

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Inluriyo 200 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur imlunestranta tosilātu, kas atbilst 200 mg imlunestranta (*imlunestrantum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Balta, kapsulas formas 14,0 x 7,5 mm apvalkotā tablete ar iespaidumu “LILLY” vienā pusē un “1717” un iegarenas formas četrstaru zvaigzni otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Inluriyo ir indicēts monoterapijā pieaugušu pacientu ārstēšanai, kuriem ir estrogēna receptoru (ER) pozitīvs, HER2 negatīvs, lokāli progresējošs vai metastātisks krūts vēzis ar aktivizējošu ESR1 mutāciju un kuriem slimība ir progresējusi pēc iepriekšējas ārstēšanas ar endokrīnu terapiju (informāciju par pacientu atlasītiem atbilstoši biomarķieriem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Sievietēm pirms menopauzes vai perimenopauzes laikā vai vīriešiem Inluriyo jākombinē ar luteinizējošā hormona atbrīvotājhormona (*luteinising hormone-releasing hormone; LHRH*) agonistu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāsāk un jāuzrauga ārstam, kuram ir pieredze pretvēža līdzekļu lietošanā.

Pacientu atlase

Pacienti ar ER pozitīvu, HER2 negatīvu progresējošu krūts vēzi ārstēšanai jāatlasa, pamatojoties uz aktivizējošas ESR-1 mutācijas klātbūtni audzējā vai plazmas paraugos, tās noteikšanai izmantojot CE marķētu *in vitro* diagnostikas (IVD) testu ar atbilstošu paredzēto pielietojumu. Ja CE marķēts IVD tests nav pieejams, aktivizējošā ESR1 mutācija ir jānovērtē ar citu validētu testu.

Devas

Ieteicamā imlunestranta deva ir 400 mg iekššķīgi (divas 200 mg apvalkotās tabletes) vienu reizi dienā.

Ārstēšanu ieteicams turpināt, kamēr pacients gūst klīnisku ieguvumu no terapijas vai līdz rodas nepieņemama toksicitāte.

Izlaista deva

Ja deva ir izlaista, to var lietot līdz 6 stundu laikā pēc parastā lietošanas laika. Ja ir pagājušas vairāk nekā 6 stundas, deva attiecīgajā dienā ir jāizlaiž. Papildu devu nedrīkst lietot. Nākamajā dienā deva jālieto parastajā laikā.

Vemšana

Ja pacientam pēc devas lietošanas ir vemšana, pacients tajā dienā nedrīkst lietot papildu devu, un parastais lietošanas grafiks ir jāatsāk nākamajā dienā parastajā laikā.

Devas pielāgošana

Ja ir jāsamazina deva, tā jāsamazina par 200 mg. Lai novērstu dažas nevēlamās blakusparādības, var būt jāpārtrauc zāļu lietošana un/vai jāsamazina deva, kā norādīts 1. un 2. tabulā. Terapija pilnīgi jāizbeidz pacientiem, kuriem ir vienu reizi dienā lietotu 200 mg nepanesamība.

1. tabula. Ieteicamā devas pielāgošana paaugstināta ALAT un ASAT līmeņa gadījumā

Alanīna aminotransferāzes (ALAT) un aspartāta aminotransferāzes (ASAT) līmenis ir jākontrolē terapijas laikā un atbilstoši klīniskām indikācijām.

Toksicitāte^a	Devas pielāgošana
Pastāvīga vai atkārtota 2. pakāpes ASAT vai ALAT līmeņa paaugstināšanās, ja tas sākotnēji ir bijis normāls	Pārtraukt zāļu lietošanu, līdz toksicitāte mazinās līdz sākotnējam līmenim vai 1. pakāpei, ja sākotnēji līmenis ir bijis normāls Deva nav jāsamazina
3. pakāpes ASAT vai ALAT līmeņa paaugstināšanās, ja tas sākotnēji ir bijis normāls vai 2. vai augstākas pakāpes ASAT vai ALAT līmeņa paaugstināšanās, ja tas sākotnēji ir bijis patoloģisks vai ASAT vai ALAT $> 8 \times \text{NAR}$ (atkarībā no tā, kura ir zemākā robežvērtība)	Pārtraukt zāļu lietošanu, līdz toksicitāte mazinās līdz sākotnējam līmenim vai 1. pakāpei, ja sākotnēji līmenis ir bijis normāls Atsākt lietošanu 200 mg devas līmenī vai pilnīgi izbeigt lietošanu, ja pacients lieto 200 mg dienā
4. pakāpei atbilstoša ASAT vai ALAT līmeņa paaugstināšanās, ja tas sākotnēji ir bijis normāls	Pilnīgi izbeigt zāļu lietošanu
ASAT vai ALAT $\geq 3 \times \text{NAR}$ un vienlaicīgi kopējā bilirubīna (<i>total bilirubin</i> ; TBL) līmenis $\geq 2 \times \text{NAR}$, ja sākotnējais līmenis ir bijis normāls un nav holestāzes vai ASAT vai ALAT $\geq 2 \times$ sākotnējais līmenis un vienlaicīgi TBL līmenis $\geq 2 \times \text{NAR}$, ja sākotnējais līmenis ir bijis patoloģisks un nav holestāzes	Pilnīgi izbeigt zāļu lietošanu.

^aNCI CTCAE v5.0.

NAR - normas augšējā robeža.

2. tabula. Ieteicamā devas pielāgošana nevēlamu blakusparādību gadījumā (izņemot ALAT un ASAT līmeņa paaugstināšanos)

Toksicitāte^a	Devas pielāgošana
Pastāvīga vai atkārtota 2. pakāpes toksicitāte, kas, izmantojot visus iespējamus atbalstošos pasākumus, 7 dienu laikā nemazinās līdz sākotnējam līmenim vai 1. pakāpei	Pārtraukt zāļu lietošanu, līdz toksicitāte mazinās līdz sākotnējam līmenim vai ≤ 1 . pakāpei. Deva nav jāsamazina.
3. pakāpe (izņemot ar aknām nesaistītas asimptomātiskas laboratoriskas izmaiņas)	Pārtraukt zāļu lietošanu, līdz toksicitāte mazinās līdz sākotnējam līmenim vai ≤ 1 . pakāpei.

Toksicitāte ^a	Devas pielāgošana
	Lietošanu atsākt nākamajā zemākajā devu līmenī vai pilnīgi izbeigt lietošanu, ja pacients lietoja 200 mg dienā.
4. pakāpe (izņemot ar aknām nesaistītas asimptomātiskas laboratoriskas izmaiņas)	Pārtraukt zāļu lietošanu, līdz toksicitāte mazinās līdz sākotnējam līmenim vai ≤1. pakāpei. Lietošanu atsākt nākamajā zemākajā devu līmenī vai pilnīgi izbeigt lietošanu, ja pacients lietoja 200 mg dienā. Stingra kontrole, atsākot terapiju.

^a NCI CTCAE 5.0.

Spēcīgi CYP3A induktori

Jāizvairās no spēcīgu CYP3A induktoru vienlaicīgas lietošanas. Ja no spēcīgu CYP3A induktoru lietošanas nav iespējams izvairīties, imlunestranta deva jāpalielina par 200 mg vienu reizi dienā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Spēcīgi CYP3A inhibitori

Jāizvairās no spēcīgu CYP3A inhibitoru vienlaicīgas lietošanas. Ja no spēcīgu CYP3A inhibitoru lietošanas nav iespējams izvairīties, imlunestranta deva jāsamazina par 200 mg vienu reizi dienā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Deva nav jāpielāgo atbilstoši pacienta vecumam (skatīt 5.2. apakšpunktu). Dati par ≥ 75 gadus veciem pacientiem ir ierobežoti (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) deva nav jāpielāgo.

Pacientiem ar vidēji smagiem (B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) vai smagiem (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) aknu darbības traucējumiem deva ir jāsamazina līdz 200 mg vienu reizi dienā.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Ierobežoti dati liecina, ka imlunestranta iedarbība pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, nieru slimību terminālā stadijā vai pacientiem, kuriem veic dialīzi, var būt pastiprināta (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem terapija jālieto uzmanīgi, rūpīgi kontrolējot, vai nerodas toksicitātes pazīmes.

Pediātriskā populācija

Imlunestrants nav paredzēts lietošanai pediātriskā populācijā lokāli progresējoša krūts vēža indikācijai.

Lietošanas veids

Inluriyo ir paredzēts iekšķīgai lietošanai.

Pacientiem deva jālieto aptuveni vienā un tai pašā laikā katru dienu.

Tabletes jālieto tukšā dūšā vismaz 2 stundas pirms un 1 stundu pēc ēšanas (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tabletes ir jānorij veselas (pacienti pirms norīšanas nedrīkst tabletes sadalīt, sasmalcināt vai košļāt).

Tablešu sadalīšanas, sasmalcināšanas vai košļāšanas ietekme nav pētīta, un tā var ietekmēt zāļu drošumu, efektivitāti vai stabilitāti. Aktīvās vielas iedarbība var būt kaitīga aprūpētājiem.

4.3. Kontrindikācijas

Barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Uztura ietekme

Imlunestranta iedarbība, lietojot to kopā ar treknu maltīti, nav zināma. Deva jālieto tukšā dūšā, jo, lietojot kopā ar uzturu, iedarbība var būt spēcīgāka.

Palīgvielas

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Imlunestrants tiek metabolizēts sulfurēšanas, CYP3A4 oksidācijas un tiešas glikuronidācijas veidā.

Citu zāļu iespējamā ietekme uz imlunestrantu

Spēcīgi CYP3A induktori

Lietojot imlunestrantu vienlaicīgi ar karbamazepīnu (spēcīgu CYP3A inducētāju), imlunestranta laukums zems koncentrācijas un laika līknes (AUC) un maksimālā koncentrācija (C_{max}) samazinājās attiecīgi par 42 % un 29 %. Jāizvairās no spēcīgu CYP3A induktoru vienlaicīgas lietošanas. Ja no spēcīgu CYP3A induktoru lietošanas nav iespējams izvairīties, imlunestranta deva jāpalielina par 200 mg vienu reizi dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Spēcīgi CYP3A inhibitori

Imlunestranta lietošana vienlaicīgi ar itraconazolu (spēcīgu CYP3A inhibitoru) izraisīja imlunestranta AUC un C_{max} palielināšanos attiecīgi 2,11 un 1,87 reizes. Jāizvairās no spēcīgu CYP3A inhibitoru vienlaicīgas lietošanas. Ja no spēcīgu CYP3A inhibitoru lietošanas nav iespējams izvairīties, imlunestranta deva jāsamazina par 200 mg vienu reizi dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Kuņģa skābes sekrēciju mazinoši līdzekļi

Imlunestranta lietošana vienlaicīgi ar omeprazolu (protonu sūkņa inhibitoru) klīniski nozīmīgi neietekmēja imlunestranta farmakokinētiku.

Imlunestranta iespējamā ietekme uz citām zālēm

CYP2D6 substrāti

Imlunestrants palielināja deksstrometorfāna (CYP2D6 substrāta) AUC un C_{max} attiecīgi 1,33 un 1,43 reizes. Lietojot imlunestrantu vienlaicīgi ar CYP2D6 substrātiem, jāievēro piesardzība, jo neliela to koncentrācijas paaugstināšanās izraisa nozīmīgu nevēlamu ietekmi.

P-glikoproteīna (P-gp) substrāti

Imlunestrants palielināja digoksīna (P-gp substrāta) AUC un C_{max} attiecīgi 1,39 un 1,60 reizes. Lietojot imlunestrantu vienlaicīgi ar P-gp substrātiem, jāievēro piesardzība, jo neliela to koncentrācijas paaugstināšanās izraisa nozīmīgu nevēlamu ietekmi.

BCRP substrāti

Imlunestrants palielināja rosuvastatīna (BCRP substrāta) AUC un $C_{\max}$ attiecīgi 1,49 un 1,65 reizes. Lietojot imlunestrantu vienlaicīgi ar BCRP substrātiem, jāievēro piesardzība, jo neliela to koncentrācijas paaugstināšanās izraisa nozīmīgu nevēlamu ietekmi.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Pirms terapijas uzsākšanas sievietēm ar reproduktīvo potenciālu ir jānosaka grūtniecības statuss.

Sievietēm un vīriešiem ar reproduktīvo potenciālu jāiesaka lietot ļoti efektīvu kontracepciju ārstēšanas laikā un vismaz 1 nedēļu pēc pēdējās devas lietošanas (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Grūtniecība

Datu par imlunestranta lietošanu grūtniecības laikā nav. Pamatojoties uz imlunestranta darbības mehānismu un atradi dzīvnieku embriofetālās toksicitātes pētījumos, imlunestrants var kaitēt auglim, ja to lieto grūtnieces (skatīt 5.3. apakšpunktu). Imlunestrantu nedrīkst lietot grūtniecības laikā un sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, kuras nelieto kontracepciju. Ja terapijas laikā iestājas grūtniecība, paciente jāinformē par iespējamo bīstamību auglim un iespējamo spontāna aborta risku.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai imlunestrants vai tā metabolīti izdalās mātes pienā. Tā kā ar krūti barotam zīdainim ir iespējamās nopietnas nevēlamas blakusparādības, lietošana krūts barošanas laikā ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Pamatojoties uz pētījumiem ar dzīvniekiem (skatīt 5.3. apakšpunktu) un imlunestranta darbības mehānismu, tas var pasliktināt fertilitāti sievietēm un vīriešiem ar reproduktīvo potenciālu.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Imlunestrants neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr tā kā ir ziņots par nogurumu un astēniju imlunestranta lietošanas gadījumā, pacientiem, kuriem rodas šī nevēlamā blakusparādība, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus, jāievēro piesardzība.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Biežākās un klīniski nozīmīgās nevēlamās blakusparādības bija paaugstināts ALAT līmenis (34,3 %), paaugstināts ASAT līmenis (33,2 %), nogurums (25,7 %), caureja (22,5 %), slikta dūša (20,1 %) un vemšana (9,0 %).

Nevēlamā blakusparādība, kuras dēļ vairāk nekā 1 pacientam tika pilnīgi izbeigta terapija, bija tikai paaugstināts ALAT līmenis (0,8 %).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Turpmāk norādītais zāļu nevēlamo blakusparādību (NBP) biežums ir pamatojas uz apvienotajiem datiem par 378 pacientiem, kuri tika ārstēti ar 400 mg imlunestranta vienu reizi dienā randomizētā,

atklātā, daudzcentru 3. fāzes pētījumā (EMBER-3) un atklātā, daudzcentru, devas palielināšanas un devas paplašināšanas 1.a/1.b fāzes pētījumā (EMBER).

Turpmākajās tabulās nevēlamās blakusparādības ir norādītas pēc MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijas un biežuma. Biežuma kategorijas ir šādas: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem). Katrā biežuma grupā zāļu nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

3. tabula. Zāļu nevēlamās blakusparādības pacientiem, kuri saņem imlunestrantu

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Samazināta ēstgriba ^a
Nervu sistēmas traucējumi		Galvassāpes
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Venoza trombembolija ^a Karstuma viļņi ^a
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Klepus ^a
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Caureja Slikta dūša	Vemšana Aizcietējums Sāpes vēderā ^a
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Locītavu, muskuļu un kaulu sāpes ^b Muguras sāpes	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nogurums ^a	
Izmeklējumi ^c	Paaugstināts ALAT līmenis Paaugstināts ASAT līmenis Paaugstināts triglicerīdu līmenis	

^a Konsolidēts termins, kas sastāv no analogiem ieteicamajiem terminiem.

^b Konsolidēts termins, kas sastāv no ieteicamajiem terminiem: artralģija, mialģija, diskomforts skeleta un muskuļu sistēmā, krūškurvja kaulu un muskuļu sāpes, sāpes ekstremitātē, kakla sāpes.

^c Pamatojoties uz laboratoriskajiem novērtējumiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pārdozēšanas simptomi nav noteikti. NBP, par kurām ziņots saistībā ar devām, kas ir lielākas par ieteicamo devu, atbilda noteiktajam drošuma profilam (skatīt 4.8. apakšpunktu). Biežākās NBP, lietojot lielākās devas, bija caureja, slikta dūša, nogurums un artralģija. Zināma antidota imlunestranta pārdozēšanas gadījumā nav. Pacienti ir rūpīgi jākontrolē un ir jānodrošina atbalstoša aprūpe.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: vēl nav piešķirta, ATK kods: vēl nav piešķirts.

Darbības mehānisms

Imlunestrants ir pirmatnējā tipa un mutāciju saturoša estrogēna receptora- α (ER α) antagonists un noārdītājs, kas izraisa no estrogēna receptoriem atkarīgās gēnu transkripcijas un šūnu proliferācijas inhibīciju ER pozitīva krūts vēža šūnās.

Farmakodinamiskā iedarbība

Sirds elektrofizioloģija

Imlunestranta monoterapijas ietekme uz QTc intervālu tika vērtēta 79 pētījuma EMBER pacientiem ar pieskaņotu farmakokinētiku un QTcF paraugiem. Rezultāti liecināja, ka imlunestrants koncentrācijā, kāda tiek sasniegta, lietojot devu diapazonā no 200 mg līdz 1200 mg, neietekmē QTc intervālu, vidējās deltas QTc 90 % TI augšējā robeža bija mazāka par 10 ms, ja C_{max} bija 400 mg (izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību 1,72 ms; 90 % TI -0,43, 3,87).

Klīniskā efektivitāte un drošums

Imlunestranta efektivitāte un drošums tika vērtēts pētījumā EMBER 3 – globālā, randomizētā, atklātā 3. fāzes pētījumā pieaugušiem pacientiem ar ER pozitīvu, HER2 negatīvu, lokāli progresējošu (nav iespējams izārstēt ar radikālu operāciju) vai metastātisku krūts vēzi (mKV), kuri ir ārstēti ar aromatāzes inhibitoru (AI) monoterapijā vai kombinācijā ar CDK4/6 inhibitoru.

Dalībai piemēroti pacienti bija pirms-, peri- un pēcmenopauzes vecuma sievietes vai vīrieši (≥ 18 gadus veci) ar ER pozitīvu, HER2 negatīvu progresējošu krūts vēzi, kuri iepriekš bija saņēmuši AI atsevišķi vai kombinācijā ar CDK4/6 inhibitoru adjuvantai terapijai vai metastātiskas slimības ārstēšanai. Pacientiem bija vai nu recidīvs agrīna krūts vēža adjuvantas terapijas ar AI monoterapijā vai kopā ar CDK4/6 inhibitoru laikā vai 12 mēnešu laikā pēc tās pabeigšanas, recidīvs > 12 mēnešus pēc adjuvantas terapijas pabeigšanas, kam sekoja slimības progresēšana AI monoterapijas vai AI un CDK4/6 inhibitora lietošanas laikā vai pēc tās vai diagnosticēta *de novo* metastātiska slimība un slimība bija progresējusi AI monoterapijas vai AI un CDK4/6 inhibitora lietošanas laikā vai pēc tās. Visiem pacientiem funkcionālā stāvokļa vērtējumam pēc Austrumu onkoloģijas sadarbības grupas (*Eastern Cooperative Oncology Group*; ECOG) kritērijiem bija jābūt 0 vai 1, bija jābūt adekvātai orgānu darbībai un saskaņā ar Norobežotu audzēju atbildes reakcijas vērtēšanas kritēriju (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*; RECIST) 1.1. versiju novērtējamiem bojājumiem, t.i. izmēramai slimībai vai tikai kaulu skarošai slimībai ar novērtējamiem bojājumiem. LHRH agonisti tika lietoti pirms- un perimenopauzes vecuma sievietēm un vīriešiem. No pētījuma tika izslēgti pacienti ar simptomātisku metastātisku viscerālu slimību, un pacienti, kuriem kā blakusslimība bija sirds slimība.

Pacienti tika iekļauti neatkarīgi no ESR1 mutācijas statusa. ESR1 mutācijas statuss tika noteikts, izmantojot *Guardant360 CDx* testu, kas nosaka asinīs cirkulējošo audzēja dezoksiribonukleīnskābi (caDNS). Rezultāts tika uzskatīts par ESR1 pozitīvu, ja tika atklāts vismaz viens no 34 iepriekš definētajiem ESR1 variantiem: 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. No tiem EMBER-3 pētījuma populācijā tika identificēti 17 varianti: E380K, E380Q, V422del, S463P, L469V, L536H, L536K, L536P, L536Q, L536R, Y537C, Y537D, Y537N, Y537S, D538E, D538G, D538N.

Pavisam 874 pacienti attiecībā 1:1:1 tika randomizēti 3 terapijas grupās: 400 mg Inluriyo iekšķīgi vienu reizi dienā (A grupa), pētnieku izvēlēta standarta terapija (ST) (fulvestrants vai eksemestāns) (B

grupa) vai 400 mg Inluriyo iekšķīgi vienu reizi dienā kombinācijā ar abemaciklibu (C grupa). No 330 pacientiem, kuri tika randomizēti pētnieku izvēlētajai endokrīnajai terapijai (B grupa), 292 saņēma fulvestrantu (90 %) un 32 saņēma eksemestānu (10 %). Randomizācija tika stratificēta pēc iepriekšējās ārstēšanas ar CDK4/6 inhibitoru (jā salīdzinājumā ar nē), viscerālo metastāžu esamībai (jā salīdzinājumā ar nē) un reģionam (Austrumāzija salīdzinājumā ar Ziemeļameriku/Rietumeiropu, salīdzinājumā ar citu reģionus). Demogrāfiskie rādītāji un slimības raksturojums sākotnējā stāvoklī starp terapijas grupām bija labi līdzsvarotas. Kopējās pētījuma populācijas demogrāfiskie rādītāji sākotnējā stāvoklī bija šādi: vecuma mediāna bija 61 gads (diapazons: 27 - 89) un 13 % bija ≥ 75 gadus veci, 99 % bija sievietes, 56 % bija baltās rases pārstāvji, 30 % bija aziāti, 3 % bija melnās rases pārstāvji un 11 % bija citas rases pārstāvji vai to rases piederība nebija zināma. Lielākā daļa pacientu saņēma otrās izvēles terapiju progresējošas slimības ārstēšanai (67 %) salīdzinājumā ar pirmās izvēles terapiju (33 %) un lielākā daļa iepriekš bija saņēmuši CDK4/6i (60 %), 37 % bija saņēmuši palbociklibu, 15 % ribociklibu un 3 % abemaciklibu. ECOG funkcionālā stāvokļa novērtējums sākotnējā stāvoklī 0 (65 %) vai 1 (35 %). Pacientu ar ESR1 mutāciju saturošu audzēju demogrāfiskie rādītāji kopumā atspoguļoja plašāku pētījuma populāciju.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression-free survival*; PFS) pētnieka vērtējumā. EMBER-3 galvenais sekundārais mērķa kritērijs bija kopējā dzīvildze (*overall survival*; OS).

EMBER 3: Inluriyo monoterapija pacientiem ar ESR1m

Primārajā analīzē (datu apkopošanas noslēguma datums 2024. gada 24. jūnijs) pacientiem, kuri saņēma Inluriyo monoterapiju, bija statistiski nozīmīga PFS uzlabošanās salīdzinājumā ar standarta terapiju ESR1m apakšpopulācijā. Inluriyo monoterapijas un ST salīdzinājums ITT populācijā nebija statistiski nozīmīgs. Efektivitātes rezultāti ESR1m apakšpopulācijā ir apkopoti 4. tabulā un 1. attēlā.

4. tabula. Efektivitātes datu kopsavilkums pacientiem ar ESR1m, kuri pētījumā EMBER-3 ārstēti ar Inluriyo monoterapiju

	Inluriyo N = 138	Standarta terapija N = 118
Dzīvildze bez slimības progresēšanas		
Notikumu skaits, n (%)	109 (79,0)	102 (86,4)
PFS mediāna, mēneši (95 % TI) *	5,5 (3,9, 7,4)	3,8 (3,7, 5,5)
Riska attiecība (95 % TI) **	0,617 (0,464, 0,821)	
p vērtība (divpusēja) **	0,0008	

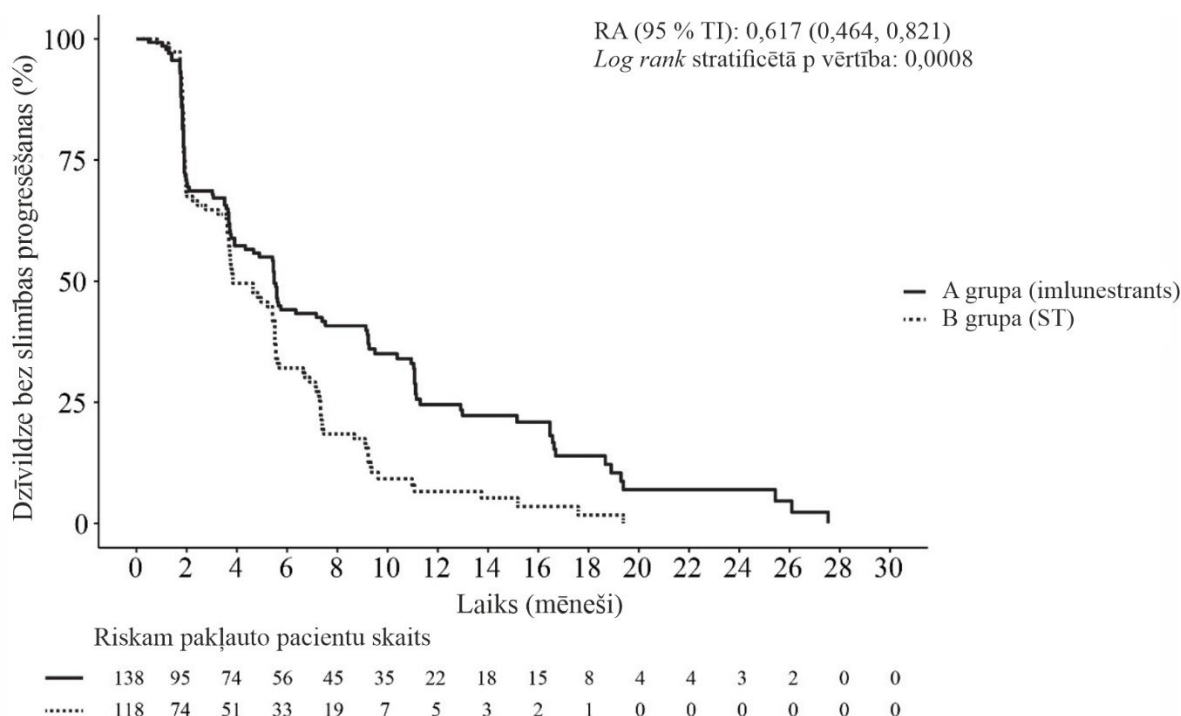
TI - ticamības intervāls, ESR1 - 1. tipa estrogēna receptors.

* Kaplan-Meier aprēķins; 95 % TI, pamatojoties uz Brookmeyer-Crowley metodi.

** No Cox proporcionālo risku modeļa un stratificēta log-rank testa, stratificēta pēc iepriekšējās ārstēšanas ar CDK4/6 inhibitoru (jā salīdzinājumā ar nē) un viscerālo metastāžu esamības (jā salīdzinājumā ar nē).

Datu apkopošanas noslēguma datums 2024. gada 24. jūnijs.

1. attēls. Dzīvildzes bez slimības progresēšanas Kaplan-Meier likne pacientiem ar ESR1m, kuri pētījumā EMBER-3 ārstēti ar Inluriyo monoterapiju



Ar CDK4/6i neārstēto pacientu apakšgrupā PFS mediāna Inluriyo grupā bija 11,1 mēneši (95 % TI: 5,5; 16,5) salīdzinājumā ar 5,7 mēnešiem (95 % TI: 3,8; 7,4) ST grupā (RA = 0,42; 95 % TI: 0,25; 0,72). Iepriekš ar CDK4/6i ārstēto pacientu apakšgrupā PFS mediāna Inluriyo grupā bija 3,9 mēneši (95 % TI: 2,0; 6,0) salīdzinājumā ar 3,7 mēnešiem (95 % TI: 2,2; 4,6) ST grupā (RA = 0,72; 95 % TI: 0,52; 1,0).

Trešajā OS starpposma analizē (datu apkopošanas noslēguma datums 2025. gada 18. augusts) abās grupās tika novēroti 128 notikumi, un RA bija 0,60 (95 % TI: 0,43; 0,86).

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus implunestrantam visās pediatriskās populācijas apakšgrupās krūts vēža ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Populācijas farmakokinētikas analizē pēc ieteicamās 400 mg devas lietošanas vienu reizi dienā līdzsvara stāvoklī implunestranta vidējā (CV %) maksimālā koncentrācija (C_{max}) ir 141 ng/ml (45 %), un AUC_{0-24h} ir 2400 ng*h/ml (46 %). Lietojot devu diapazonā no 200 mg līdz 1200 mg vienu reizi dienā (kas 0,5-3 reizes pārsniedz apstiprināto ieteicamo devu), implunestranta C_{max} un AUC palielinās proporcionāli devai.

Uzsūkšanās

Implunestranta vidējā (CV %) absolūtā biopieejamība pēc vienas 400 mg devas iekšķīgas lietošanas ir 10,5 % (32 %). Laika mediāna līdz maksimālās koncentrācijas plazmā sasniegšanai (t_{max}) ir aptuveni

4 stundas.

Uztura ietekme

Lietojot 400 mg imlunestranta kopā ar liesu maltīti (aptuveni 400 - 500 kalorijas ar 100 - 125 kalorijām no taukiem), $C_{\max}$ palielinājās 3,55 reizes un $AUC_{(0-\infty)}$ - 2,04 reizes, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā. Imlunestranta iedarbība, lietojot to kopā ar treknu maltīti, nav zināma.

Izkliede

Populācijas farmakokinētikas analīzē imlunestranta vidējais (CV %) šķietamais centrālais izkļedes tilpums pacientiem ar progresējošu vai metastātisku krūts vēzi ir 4310 l (69 %). Klīniski nozīmīgā koncentrācijā ar cilvēka proteīniem saistās 99,93-99,96 % imlunestranta.

Biotransformācija

Imlunestrants tiek metabolizēts sulfurēšanas, CYP3A4 oksidācijas un tiešas glikuronidācijas veidā.

In vitro pētījumi liecināja, ka imlunestrants ir P-gp substrāts, bet nav BCRP, OCT1, OATP1B1 vai OATP1B3 substrāts.

Imlunestranta lietošana vienlaicīgi ar hinidīnu (P-gp inhibitoru) klīniski nozīmīgi neietekmēja imlunestranta farmakokinētiku.

Eliminācija

Imlunestranta eliminācijas pusperiods ir aptuveni 30 stundas, un vidējais (CV %) šķietamais klīrenss ir 166 l/h (51 %). Pēc vienas radioaktīvi iezīmētas imlunestranta 400 mg devas lietošanas veselām pētāmām personām 97,3 % devas atklāja fēcēs un 0,278 % - urīnā.

Īpašas pacientu grupas

Vecuma, rases un ķermeņa masas ietekme

Populācijas farmakokinētikas analīzē vecums (diapazons: 28-95 gadi), rase un ķermeņa masa (diapazons: no 36 kg līdz 145 kg) klīniski nozīmīgi neietekmēja imlunestranta farmakokinētiku.

Aknu darbības traucējumi

Pētāmajām personām ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) nebija klīniski nozīmīgas imlunestranta farmakokinētikas atšķirības. Pētāmajām personām ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) brīvā imlunestranta AUC palielinājās 1,82 reizes, un pētāmām personām ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) 2,33 reizes.

Nieru darbības traucējumi

Populācijas farmakokinētikas analīzē viegli nieru darbības traucējumi ($60 \text{ ml/min} \leq \text{aGFĀ} < 90 \text{ ml/min}$) un vidēji smagi nieru darbības traucējumi ($30 \text{ ml/min} \leq \text{aGFĀ} < 60 \text{ ml/min}$) neietekmēja imlunestranta iedarbību. Pamatojoties uz ierobežotiem datiem par 2 pētījuma dalībniekiem, smagu nieru darbības traucējumu ($15 \text{ ml/min} \leq \text{aGFĀ} < 30 \text{ ml/min}$) ietekme liecināja par iespējamu palielinātu iedarbību. Imlunestranta farmakokinētika pacientiem, kuriem tiek veikta dialīze, nav zināma.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Atkārtotu devu toksicitāte

Lai raksturotu toksicitāti, žurkām un necilvēkveidīgiem primātiem, tika veikti atkārtotu devu pētījumi. Nevēlamās blakusparādības, ko novēroja klīniski nozīmīga iedarbības līmeņa gadījumā, bija olnīcu cistas un izteikta olnīcu masas palielināšanās, dzemdes endometrija un miometrija, dzemdes kakla

epitēlija un stromas, kā arī maksts epitēlija atrofija necilvēkveidīgiem primātiem. Neliela makrofāgu vakuolizācija mezenterija limfmezglos un likumainajā zarnā necilvēkveidīgiem primātiem radās, ja iedarbība 0,8 un 11 reizes pārsniedza iedarbību cilvēkam (AUC_{0-24}), lietojot 400 mg. Līdzīgu iedarbību novēroja žurkām, ja iedarbība 4 reizes pārsniedza iedarbību cilvēkam (AUC_{0-24}), lietojot 400 mg. Cita nozīmīga ietekme žurkām bija urīnpūšļa pārejas epitēlija hiperplāzija, minimāla vai viegla nieru kanāliņu deģenerācija, minimāls nieru asiņošana, minimāla vai viegla acs lēcas šķiedru deģenerācija, hipofīzes distālās daļas hipertrofija bez nelabvēlīgas ietekmes mātītēm, hipofīzes masas samazināšanās bez nelabvēlīgas ietekmes un virsnieru garozas atrofija vai hipertrofija bez nelabvēlīgas ietekmes, kas radās, ja iedarbība vismaz 4 reizes pārsniedza iedarbību cilvēkam (AUC_{0-24}), lietojot 400 mg.

Genotoksicitāte

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par iespējamo genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Toksiska ietekme uz reproduktīvo funkciju un attīstību

Pamatojoties uz atradēm dzīvniekiem un imlunestranta darbības mehānismu, tas var izraisīt ietekmi uz tēviņu un mātīšu fertilitāti, kas kopumā bija atgriezeniska, un kaitējumu auglim, ja to lieto grūtniecības laikā. Žurkām un pērtiķiem, ja iedarbība bija attiecīgi 4 un 0,8 reizes lielāka nekā iedarbība cilvēkam (AUC_{0-24}), lietojot 400 mg, tika novērotas olnīcu cistas, kā arī maksts, dzemdes kakla un dzemdes atrofija. Žurkām bija arī papildu ietekme uz reproduktīvo sistēmu, un tā ietvēra estrālā cikla pārtraukumu, mātīšu piena dziedzeru epitēlija lobulāru hiperplāziju vai hipertrofiju, spermatīdu aizturi un bojāgājušas šūnas sēklinieku piedēkļu lūmenā, ja iedarbība (AUC_{0-24}) vismaz 4 reizes pārsniedza iedarbību cilvēkiem. Lietojot imlunestrantu grūsnām žurkām organoģenēzes perioda laikā, izraisīja toksisku ietekmi uz mātīti, agrīnu atnešanos, embrija bojāeju un teratogēnu ietekmi uz augli, ja iedarbība uz mātīti bija tāda pati kā terapeitiskā iedarbība cilvēku vai mazāka.

Kancerogenitāte

26 nedēļu kancerogenitātes pētījumā ar transģeniskām pelēm rasH2 pelēm iekšķīgi tika dotas imlunestranta devas 5, 375 vai 750 mg/kg, kas izraisīja labdabīgu un ļaundabīgu dzimumvadu stromas (granulozo un jauktu šūnu) audzēju sastopamības palielināšanos pelu olnīcās, lietojot visas devas. Šīs devas atbilst 2, 32 un 41 reizi lielākam AUC par cilvēka AUC, lietojot ieteicamo devu. Šādu audzēju indukcija ir saskaņā ar farmakoloģiskajām endokrīnās atgriezeniskās saites izmaiņām gonadotropīna līmenī, ko izraisa antiestrogēns.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Kroskarmelozes nātrijs sāls (E 468)
Hidroksipropilceluloze (E 463)
Magnija stearāts (E 470b)
Mikrokristāliskā celuloze (E 460)

Apvalks

Makrogols (E 1521)
Polivinilspirts (E 1203)
Talks (E 553b)
Titāna dioksīds (E 171)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Ar alumīnija foliju pārklāts polihlortrifluoretilēna (PHTFE) / polivinilhlorīda (PVH) blisteris iepakojumos pa 14, 28, 42, 56, 70 vai 168 apvalkotām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Eli Lilly Nederland B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2026. gada 9. janvāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REGISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Speciālu recepšu zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

200 MG APVALKOTO TABLEŠU KASTĪTES

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Inluriyo 200 mg apvalkotās tabletes
imlunestrantum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 200 mg imlunestranta (tosilāta formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotās tabletes

14 apvalkotās tabletes
28 apvalkotās tabletes
42 apvalkotās tabletes
56 apvalkotās tabletes
70 apvalkotās tabletes
168 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotais saturs ir atbilstoši jāiznīcina.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Eli Lilly Nederland B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/2003/001 14 apvalkotās tabletes
EU/1/25/2003/002 28 apvalkotās tabletes
EU/1/25/2003/003 42 apvalkotās tabletes
EU/1/25/2003/004 56 apvalkotās tabletes
EU/1/25/2003/005 70 apvalkotās tabletes
EU/1/25/2003/006 168 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Inluriyo 200 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERIEM VAI PLĀKSNĪTĒM
200 MG APVALKOTO TABLEŠU BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Inluriyo 200 mg tabletes
imlunestrantum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Lilly

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Inluriyo 200 mg apvalkotās tabletes *imlunestrantum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Inluriyo un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Inluriyo lietošanas
3. Kā lietot Inluriyo
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Inluriyo
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Inluriyo un kādam nolūkam to lieto

Inluriyo ir pretvēža zāles, kas satur aktīvo vielu imlunestrantu un pieder pie zāļu grupas, ko sauc par selektīviem estrogēna receptoru noārdītājiem.

Inluriyo lieto, lai ārstētu pieaugušos, kuriem ir noteikta veida krūts vēzis, kas ir lokāli progresējis vai izplatījies uz citām ķermeņa daļām (metastātisks), un kuriem vēzis nav reaģējis uz vismaz vienas izvēles hormonterapiju vai progresējis pēc tās. To lieto, kad vēža šūnām ir estrogēna receptori (ER pozitīvs audzējs) un nav daudz receptoru, kurus sauc par cilvēka epidermas augšanas faktora 2. tipa receptoriem (HER2 negatīvs audzējs). Inluriyo var lietot tikai pacientiem, kuriem ir noteiktas izmaiņas (mutācijas) gēnā, ko sauc par ESR1.

Sievietēm ar reproduktīvo potenciālu un sievietēm, kuras pāriet menopauzes periodā, kā arī vīriešiem ārstēšana ar Inluriyo jākombinē ar luteinizējošā hormona atbrīvotājhormona (LHRH) agonistu.

Kā Inluriyo darbojas

Estrogēna receptori ir olbaltumvielas šūnās, kas aktivizējas, kad pie tām piesaistās hormons estrogēns. Piesaistoties pie šiem receptoriem, estrogēns dažos gadījumos var izraisīt vēža šūnu augšanu un vairošanos. Imlunestrants piesaistās pie estrogēna receptoriem vēža šūnās, tos noārdot un pārtraucot to darbību. Bloķējot un iznīcinot estrogēna receptorus, imlunestrants var palēnināt krūts vēža augšanu un izplatīšanos un palīdz nonāvēt vēža šūnas.

2. Kas Jums jāzina pirms Inluriyo lietošanas

Nelietojiet Inluriyo šādos gadījumos:

- ja Jūs barojat bērnu ar krūti;
- ja Jums ir alerģija pret imlunestrantu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Bērni un pusaudži

Inluriyo nedrīkst dot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo tas nav paredzēts krūts vēža ārstēšanai šajā vecuma grupā.

Citas zāles un Inluriyo

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, jo dažas zāles var ietekmēt Inluriyo darbības veidu, un Inluriyo var ietekmēt citu zāļu darbības veidu. Piemēram, kādas no zālēm var kļūt mazāk efektīvas vai var palielināties blakusparādību iespējamība.

Īpaši pirms Inluriyo lietošanas pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja Jūs lietojat šādas zāles:

- **dabigatrāna eteksilātu** (lieto trombu ārstēšanai vai profilaksei);
- **dekstrometorfānu** (lieto klepus mazināšanai);
- **digoksīnu** (lieto sirds slimības ārstēšanai);
- **rosuvastatīnu** (lieto paaugstināta holesterīna līmeņa ārstēšanai);
- **itrakonazolu** (lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai);
- **karbamazepīnu** (pretepilepsijas līdzekli, ko lieto krampju vai lēkmju ārstēšanai);
- **fenitoīnu** (pretepilepsijas līdzekli, ko lieto krampju vai lēkmju ārstēšanai);
- **rifampicīnu** (lieto bakteriālu infekciju ārstēšanai);
- **divšķautņu asinszāli** (lieto depresijas ārstēšanai).

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Grūtniecība

Inluriyo var kaitēt nedzimušajam bērnam. Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu,

Ja esat vīrietis vai sieviete reproduktīvā vecumā, Jums ārstēšanas laikā ar Inluriyo un vismaz 1 nedēļu pēc terapijas pārtraukšanas ir jāizmanto efektīva kontracepcijas (pretapaugļošanās) metode. Jautājiet ārstam, kuras metodes ir piemērotas. Ja Jūs esat sieviete, kurai var iestāties grūtniecība, pirms ārstēšanas ar Inluriyo uzsākšanas ārsts pārliecināsies, vai Jums nav iestājusies grūtniecība. Tas var ietvert grūtniecības testu. Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums iestājas grūtniecība.

Barošana ar krūti

Nebarojiet bērnu ar krūti Inluriyo lietošanas laikā. Nav zināms, vai Inluriyo izdalās mātes pienā.

Fertilitāte

Inluriyo var pasliktināt vīriešu un sieviešu fertilitāti. Ja Jūs plānojat grūtniecību, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Inluriyo neietekmē vai nenoīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr, tā kā daži pacienti, kuri lieto Inluriyo, ir ziņojuši par nogurumu un vājumu, ja Jums rodas šīs blakusparādības, Jums jābūt uzmanīgam, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus.

Inluriyo satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tā ir "nātriju nesaturošas".

3. Kā lietot Inluriyo

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ieteicamā Inluriyo deva ir 400 mg (divas 200 mg apvalkotās tabletes) vienu reizi dienā.

Ja Jums rodas aknu darbības traucējumi, ārsts Jums var samazināt devu līdz 200 mg vienu reizi dienā.

Ja, lietojot Inluriyo, Jums rodas noteiktas blakusparādības, ārsts var samazināt devu, pārtraukt ārstēšanu, līdz blakusparādības izzūd, vai pilnīgi izbeigt ārstēšanu.

Ārsts Jums pateiks, tieši cik tabletes ir jālieto.

Lietojiet Inluriyo tukšā dūšā; vismaz 2 stundas pirms vai 1 stundu pēc ēšanas.

Inluriyo jālieto aptuveni vienā un tai pašā laikā katru dienu. Tabletes jānorij veselas. Nesakodiet, nesaspiediet un nesadaliet tabletes pirms norīšanas. Šīs zāles var nodarīt kaitējumu cilvēkiem, kuri nelieto Inluriyo.

Ja esat lietojis Inluriyo vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Inluriyo vairāk, nekā noteikts, nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu vai dodieties uz slimnīcu. Paņemiet līdzi tabletes un šo lietošanas instrukciju. Var būt nepieciešama medicīniska ārstēšana.

Ja esat aizmirsis lietot Inluriyo

- Ja kopš ierastā devas lietošanas laika ir pagājušas mazāk nekā 6 stundas: nekavējoties lietojiet izlaisto devu. Lietojiet nākamo devu ierastajā laikā nākamajā dienā.
- Ja kopš ierastā devas lietošanas laika ir pagājušas vairāk nekā 6 stundas: nelietojiet izlaisto devu. Lietojiet nākamo devu ierastajā laikā nākamajā dienā.
- Ja Jums rodas vemšana: nelietojiet divkāršu devu. Lietojiet nākamo devu ierastajā laikā nākamajā dienā.
- Nelietojiet divkāršu devu, lai aizvietotu aizmirsto tableti.

Ja pārtraucat lietot Inluriyo

Nepārtrauciet Inluriyo lietošanu, izņemot gadījumus, kad tā lietošanu pārtraukt ir ieteicis ārsts vai farmaceits. Nepārtraukta terapija ir svarīga, un ārstēšanas pārtraukšana, nekonsultējoties ar ārstu, var pasliktināt Jūsu stāvokli.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja pamanāt kaut ko no turpmāk minētā.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- paaugstināts aknu enzīmu līmenis asins analīzēs (paaugstināts alanīna aminotransferāzes (ALAT) līmenis, paaugstināts aspartāta aminotransferāzes (ASAT) līmenis);
- nogurums (nespēks);
- locītavu, kaulu un muskuļu sāpes;
- caureja;
- paaugstināts triglicerīdu (taukvielu veids organismā) līmenis asinīs;
- slikta dūša;
- muguras sāpes.

Bieži (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- aizcietējums;
- sāpes vēderā;
- klepus;
- vemšana;
- galvassāpes;

- samazināta ēstgriba;
- karstuma viļņi;
- trombi vēnās (venoza trombembolija).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Inluriyo

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka iepakojums ir bojāts vai bijis atvērts.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Inluriyo satur

Aktīvā viela ir imlunestrants. Katra apvalkotā tablete satur imlunestranta tosilātu, kas atbilst 200 mg imlunestranta.

Citas sastāvdaļas ir:

- tabletes kodols: kroskarmeloze nātrija sāls (E 468), hidroksipropilceluloze (E 463), magnija stearāts (E 470b) un mikrokristāliskā celuloze (E 460) (skatīt 2. punktu "Inluriyo satur nātriju");
- apvalks: makrogols (E 1521), polivinilspirts (E 1203), talks (E 553b), titāna dioksīds (E 171).

Inluriyo ārējais izskats un iepakojums

Inluriyo 200 mg tiek piegādātas kā baltas, kapsulas formas 14 x 7,5 mm apvalkotās tabletes (tabletes) ar iespiedumu "LILLY" vienā pusē un "1717" un iegarenas formas četrstaru zvaigzni otrā pusē.

Tās ir pieejamas blisteriepakojumos pa 14, 28, 42, 56, 70 un 168 apvalkotām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Eli Lilly Nederland B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Nīderlande

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Sverige

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

Latvija

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<https://www.ema.europa.eu>.