezrelih spermija i stanične ostatke u lumenu pasjemenika pri izloženosti koja je bila barem 4 puta veća od one koja se postiže u ljudi (AUC<sub>0-24h</sub>). Primjena imlunestranta gravidnim ženkama štakora tijekom razdoblja organogeneze dovela je do toksičnosti za majku, prijevremenog okota, smrti zametka i teratogenih učinaka na plod pri izloženosti majke koja je bila manja ili jednaka izloženosti u ljudi pri terapijskim dozama.

#### Kancerogenost

U 26-tjednom ispitivanju kancerogenosti na transgeničnim miševima, rasH2 miševima davane su peroralne doze imlunestranta od 5, 375 ili 750 mg/kg, koje su sve dovele do porasta incidencije dobroćudnih i zloćudnih stromalnih tumora spolnih tračaka (granulozne stanice i miješane stanice) u jajnicima ženki miševa pri svim razinama doze. Tim se dozama postiže izloženost koja je 2, 32 odnosno 41 put veća od one koja se postiže primjenom preporučene doze u ljudi (AUC). Indukcija takvih tumora odgovara farmakološki uvjetovanoj promjeni razina gonadotropina uslijed izmijenjene endokrine povratne sprege uzrokovane djelovanjem antiestrogena.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete

karmelozanatrij, umrežena (E 468)  
hidroksipropilceluloza (E 463)  
magnezijev stearat (E 470b)  
celuloza, mikrokristalična (E 460)

#### Film ovojnica

makrogoli (E 1521)  
poli(vinilni alkohol) (E 1203)  
talk (E 553b)  
titanijev dioksid (E 171)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3 Rok valjanosti**

3 godine.

## **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Poliklorotrifluoroetilenski (PCTFE) / polivinilkloridni (PVC) blister zapečaćen aluminijskom folijom u pakiranjima koja sadrže 14, 28, 42, 56, 70 ili 168 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Papendorpseweg 83  
3528 BJ Utrecht  
Nizozemska

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/25/2003/001  
EU/1/25/2003/002  
EU/1/25/2003/003  
EU/1/25/2003/004  
EU/1/25/2003/005  
EU/1/25/2003/006

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja:

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<https://www.ema.europa.eu>

## **PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Recipharm Leganés S.L.U.  
Calle Severo Ochoa 13  
Leganés, Madrid 28914  
Španjolska

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na poseban i ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### **• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

### **• Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**



## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****KUTIJE ZA FILMOM OBLOŽENE TABLETE OD 200 mg****1. NAZIV LIJEKA**

Inluriyo 200 mg filmom obložene tablete  
implunestrant

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg implunestranta (u obliku implunestranttilata).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI****4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložene tablete

14 filmom obloženih tableta  
28 filmom obloženih tableta  
42 filmom obložene tablete  
56 filmom obloženih tableta  
70 filmom obloženih tableta  
168 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE**

Kroz usta.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

|                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI<br/>OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Neiskorišten lijek treba propisno zbrinuti.

|                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------|
| <b>11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------|

Eli Lilly Nederland B.V.  
Papendorpseweg 83  
3528 BJ Utrecht  
Nizozemska

|                                                              |
|--------------------------------------------------------------|
| <b>12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET</b> |
|--------------------------------------------------------------|

EU/1/25/2003/001 14 filmom obloženih tableta  
EU/1/25/2003/002 28 filmom obloženih tableta  
EU/1/25/2003/003 42 filmom obložene tablete  
EU/1/25/2003/004 56 filmom obloženih tableta  
EU/1/25/2003/005 70 filmom obloženih tableta  
EU/1/25/2003/006 168 filmom obloženih tableta

|                        |
|------------------------|
| <b>13. BROJ SERIJE</b> |
|------------------------|

Lot

|                                   |
|-----------------------------------|
| <b>14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA</b> |
|-----------------------------------|

|                             |
|-----------------------------|
| <b>15. UPUTE ZA UPORABU</b> |
|-----------------------------|

|                                        |
|----------------------------------------|
| <b>16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU</b> |
|----------------------------------------|

Inluriyo 200 mg

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD</b> |
|--------------------------------------------------|

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

|                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------|
| <b>18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM</b> |
|----------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTERI ZA FILMOM OBLOŽENE TABLETE OD 200 mg**

**1. NAZIV LIJEKA**

Inluriyo 200 mg tablete  
imlunestrant

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Lilly

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### Inluriyo 200 mg filmom obložene tablete imlunestrant

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

#### **Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je Inluriyo i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Inluriyo
3. Kako uzimati Inluriyo
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Inluriyo
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je Inluriyo i za što se koristi**

Inluriyo je lijek za rak koji sadrži djelatnu tvar imlunestrant, a pripada skupini lijekova koji se zovu selektivni degradatori estrogenskih receptora.

Inluriyo se koristi za liječenje odraslih osoba sa specifičnim tipom raka dojke koji je lokalno uznapredovao ili se proširio u druge dijelove tijela (metastatska bolest) i koji nije odgovorio na najmanje jednu liniju hormonske terapije ili je dodatno uznapredovao nakon te terapije. Koristi se kad stanice raka imaju estrogenske receptore (ER-pozitivan status) i nemaju mnogo receptora 2 humanog epidermalnog faktora rasta (HER2-negativan status). Inluriyo se može koristiti samo kod bolesnika koji imaju određene promjene (mutacije) u genu zvanom *ESR1*.

U žena koje su plodne i onih koje ulaze u menopauzu te muškaraca liječenje lijekom Inluriyo treba kombinirati s agonistom hormona koji oslobađa luteinizirajući hormon (engl. *luteinising hormone-releasing hormone*, LHRH).

#### **Kako Inluriyo djeluje**

Estrogenski receptori su proteini u stanicama koji se aktiviraju kad se za njih veže hormon estrogen. Vezivanjem za te receptore estrogen može u nekim slučajevima uzrokovati rast i diobu stanica raka. Imlunestrant se vezuje za estrogenske receptore u stanicama raka, čime ih razgrađuje i zaustavlja njihov rad. Blokiranjem i uništavanjem estrogenskih receptora imlunestrant može usporiti rast i širenje raka dojke te pridonijeti uništavanju stanica raka.

#### **2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Inluriyo**

##### **Nemojte uzimati Inluriyo**

- ako dojite.

- ako ste alergični na imlunestrant ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

### **Djeca i adolescenti**

Inluriyo se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 18 godina jer nije namijenjen za liječenje raka dojke u toj dobnoj skupini.

### **Drugi lijekovi i Inluriyo**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Naime, neki lijekovi mogu utjecati na djelovanje lijeka Inluriyo, a Inluriyo može utjecati na djelovanje nekih drugih lijekova. Primjerice, može se smanjiti učinkovitost lijeka ili povećati vjerojatnost pojave nuspojava.

Osobito je važno da prije uzimanja lijeka Inluriyo kažete liječniku ili ljekarniku ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

- **dabigatraneteksilat** (koristi se za liječenje ili sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka)
- **dekstrometorfan** (koristi se za ublažavanje kašlja)
- **digoksin** (koristi se za liječenje srčanih bolesti)
- **rosuvastatin** (koristi se za liječenje visokih vrijednosti kolesterola)
- **itrakonazol** (koristi se za liječenje gljivičnih infekcija)
- **karbamazepin** (antiepileptik koji se koristi za liječenje epileptičkih napadaja)
- **fenitoin** (antiepileptik koji se koristi za liječenje epileptičkih napadaja)
- **rifampicin** (koristi se za liječenje bakterijskih infekcija)
- **gospina trava** (koristi se za liječenje depresije)

### **Trudnoća, dojenje i plodnost**

#### Trudnoća

Inluriyo može naškoditi nerođenu djetetu. Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ako ste muškarac ili žena reproduktivne dobi, morate koristiti učinkovitu metodu kontracepcije (kontrole začeca) tijekom liječenja lijekom Inluriyo i još najmanje tjedan dana po njegovu završetku. Pitajte liječnika za prikladne metode. Ako ste žena koja može zatrudnjeti, liječnik će prije početka liječenja lijekom Inluriyo potvrditi da niste trudni. To može uključivati provođenje testa na trudnoću. Odmah obavijestite svoga liječnika ako zatrudnite.

#### Dojenje

Nemojte dojit dok uzimate Inluriyo. Nije poznato izlučuje li se Inluriyo u majčino mlijeko.

#### Plodnost

Inluriyo može smanjiti plodnost muškaraca i žena. Posavjetujte se s liječnikom ili ljekarnikom ako planirate imati dijete.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Inluriyo ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, u nekih bolesnika koji su uzimali Inluriyo prijavljeni su umor i slabost, pa budite oprezni pri upravljanju vozilima ili radu sa strojevima ako se te nuspojave pojave i kod Vas.

### **Inluriyo sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

## **3. Kako uzimati Inluriyo**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza lijeka Inluriyo je 400 mg (dvije filmom obložene tablete od 200 mg) jedanput na

dan.

Ako se pojave jetrene tegobe, liječnik će Vam možda smanjiti dozu na 200 mg jedanput na dan.

Ako se tijekom liječenja lijekom Inluriyo pojave određene nuspojave, liječnik će Vam možda smanjiti dozu ili privremeno prekinuti liječenje dok se nuspojave ne povuku ili pak trajno obustaviti liječenje.

Liječnik će Vam reći koliko točno tableta trebate uzeti.

Uzimajte Inluriyo na prazan želudac, najmanje 2 sata prije ili 1 sat nakon obroka.

Inluriyo je potrebno uzimati svaki dan u približno isto vrijeme. Tablete je potrebno progutati cijele. Nemojte ih žvakati, drobiti ni lomiti prije nego što ih progutate. Inluriyo može naškoditi osobama koje se njime ne liječe.

#### **Ako uzmete više lijeka Inluriyo nego što ste trebali**

Ako uzmete više lijeka Inluriyo nego što ste trebali, odmah se obratite liječniku ili ljekarniku ili otidite u bolnicu i zatražite savjet. Ponesite tablete i ovu uputu o lijeku sa sobom. Možda će Vam biti potrebno liječenje.

#### **Ako ste zaboravili uzeti Inluriyo**

- Ako je prošlo manje od 6 sati otkad ste trebali uzeti dozu: Odmah uzmite propuštenu dozu. Sljedeću dozu uzmite sljedeći dan u uobičajeno vrijeme.
- Ako je prošlo više od 6 sati otkad ste trebali uzeti dozu: Preskočite propuštenu dozu. Sljedeću dozu uzmite sljedeći dan u uobičajeno vrijeme.
- Ako povratite: Nemojte uzeti dvostruku dozu. Sljedeću dozu uzmite sljedeći dan u uobičajeno vrijeme.
- Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu.

#### **Ako prestanete uzimati Inluriyo**

Nemojte prestati uzimati Inluriyo osim ako Vam to ne kaže liječnik ili ljekarnik. Kontinuirano je liječenje važno, pa bi se u slučaju njegova prekida bez savjetovanja s liječnikom Vaše stanje moglo pogoršati.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovoga lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo što od sljedećega:

#### **Vrlo česte** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- povišene vrijednosti jetrenih enzima utvrđene krvnim pretragama (povišene vrijednosti alanin aminotransferaze [ALT], povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze [AST])
- umor
- bol u zglobovima, kostima i mišićima
- proljev
- povišene vrijednosti triglicerida, jedne vrste masnoća u krvi
- mučnina
- bol u leđima

#### **Česte** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- zatvor



- bol u trbuhu (abdomenu)
- kašalj
- povraćanje
- glavobolja
- smanjen apetit
- navale vrućine
- krvni ugrušci u venama (venska tromboembolija)

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Inluriyo**

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nemojte uzeti lijek ako je pakiranje oštećeno ili su vidljivi znakovi neovlaštenog otvaranja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Inluriyo sadrži**

Djelatna tvar je imlunestrant. Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg imlunestranta u obliku imlunestrantosilata.

Drugi sastojci su:

- Jezgra tablete: umrežena karmelozanatrij (E 468), hidroksipropilceluloza (E 463), magnezijev stearat (E 470b) i mikrokristalična celuloza (E 460) (pogledajte odlomak „Inluriyo sadrži natrij“ u dijelu 2.).
- Film ovojnica: makrogoli (E 1521), poli(vinilni alkohol) (E 1203), talk (E 553b), titanijev dioksid (E 171).

### **Kako Inluriyo izgleda i sadržaj pakiranja**

Inluriyo 200 mg su bijele filmom obložene tablete (tablete) u obliku kapsule, dimenzija 14 x 7,5 mm, s utisnutom oznakom „LILLY“ s jedne strane te brojem „1717“ i četverokrakom zvijezdom izduženih krakova s druge strane.

Lijek dolazi u blister pakiranjima koja sadrže 14, 28, 42, 56, 70 i 168 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Papendorpseweg 83  
3528 BJ Utrecht  
Nizozemska

**Proizvođač**

Recipharm Leganés S.L.U.  
Calle Severo Ochoa 13  
Leganés, Madrid 28914  
Španjolska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**Belgique/België/Belgien**

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.  
Tél/Tel: +32-(0)2 548 84 84

**Lietuva**

Eli Lilly Lietuva  
Tel: + 370 (5) 2649600

**България**

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България  
Тел.: +359 2 491 41 40

**Luxembourg/Luxemburg**

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.  
Tél/Tel: +32-(0)2 548 84 84

**Česká republika**

ELI LILLY ČR, s.r.o.  
Tel: +420 234 664 111

**Magyarország**

Lilly Hungária Kft.  
Tel.: +36 1 328 5100

**Danmark**

Eli Lilly Danmark A/S  
Tlf.: +45 45 26 60 00

**Malta**

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: +356 25600 500

**Deutschland**

Lilly Deutschland GmbH  
Tel: +49-(0) 6172 273 2222

**Nederland**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Tel: +31-(0) 30 60 25 800

**Eesti**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Tel: +372 6 817 280

**Norge**

Eli Lilly Norge A.S.  
Tlf: +47 22 88 18 00

**Ελλάδα**

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 629 4600

**Österreich**

Eli Lilly Ges.m.b.H.  
Tel: +43-(0) 1 711 780

**España**

Lilly S.A.  
Tel: +34-91 663 50 00

**Polska**

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 440 33 00

**France**

Lilly France  
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

**Portugal**

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: +351-21-4126600

**Hrvatska**

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 2350 999

**România**

Eli Lilly România S.R.L.  
Tel: + 40 21 4023000

**Ireland**

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited  
Tel: +353-(0) 1 661 4377

**Slovenija**

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.  
Tel: +386 (0)1 580 00 10

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Slovenská republika**

Eli Lilly Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 220 663 111

**Italia**

Eli Lilly Italia S.p.A.  
Tel: +39- 055 42571

**Κύπρος**

Phadisco Ltd  
Τηλ: +357 22 715000

**Latvija**

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā  
Tel: +371 67364000

**Suomi/Finland**

Oy Eli Lilly Finland Ab  
Puh/Tel: +358-(0) 9 85 45 250

**Sverige**

Eli Lilly Sweden AB  
Tel: +46-(0) 8 7378800

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.