

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Inluriyo tabletki powlekane 200 mg

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera tosyłan imlunestrantu w ilości odpowiadającej 200 mg imlunestrantu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Biała tabletki powlekana w kształcie kapsułki o wymiarach 14,0 x 7,5 mm, z wytłoczonym napisem „LILLY” po jednej stronie oraz napisem „1717” i symbolem wydłużonej czteroramienną gwiazdy po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Inluriyo jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi z dodatnią ekspresją receptora estrogenowego (ER+) i ujemną ekspresją receptora HER-2 (HER2-) oraz z aktywującą mutacją ESR1, u których nastąpiła progresja choroby po wcześniejszej terapii hormonalnej (wybór pacjentów na podstawie oznaczenia biomarkerów, patrz punkt 4.2).

U kobiet przed menopauzą lub w okresie okołomenopauzalnym oraz u mężczyzn produkt leczniczy Inluriyo należy podawać łącznie z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz mający doświadczenie w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych.

Wybór pacjentów

Pacjenci z ER-dodatnim, HER2-ujemnym zaawansowanym rakiem piersi powinni być wybierani do leczenia na podstawie obecności aktywującej mutacji ESR1 w próbkach tkanki nowotworowej lub osocza, wykrywanej za pomocą testu do diagnostyki *in vitro* (IVD) posiadającego certyfikat CE przewidziany do tego zastosowania. Jeśli test do diagnostyki *in vitro* z certyfikatem CE nie jest dostępny, obecność aktywującej mutacji ESR1 należy oceniać za pomocą jego zatwierdzonego zamiennika.

Dawkowanie

Zalecana dawka imlunestrantu to 400 mg podawane doustnie (dwie tabletki powlekane po 200 mg) raz na dobę.

Zaleca się kontynuowanie leczenia dopóki terapia przynosi pacjentowi korzyść kliniczną lub do czasu wystąpienia nieakceptowanych objawów toksyczności.

Pominięcie dawki

W razie pominięcia dawki można ją przyjąć nie później niż 6 godzin po zwykłej porze przyjmowania produktu. Jeśli upłynie ponad 6 godzin, należy pominąć dawkę, która miała być przyjęta w tym dniu. Nie należy przyjmować dodatkowej dawki. Następnego dnia dawkę należy przyjąć o zwykłej porze.

Wymioty

Jeśli po przyjęciu dawki pacjent zwymiotuje, nie powinien przyjmować dodatkowej dawki w tym dniu. Następnego dnia należy wznowić leczenie według zwykłego schematu, przyjmując dawkę o zwykłej porze.

Modyfikacje dawki

Jeśli konieczne jest zmniejszenie dawki, należy ją zmniejszyć o 200 mg. W przypadku wystąpienia niektórych działań niepożądanych może być wymagane przerwanie podawania i (lub) zmniejszenie dawki produktu zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w tabelach 1 i 2. U pacjentów, którzy nie tolerują dawki 200 mg raz na dobę, leczenie należy przerwać.

Tabela 1: Zalecana modyfikacja dawki w przypadku zwiększenia aktywności ALT i AST

Należy monitorować aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT) i aminotransferazy asparaginianowej (AST) podczas leczenia oraz zależnie od wskazań klinicznych.

Objawy toksyczności^a	Modyfikacja dawki
Utrzymujący się lub nawracający wzrost aktywności AST lub ALT stopnia 2., jeśli wartość wyjściowa była prawidłowa.	Wstrzymać podawanie do czasu zmniejszenia się objawów toksyczności do wartości wyjściowej lub do stopnia 1., jeśli wartość wyjściowa była prawidłowa. Zmniejszenie dawki nie jest wymagane.
Wzrost aktywności AST lub ALT stopnia 3., jeśli wartość wyjściowa była prawidłowa lub Wzrost aktywności AST lub ALT stopnia 2. lub wyższego, jeśli wartość wyjściowa była nieprawidłowa lub Aktywność AST lub ALT $>8 \times$ GGN (w zależności od tego, która wartość progowa jest niższa)	Wstrzymać podawanie do czasu zmniejszenia się objawów toksyczności do wartości wyjściowej lub do stopnia 1., jeśli wartość wyjściowa była prawidłowa. Wznowić podawanie w dawce 200 mg lub zakończyć podawanie, jeśli pacjent otrzymuje dawkę 200 mg na dobę.
Wzrost aktywności AST lub ALT stopnia 4., jeśli wartość wyjściowa była prawidłowa.	Zakończyć podawanie
Aktywność AST lub ALT $\geq 3 \times$ GGN równocześnie ze stężeniem bilirubiny całkowitej $\geq 2 \times$ GGN, jeśli wartość wyjściowa była prawidłowa i nie stwierdzono cholestazy lub Aktywność AST lub ALT $\geq 2 \times$ wartość wyjściowa równocześnie ze stężeniem bilirubiny całkowitej $\geq 2 \times$ GGN, jeśli wartość wyjściowa była nieprawidłowa i nie stwierdzono cholestazy.	Zakończyć podawanie

^aNCI CTCAE w wersji 5.0
GGN: górna granica normy

Tabela 2: Zalecana modyfikacja dawki w przypadku wystąpienia działań niepożądanych (z wyjątkiem zwiększenia aktywności ALT i AST)

Objawy toksyczności ^a	Modyfikacje dawki
Utrzymujące się lub nawracające objawy toksyczności stopnia 2., które mimo zastosowania maksymalnych środków wspomagających nie zmniejszyły się do poziomu wyjściowego lub do stopnia 1. w ciągu 7 dni.	Wstrzymać podawanie do czasu zmniejszenia się objawów toksyczności do wartości wyjściowej lub do stopnia ≤ 1 . Zmniejszenie dawki nie jest wymagane.
Stopnia 3. (z wyjątkiem bezobjawowych zmian wyników badań laboratoryjnych niezwiązanych z wątrobą).	Wstrzymać podawanie do czasu zmniejszenia się objawów toksyczności do wartości wyjściowej lub do stopnia ≤ 1 . Wznović podawanie od następnej niższej dawki lub zakończyć podawanie, jeśli pacjent otrzymuje dawkę 200 mg na dobę.
Stopnia 4. (z wyjątkiem bezobjawowych zmian wyników badań laboratoryjnych niezwiązanych z wątrobą).	Wstrzymać podawanie do czasu zmniejszenia się objawów toksyczności do wartości wyjściowej lub do stopnia ≤ 1 . Wznović podawanie od następnej niższej dawki lub zakończyć podawanie, jeśli pacjent otrzymuje dawkę 200 mg na dobę. Po wznowieniu leczenia prowadzić ścisłą obserwację.

^a NCI CTCAE w wersji 5.0

Silne induktory CYP3A

Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A. Jeśli nie można uniknąć stosowania silnych induktorów CYP3A, należy zwiększyć dawkę imlunestrantu o 200 mg raz na dobę (patrz punkt 4.5).

Silne inhibitory CYP3A

Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A. Jeśli nie można uniknąć stosowania silnych inhibitorów CYP3A, należy zmniejszyć dawkę imlunestrantu o 200 mg raz na dobę (patrz punkt 4.5).

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania ze względu na wiek pacjenta (patrz punkt 5.2). Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania u pacjentów w wieku ≥ 75 lat (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaleca się dostosowywania dawkowania u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasy A wg klasyfikacji Child-Pugh).

U pacjentów z umiarkowanymi (klasy B wg klasyfikacji Child-Pugh) lub ciężkimi (klasy C wg klasyfikacji Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby dawkę należy zmniejszyć do 200 mg raz na dobę.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma potrzeby dostosowania dawkowania u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Ograniczone dane wskazują na to, że u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, schyłkową niewydolnością nerek lub u pacjentów dializowanych ekspozycja ustrojowa na imlunestrant może być zwiększona (patrz punkt 5.2). Należy zachować ostrożność w przypadku podawania produktu leczniczego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i ściśle obserwować pacjentów pod kątem występowania objawów toksyczności.

Dzieci i młodzież

Stosowanie imlunestrantu z powodu miejscowo zaawansowanego raka piersi nie ma uzasadnienia u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Inluriyo jest przeznaczony do podawania doustnego.

Pacjenci powinni przyjmować dawkę mniej więcej o tej samej porze każdego dnia.

Tabletki należy przyjmować na pusty żołądek, co najmniej 2 godziny przed posiłkiem lub 1 godzinę po posiłku (patrz punkt 5.2). Tabletki należy połykać w całości (pacjenci nie powinni dzielić, kruszyć ani żuć tabletek przed połyknięciem). Nie badano, jakie skutki może mieć dzielenie, kruszenie lub żucie tabletek, jednak takie postępowanie może wpływać na bezpieczeństwo stosowania, skuteczność lub stabilność produktu. Narażenie na kontakt z substancją czynną może być szkodliwe dla opiekunów pacjentów.

4.3 Przeciwwskazania

Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wpływ pokarmu

Nie wiadomo, jaka jest ekspozycja na imlunestrant w obecności posiłku o wysokiej zawartości tłuszczu. Dawkę należy przyjmować na czczo, ponieważ po spożyciu pokarmu ekspozycja ustrojowa może być większa.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Imlunestrant jest metabolizowany w reakcji siarczanowania, utleniania przy udziale CYP3A4 i bezpośredniej glukuronidacji.

Możliwy wpływ innych produktów leczniczych na imlunestrant

Silne induktory CYP3A

Jednoczesne podawanie imlunestrantu z karbamazepiną (silny induktor CYP3A) powodowało zmniejszenie wartości pola pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) i stężenia maksymalnego

($C_{\max}$) imlunestrantu odpowiednio o 42% i 29%. Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A. Jeśli nie można uniknąć stosowania silnych induktorów CYP3A, należy zwiększyć dawkę imlunestrantu o 200 mg raz na dobę (patrz punkt 4.2).

Silne inhibitory CYP3A

Jednoczesne podawanie imlunestrantu z itrakonazolem (silny inhibitor CYP3A) powodowało odpowiednio 2,11-krotne i 1,87-krotne zwiększenie wartości AUC i $C_{\max}$ imlunestrantu. Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A. Jeśli nie można uniknąć stosowania silnych inhibitorów CYP3A, należy zmniejszyć dawkę imlunestrantu o 200 mg raz na dobę (patrz punkt 4.2).

Środki zmniejszające wydzielanie kwasu żołądkowego

Jednoczesne podawanie imlunestrantu z omeprazolem (inhibitor pompy protonowej) nie miało znaczącego klinicznie wpływu na farmakokinetykę imlunestrantu.

Możliwy wpływ imlunestrantu na inne produkty lecznicze

Substraty CYP2D6

Imlunestrant zwiększał wartość AUC i $C_{\max}$ deksametofanu (substrat CYP2D6) odpowiednio 1,33-krotnie i 1,43-krotnie. Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego podawania imlunestrantu z substratami CYP2D6, jeśli niewielki wzrost ich stężenia prowadzi do wystąpienia istotnych zdarzeń niepożądanych.

Substraty glikoproteiny P (P-gp)

Imlunestrant zwiększał wartość AUC i $C_{\max}$ digoksyny (substrat P-gp) odpowiednio 1,39-krotnie i 1,60-krotnie. Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego podawania imlunestrantu z substratami P-gp jeśli niewielki wzrost ich stężenia prowadzi do wystąpienia istotnych zdarzeń niepożądanych.

Substraty BCRP

Imlunestrant zwiększał wartość AUC i $C_{\max}$ rozuwastatyny (substrat BCRP) odpowiednio 1,49-krotnie i 1,65-krotnie. Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego podawania imlunestrantu z substratami BCRP, jeśli niewielki wzrost ich stężenia prowadzi do wystąpienia istotnych zdarzeń niepożądanych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Przed rozpoczęciem leczenia należy sprawdzić, czy kobiety w wieku rozrodczym nie są w ciąży.

Kobietom i mężczyznom zdolnym do spłodzenia potomstwa należy zalecić stosowanie antykoncepcji o wysokiej skuteczności w trakcie leczenia i przez co najmniej jeden tydzień po przyjęciu ostatniej dawki produktu (patrz punkt 5.3).

Ciąża

Brak jest danych dotyczących stosowania imlunestrantu u kobiet w ciąży. Na podstawie mechanizmu działania imlunestrantu oraz wyników badań toksycznego wpływu na zarodek i płód u zwierząt zakłada się, że imlunestrant podawany kobietom w ciąży może mieć szkodliwy wpływ na płód (patrz punkt 5.3). Nie należy stosować imlunestrantu w czasie ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji. Jeśli w czasie leczenia pacjentka zajdzie w ciążę, należy poinformować ją o potencjalnym zagrożeniu dla płodu i ewentualnym ryzyku poronienia.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy imlunestrant lub jego metabolity są wydzielane do mleka ludzkiego. Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u niemowlęcia karmionego piersią stosowanie w okresie karmienia piersią jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Płodność

Na podstawie wyników badań na zwierzętach (patrz punkt 5.3) i danych dotyczących mechanizmu działania zakłada się, że imlunestrant może niekorzystnie wpływać na płodność u kobiet i mężczyzn zdolnych do spłodzenia potomstwa.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Imlunestrant nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak ze względu na to, że podczas stosowania imlunestrantu zgłaszano występowanie zmęczenia i osłabienia, pacjenci, u których wystąpiły te działania niepożądane, powinni zachować ostrożność w czasie prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi i znaczącymi klinicznie działaniami niepożądanymi były: wzrost aktywności ALT (34,3%), wzrost aktywności AST (33,2%), zmęczenie (25,7%), biegunka (22,5%), nudności (20,1%) oraz wymioty (9,0%).

Do działań niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia występujących u więcej niż 1 pacjenta należał tylko wzrost aktywności ALT (0,8%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Przedstawione niżej częstości występowania działań niepożądanych określono w oparciu o zbiorcze dane 378 pacjentów leczonych imlunestrantem podawanym w dawce 400 mg raz na dobę pochodzące z randomizowanego, wieloośrodkowego badania fazy III prowadzonego metodą otwartej próby (EMBER-3) oraz wieloośrodkowego, prowadzonego metodą otwartej próby badania fazy Ia/Ib dotyczącego zwiększania dawki i rozszerzonej oceny dawki (EMBER).

W tabelach poniżej wymieniono działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz według częstości występowania. Klasyfikacja częstości występowania jest następująca: bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadkie ($< 1/10\ 000$) oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W każdej kategorii częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 3: Działania niepożądane u pacjentów otrzymujących imlunestrant

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo częste	Częste
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zmniejszenie łaknienia (apetytu) ^a
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy
Zaburzenia naczyniowe		Żyłna choroba zakrzepowozatorowa ^a Uderzenia gorąca ^a

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Kaszel ^a
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka Nudności	Wymioty Zaparcie Ból brzucha ^a
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawów i bóle kostno-mięśniowe ^b Ból pleców	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie ^a	
Badania diagnostyczne^b	Zwiększenie aktywności ALT Zwiększenie aktywności AST Zwiększone stężenie trójglicerydów	

^a Zbiorczy termin złożony z podobnych określeń preferowanych.

^b Zbiorczy termin złożony z określeń preferowanych: ból stawów, ból mięśni, dolegliwości mięśniowo-szkieletowe, ból kostno-mięśniowy klatki piersiowej, bóle kostno-mięśniowe, ból kończyny, ból szyi.

^c Na podstawie ocen parametrów laboratoryjnych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie określono objawów przedawkowania. Działania niepożądane zgłaszane w związku z podawaniem dawek wyższych niż dawka zalecana były zgodne z ustalonym profilem bezpieczeństwa (patrz punkt 4.8). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi w przypadku podawania wyższych dawek były biegunka, nudności, zmęczenie i bóle stawów. Nie jest znane antidotum w razie przedawkowania imlunestrantu. Należy ściśle obserwować pacjentów i zastosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: **jeszcze nie przypisana**, kod ATC: **jeszcze nie przydzielony**.

Mechanizm działania

Imlunestrant jest antagonistą oraz degradatorem receptora estrogenowego α (ER α) typu dzikiego i zmutowanego. Powoduje zahamowanie transkrypcji genów zależnej od receptora estrogenowego w komórkach raka piersi ER-dodatnich i proliferacji komórek.

Działanie farmakodynamiczne

Elektrofizjologia mięśnia sercowego

Wpływ stosowania imlunestrantu w monoterapii na odstęp QTc oceniano u 79 pacjentów ze zgodnymi parametrami farmakokinetycznymi i próbkami QTcF z badania EMBER. Wyniki wykazały brak wpływu imlunestrantu w stężeniach osiągniętych po podaniu dawek mieszczących się w zakresie od 200 mg do 1200 mg na odstęp QTc, z górną granicą 90% CI średniej wartości delta QTc poniżej

10 ms przy C_{max} dla dawki 400 mg (zmiana względem wartości wyjściowej o 1,72 ms); 90% CI: -0,43; 3,87).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania imlunestrantu oceniano w badaniu EMBER 3, czyli randomizowanym badaniu III fazy o zasięgu globalnym prowadzonym metodą otwartej próby z udziałem dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym (niepoddającym się radykalnemu leczeniu chirurgicznemu) lub przerzutowym rakiem piersi ER-dodatnim, HER2-ujemnym, którzy byli leczeni inhibitorem aromatazy (AI) podawanym w monoterapii lub w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6.

Do tego badania kwalifikowali się następujący pacjenci: kobiety w okresie przed-, około- i pomanopauzalnym lub mężczyźni (w wieku ≥ 18 lat) z zaawansowanym rakiem piersi ER-dodatnim, HER2-ujemnym, którzy otrzymywali wcześniej inhibitor aromatazy stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6 w leczeniu adjuwantowym lub z powodu choroby w stadium przerzutów. U pacjentów doszło do nawrotu choroby w trakcie leczenia adjuwantowego inhibitorem aromatazy stosowanym w monoterapii lub w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6 z powodu wczesnego raka piersi albo w okresie 12 miesięcy po jego ukończeniu; doszło do nawrotu choroby >12 miesięcy po ukończeniu leczenia adjuwantowego, a następnie nastąpiła progresja choroby w trakcie leczenia lub po leczeniu inhibitorem aromatazy stosowanym w monoterapii lub w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6; albo rozpoznano chorobę w stadium przerzutów *de novo* i nastąpiła progresja choroby w trakcie leczenia lub po leczeniu inhibitorem aromatazy stosowanym w monoterapii lub w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6. W przypadku wszystkich pacjentów wymaganymi kryteriami były: wynik oceny sprawności wynoszący 0 lub 1 w skali Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), odpowiednia funkcja narządów oraz obecność możliwych do oceny zmian zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi w guzach litych (ang. RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) w wersji 1.1, tj. mierzalnych zmian chorobowych lub możliwych do oceny zmian tylko w kościach. U kobiet przed menopauzą i w okresie okołomenopauzalnym oraz u mężczyzn stosowano leki należące do grupy agonistów LHRH. Z udziału w badaniu wykluczono pacjentów z objawowymi przerzutami w narządach miękkich i pacjentów ze współistniejącymi chorobami serca.

Do badania włączano pacjentów niezależnie od statusu mutacji ESR1. Status mutacji ESR1 określono na podstawie oznaczeń krążącego we krwi kwasu deoksyrybonukleinowego z komórek nowotworowych (ctDNA) przy użyciu testu Guardant360 CDx. Wynik był uznawany za ESR1-dodatni, jeśli wykryto co najmniej jeden z 34 wcześniej zdefiniowanych wariantów 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. Zidentyfikowano 17 spośród tych wariantów w populacji uczestników badania EMBER-3: E380K, E380Q, V422del, S463P, L469V, L536H, L536K, L536P, L536Q, L536R, Y537C, Y537D, Y537N, Y537S, D538E, D538G, D538N.

874 pacjentów łącznie przydzielono drogą randomizacji w stosunku 1:1:1 do 3 grup terapeutycznych: grupy otrzymującej produkt Inluriyo podawany doustnie w dawce 400 mg na dobę (grupa A), grupy otrzymującej leczenie standardowe wybrane przez badacza (fulwestrant lub eksemestan) (grupa B) lub grupy otrzymującej produkt Inluriyo podawany doustnie w dawce 400 mg na dobę w skojarzeniu z abemacyklibem (grupa C). Spośród 330 pacjentów przydzielonych drogą randomizacji do grupy otrzymującej wybraną przez badacza terapię hormonalną (grupa B), 292 podawano fulwestrant (90%), a 32 podawano eksemestan (10%). Randomizację rozwarstwiono na podstawie stosowania wcześniej leczenia inhibitorem CDK4/6 (tak lub nie), obecności przerzutów w narządach miękkich (tak lub nie) i regionu (Azja Wschodnia lub Ameryka Północna/Europa Zachodnia lub inny region). Dane demograficzne pacjentów i wyjściowe cechy choroby były dobrze zrównoważone we wszystkich grupach terapeutycznych. Wyjściowe dane demograficzne w całej populacji uczestników badania były następujące: mediana wieku wynosiła 61 lat (przedział: 27-89 lat), 13% stanowiły osoby w wieku ≥ 75 lat, 99% stanowiły kobiety, 56% stanowiły osoby rasy białej, 30% stanowiły osoby rasy żółtej (Azjaci), 3% stanowiły osoby rasy czarnej, a 11% stanowiły osoby innej rasy lub osoby, u których

brakowało informacji na ten temat. Większość pacjentów otrzymywała leczenie drugiej linii z powodu zaawansowanej choroby (67%) w porównaniu z osobami otrzymującymi leczenie pierwszej linii (33%), przy czym większość osób otrzymywała wcześniej inhibitor CDK4/6 (60%), 37% otrzymywało palbocyklib, 15% rybocyklib a 3% abemacyklib. Wyjściowy wynik oceny sprawności w skali ECOG wynosił 0 (65%) lub 1 (35%). Dane demograficzne pacjentów z nowotworami z mutacją ESR1 były zasadniczo reprezentatywne dla szerszej populacji uczestników badania.

Pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności był czas przeżycia bez progresji choroby (PFS, progression-free survival) oceniany przez badacza. Najważniejszym drugorzędowym punktem końcowym w badaniu EMBER-3 był całkowity czas przeżycia (OS, overall survival).

EMBER 3: Produkt Inluriyo stosowany w monoterapii u pacjentów z mutacją ESR1

W czasie analizy pierwszorzędowej (punkt odcięcia 24 czerwca 2024 r.) w subpopulacji z mutacją ESR1 zaobserwowano statystycznie istotną poprawę PFS u pacjentów, którzy otrzymywali produkt Inluriyo w monoterapii w porównaniu z pacjentami otrzymującymi leczenie standardowe. W populacji ITT porównanie produktu Inluriyo stosowanego w monoterapii z leczeniem standardowym nie było statystycznie istotne. Wyniki dotyczące skuteczności w subpopulacji z mutacją ESR1 przedstawiono w tabeli 4 i na rycinie 1.

Tabela 4: Podsumowanie danych dotyczących skuteczności u pacjentów z mutacją ESR1 leczonych produktem Inluriyo stosowanym w monoterapii w badaniu EMBER-3

	Inluriyo N = 138	Terapia standardowa N = 118
Czas przeżycia bez progresji choroby		
Liczba zdarzeń, n (%)	109 (79,0)	102 (86,4)
Mediana PFS, miesiące (95% CI)*	5,5 3,9 (7,4)	3,8 3,7 (5,5)
Współczynnik ryzyka (95% CI)**	0,617 (0,464; 0,821)	
Wartość p (w teście dwustronnym)**	0,0008	

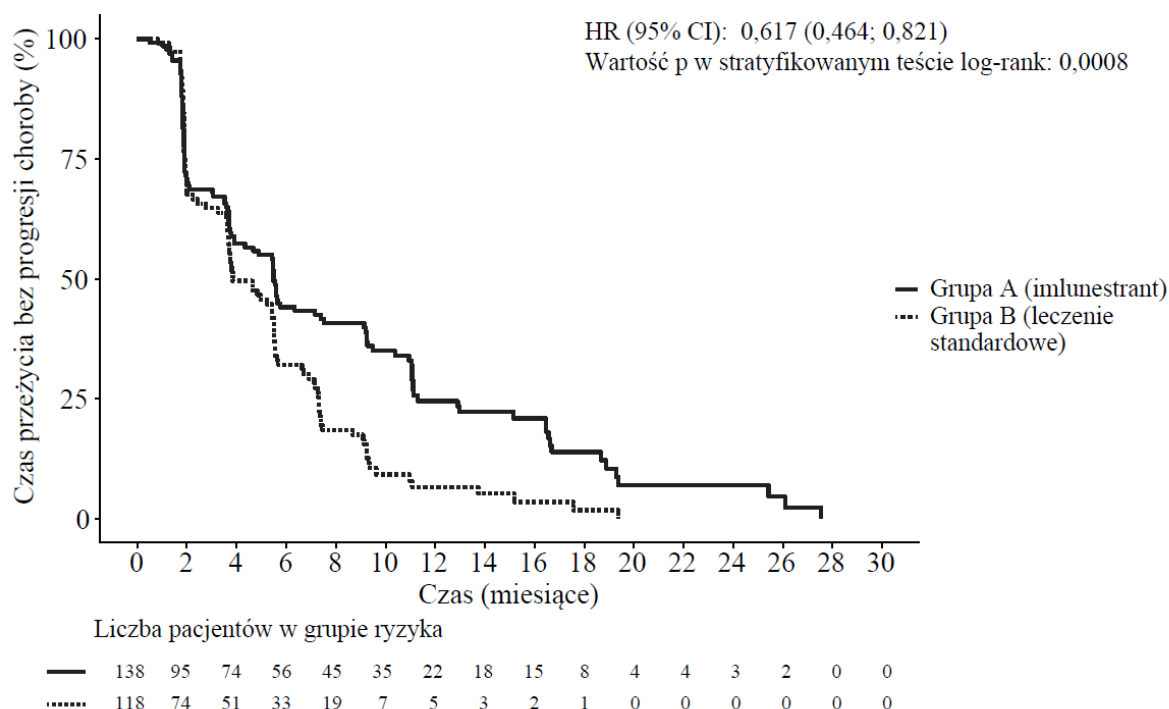
CI (confidence interval) = przedział ufności; ESR1 = receptor estrogenowy typu 1.

*Estymacja Kaplana-Meiera; 95% CI obliczony metodą Brookmeyer-Crowleya.

**Na podstawie modelu proporcjonalnego hazardu Coxa oraz stratyfikowanego testu log-rank z rozwarstwieniem według stosowania wcześniej leczenia inhibitorem CDK4/6 (tak lub nie) i obecności przerzutów w narządach miękkich (tak lub nie).

Data odcięcia danych: 24 czerwca 2024 r.

Rycina 1: Krzywa Kaplana-Meiera czasu przeżycia wolnego od progresji choroby dla pacjentów z mutacją ESR1 leczonych produktem Inluriyo stosowanym w monoterapii w badaniu EMBER-3



W podgrupie osób nieleczonych wcześniej inhibitorem CDK4/6 mediana PFS w grupie otrzymującej produkt Inluriyo wynosiła 11,1 miesiąca (95% CI: 5,5; 16,5) w porównaniu z 5,7 miesiąca (95% CI: 3,8; 7,4) w grupie otrzymującej leczenie standardowe (HR = 0,42; 95% CI: 0,25; 0,72). W podgrupie osób leczonych wcześniej inhibitorem CDK4/6 mediana PFS w grupie otrzymującej produkt Inluriyo wynosiła 3,9 miesiąca (95% CI: 2,0; 6,0) w porównaniu z 3,7 miesiąca (95% CI: 2,2; 4,6) w grupie otrzymującej leczenie standardowe (HR = 0,72; 95% CI: 0,52; 1,0).

W czasie trzeciej śródkresowej analizy OS (punkt odcięcia 18 sierpnia 2025 r.) zaobserwowano 128 zdarzeń w obydwu grupach terapeutycznych, a wartość HR wynosiła 0,60 (95% CI: 0,43; 0,86).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań immunestrantu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży we wskazaniu „rak piersi” (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W analizie farmakokinetyki populacyjnej średnie (CV%) stężenie maksymalne (C_{max}) immunestrantu w stanie stacjonarnym wynosiło 141 ng/ml (45%), a AUC_{0-24h} wynosiło 2400 ng*h/ml (46%) po podaniu zalecanej dawki 400 mg raz na dobę. Wartości C_{max} i AUC immunestrantu zwiększają się proporcjonalnie w przedziale dawek od 200 mg do 1200 mg raz na dobę (0,5- do 3-krotnie większych niż zatwierdzona dawka zalecana).

Wchłanianie

Średnia (CV%) bezwzględna biodostępność immunestrantu po podaniu doustnym pojedynczej dawki 400 mg wynosi 10,5% (32%). Mediana czasu, jaki upływa do momentu osiągnięcia maksymalnego

stężenia w osoczu ($t_{\max}$), wynosi około 4 godziny.

Wpływ pokarmu

Podawanie imlunestrantu w dawce 400 mg podczas posiłku o małej zawartości tłuszczu (około 400-500 kalorii, w tym 100-125 kalorii z tłuszczu) powodowało zwiększenie wartości $C_{\max}$ 3,55-krotnie, a wartości $AUC_{(0-\infty)}$ 2,04-krotnie w porównaniu z podaniem na czczo. Nie wiadomo, jaka jest ekspozycja na imlunestrant w obecności posiłku o wysokiej zawartości tłuszczu.

Dystrybucja

W analizie farmakokinetyki populacyjnej średnia (CV%) pozorna centralna objętość dystrybucji imlunestrantu wynosiła 4310 l (69%) u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi. Imlunestrant wiąże się z białkami ludzkimi w 99,93% do 99,96% w stężeniach znaczących klinicznie.

Metabolizm

Imlunestrant jest metabolizowany w reakcji siarczanowania, utleniania przy udziale CYP3A4 i bezpośredniej glukuronidacji.

Badania *in vitro* wskazują na to, że imlunestrant jest substratem P-gp, ale nie jest substratem BCRP, OCT1, OATP1B1 ani OATP1B3.

Jednoczesne podawanie imlunestrantu z chinidyną (inhibitor P-gp) nie miało znaczącego klinicznie wpływu na farmakokinetykę imlunestrantu.

Eliminacja

Okres półtrwania imlunestrantu w fazie eliminacji wynosi około 30 godzin, a średni (CV%) pozorny klirens wynosi 166 l/h (51%). Po podaniu radioaktywnie znakowanego imlunestrantu w pojedynczej dawce 400 mg zdrowym osobom, 97,3% podanej dawki odzyskano w kale, a 0,278% w moczu.

Szczególne grupy pacjentów

Wpływ wieku, rasy i masy ciała

W analizie farmakokinetyki populacyjnej wiek (przedział: od 28 lat do 95 lat), rasa i masa ciała (przedział: od 36 kg do 145 kg) nie miały znaczącego klinicznie wpływu na farmakokinetykę imlunestrantu.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie stwierdzono istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce imlunestrantu u osób z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasy A wg klasyfikacji Child-Pugh). Wartość AUC niezwiązanego imlunestrantu zwiększała się 1,82-krotnie u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasy B wg klasyfikacji Child-Pugh) i 2,33-krotnie u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasy C wg klasyfikacji Child-Pugh).

Zaburzenia czynności nerek

W analizie farmakokinetyki populacyjnej łagodne zaburzenia czynności nerek ($60 \text{ ml/min} \leq \text{eGFR} < 90 \text{ ml/min}$) i umiarkowane zaburzenia czynności nerek ($30 \text{ ml/min} \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min}$) nie miały wpływu na ekspozycję na imlunestrant. Według ograniczonych danych uzyskanych u 2 uczestników badań wpływ ciężkich zaburzeń czynności nerek ($15 \text{ ml/min} \leq \text{eGFR} < 30 \text{ ml/min}$) wskazywał na możliwość zwiększenia ekspozycji. Farmakokinetyka imlunestrantu u pacjentów dializowanych nie jest znana.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

Przeprowadzono badania z zastosowaniem dawek wielokrotnych u szczurów i zwierząt z rzędu ssaków naczelnych w celu sporządzenia charakterystyki toksyczności. Działania niepożądane zaobserwowane przy znaczących klinicznie poziomach narażenia obejmowały torbiele jajników i znaczny wzrost masy jajników, zanik endometrium oraz mięśniówki macicy, nabłonka i zrębu szyjki macicy, a także nabłonka pochwy u zwierząt z rzędu ssaków naczelnych. Mało znacząca, nieszkodliwa wakuolizacja makrofagów w węźle chłonnym krezki oraz jelicie krętym zwierząt z rzędu ssaków naczelnych pojawiła się przy narażeniu 0,8-krotnie i 11-krotnie większym niż u ludzi (AUC_{0-24}) w przypadku podawania dawki 400 mg. Podobne skutki zaobserwowano u szczurów przy narażeniu 4-krotnie większym niż u ludzi (AUC_{0-24}) w przypadku podawania dawki 400 mg. Innymi istotnymi skutkami u szczurów były: hiperplazja nabłonka przejściowego pęcherza moczowego, minimalne lub niewielkie zwyrodnienie cewkowe, minimalne zapalenie miedniczek nerkowych, minimalne lub niewielkie zwyrodnienie włókien soczewki oka, nieszkodliwy przerost części obwodowej przysadki mózgowej u samic, nieszkodliwy spadek masy przysadki mózgowej oraz nieszkodliwy zanik lub przerost kory nadnerczy, które wystąpiły przy narażeniu co najmniej 4-krotnie większym niż u ludzi (AUC_{0-24}) w przypadku podawania dawki 400 mg.

Genotoksyczność

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań genotoksyczności, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Toksyczny wpływ na rozród i rozwój potomstwa

Na podstawie wyników badań na zwierzętach i mechanizmu działania zakłada się, że imlunestrant może mieć zasadniczo odwracalny wpływ na płodność u osobników płci męskiej i żeńskiej oraz powodować uszkodzenie płodu w przypadku podawania w czasie ciąży. U szczurów i małp zaobserwowano torbiele jajników oraz zanik pochwy, szyjki macicy lub macicy przy narażeniu odpowiednio 4-krotnie i 0,8-krotnie większym niż u ludzi (AUC_{0-24}) w przypadku podawania dawki 400 mg. Dodatkowe spostrzeżenia dotyczące wpływu na rozrodczość, takie jak wstrzymanie cyklu rujowego, zrazikowa hiperplazja lub przerost nabłonka gruczołu sutkowego u samic, zatrzymanie plemników oraz resztki komórkowe w świetle przewodów najądrzy, odnotowano u szczurów przy narażeniu co najmniej 4-krotnie większym niż u ludzi (AUC_{0-24}). Podawanie imlunestrantu ciężarnym samicom szczurów w okresie organogenezy prowadziło do toksycznego wpływu na matkę, przedwczesnego porodu, śmiertelności zarodków i teratogennego działania na płód przy narażeniu matki mniejszym lub równym narażeniu u ludzi w przypadku podawania dawek terapeutycznych.

Rakotwórczość

W trwającym 26-tygodni badaniu rakotwórczości u myszy transgenicznych myszom rasH2 podawano doustnie dawki imlunestrantu wynoszące 5, 375 lub 750 mg/kg, co powodowało zwiększenie częstości występowania łagodnych i złośliwych guzów zrębu sznurów płciowych (ziarniszczaków i mieszanokomórkowych) w jajnikach myszy przy wszystkich poziomach dawek. Dawki te odpowiadają 2-, 32- i 41-krotności AUC u ludzi w przypadku podawania zalecanej dawki. Wywołanie rozwoju takich guzów jest zgodne ze związanymi z leczeniem farmakologicznym zmianami hormonalnego sprzężenia zwrotnego stężeń gonadotropin spowodowanymi przez antyestrogeny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Kroskarmeloza sodowa (E 468)
Hydroksypropyloceluloza (E 463)
Magnezu stearynian (E 470b)
Celuloza mikrokrystaliczna (E 460)

Otoczka tabletki

Makrogol (E 1521)
Alkohol poliwinylowy (E 1203)
Talk (E 553b)
Tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych wymagań dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z polichlorotrifluoroetylen (PCTFE) / polichloru winylu (PVC) zamknięte folią aluminiową w opakowaniach zawierających 14, 28, 42, 56, 70 lub 168 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Recipharm Leganés S.L.U.
Calle Severo Ochoa 13
Leganés, Madryt 28914
Hiszpania

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania, zawierający środki określone w odrębnych przepisach (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKA TEKSTUROWE ZAWIERAJĄCE TABLETKI POWLEKANE 200 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Inluriyo 200 mg tabletki powlekane
imlunestrant

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 200 mg imlunestrantu (jako tosylan).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane

14 tabletek powlekanych
28 tabletek powlekanych
42 tabletki powlekane
56 tabletek powlekanych
70 tabletek powlekanych
168 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Niezużyta zawartość należy zutylizować w odpowiedni sposób.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/2003/001 14 tabletek powlekanych
EU/1/25/2003/002 28 tabletek powlekanych
EU/1/25/2003/003 42 tabletki powlekane
EU/1/25/2003/004 56 tabletek powlekanych
EU/1/25/2003/005 70 tabletek powlekanych
EU/1/25/2003/006 168 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Inluriyo 200 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB
OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

BLISTRY ZAWIERAJĄCE TABLETKI POWLEKANE 200 MG

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Inluriyo 200 mg tabletki
imlunestrant

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Lilly

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Inluriyo 200 mg tabletki powlekane imlunestrant

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Inluriyo i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Inluriyo
3. Jak stosować lek Inluriyo
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Inluriyo
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Inluriyo i w jakim celu się go stosuje

Inluriyo jest lekiem przeciwnowotworowym, który zawiera substancję czynną imlunestrant i należy do grupy leków zwanych selektywnymi degradatorami receptora estrogenowego.

Lek Inluriyo stosowany jest w leczeniu osób dorosłych z określonym typem raka piersi, który jest miejscowo zaawansowany lub rozsiały się do innych części ciała (dał przerzuty), u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub nastąpiła dalsza progresja nowotworu po zastosowaniu co najmniej jednej linii leczenia hormonalnego. Lek stosuje się, gdy w komórkach nowotworowych obecne są receptory estrogenowe (nowotwór ER-dodatni), a receptory zwane receptorami ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 są nieliczne (nowotwór HER2-ujemny). Lek Inluriyo może być stosowany jedynie u pacjentów z pewnymi zmianami (mutacjami) w genie o nazwie ESR1.

U kobiet płodnych i kobiet w okresie okołomenopauzalnym oraz u mężczyzn lek Inluriyo należy stosować w połączeniu z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH).

Jak działa lek Inluriyo

Receptory estrogenowe są to białka występujące w komórkach, które ulegają aktywacji, gdy zwiąże się z nimi hormon estrogen. Wiążąc się z tymi receptorami, estrogen może w niektórych przypadkach spowodować wzrost i namnażanie się komórek nowotworowych. Imlunestrant wiąże się z receptorami estrogenowymi w komórkach nowotworowych, niszcząc je i uniemożliwiając ich działanie. Blokując i niszcząc receptory estrogenowe, imlunestrant może spowolnić wzrost i rozprzestrzenianie się raka piersi oraz ułatwić uśmiercenie komórek nowotworowych.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Inluriyo

Kiedy nie stosować leku Inluriyo

- jeśli pacjentka karmi piersią
- jeśli pacjent ma uczulenie na imlunestrant lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Dzieci i młodzież

Leku Inluriyo nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie jest on przeznaczony do leczenia raka piersi w tej grupie wiekowej.

Lek Inluriyo a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Jest to ważne, ponieważ niektóre leki mogą wpływać na działanie leku Inluriyo, a lek Inluriyo może wpływać na działanie innych leków. Na przykład, lek może stać się mniej skuteczny lub wystąpienie działań niepożądanych może być bardziej prawdopodobne.

W szczególności, przed rozpoczęciem przyjmowania leku Inluriyo należy poinformować lekarza lub farmaceutę, jeśli pacjent przyjmuje następujące leki:

- o **Eteksilat dabigatranu** (stosowany w leczeniu lub zapobieganiu zakrzepom krwi)
- o **Dekstrometorfan** (stosowany w celu łagodzenia kaszlu)
- o **Digoksynę** (stosowaną w leczeniu chorób serca)
- o **Rozuwastatynę** (stosowaną w leczeniu wysokiego poziomu cholesterolu)
- o **Itrakonazol** (stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych)
- o **Karbamazepinę** (lek przeciwpadaczkowy stosowany w leczeniu napadów padaczkowych lub drgawek)
- o **Fenytoinę** (lek przeciwpadaczkowy stosowany w leczeniu napadów padaczkowych lub drgawek)
- o **Ryfampicynę** (stosowaną w leczeniu zakażeń bakteryjnych)
- o **Dziurawiec zwyczajny** (stosowany w leczeniu depresji)

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Ciąża

Lek Inluriyo może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku. Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Jeśli pacjent jest mężczyzną lub kobietą w wieku rozrodczym, musi stosować skuteczną metodę antykoncepcji (kontroli urodzeń) w trakcie leczenia lekiem Inluriyo i przez co najmniej 1 tydzień po zaprzestaniu leczenia. Należy zapytać lekarza o odpowiednie metody. W przypadku kobiet, które mogą zajść w ciążę, przed rozpoczęciem leczenia lekiem Inluriyo lekarz potwierdzi, że pacjentka nie jest w ciąży. W tym celu może zalecić jej wykonanie testu ciążowego. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę, należy natychmiast powiadomić o tym lekarza.

Karmienie piersią

Nie należy karmić piersią podczas przyjmowania leku Inluriyo. Nie wiadomo, czy lek Inluriyo przenika do mleka kobiet karmiących piersią.

Płodność

Lek Inluriyo może zmniejszać płodność u mężczyzn i kobiet. Jeśli pacjentka planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Inluriyo nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ponieważ jednak u niektórych pacjentów przyjmujących lek Inluriyo zgłaszano

zmęczenie i osłabienie, w przypadku wystąpienia tych działań niepożądanych należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

Lek Inluriyo zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w każdej dawce, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Inluriyo

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka leku Inluriyo to 400 mg (dwie tabletki powlekane po 200 mg) przyjmowane raz na dobę.

W przypadku wystąpienia problemów z wątrobą lekarz może zmniejszyć dawkę do 200 mg raz na dobę.

Jeśli podczas przyjmowania leku Inluriyo wystąpią pewne działania niepożądane, lekarz może zmniejszyć dawkę, wstrzymać leczenie do czasu ustąpienia tych działań niepożądanych lub definitywnie przerwać leczenie.

Lekarz poinformuje pacjenta, ile tabletek powinien przyjmować.

Lek Inluriyo należy przyjmować na pusty żołądek, co najmniej 2 godziny przed posiłkiem lub 1 godzinę po posiłku.

Lek Inluriyo należy przyjmować mniej więcej o tej samej porze każdego dnia. Tabletki należy połykać w całości. Nie powinno się żuć, kruszyć ani dzielić tabletek przed połyknięciem. Lek ten może zaszkodzić osobom, które nie przyjmują leku Inluriyo.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Inluriyo

W przypadku przyjęcia większej niż zalecana dawki leku Inluriyo, należy niezwłocznie zgłosić się po poradę do lekarza lub farmaceuty albo udać się do szpitala. Należy zabrać ze sobą tabletki i niniejszą ulotkę. Konieczne może być zastosowanie leczenia.

Pominięcie przyjęcia leku Inluriyo

- Jeśli od zwykłej pory przyjęcia dawki leku upłynęło mniej niż 6 godzin: pominiętą dawkę należy przyjąć natychmiast. Kolejną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze następnego dnia.
- Jeśli od zwykłej pory przyjęcia dawki leku upłynęło więcej niż 6 godzin: pominiętą dawkę należy opuścić. Kolejną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze następnego dnia.
- Jeśli wystąpią wymioty: Nie należy przyjmować podwójnej dawki. Kolejną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze następnego dnia.
- Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej tabletki.

Przerwanie przyjmowania leku Inluriyo

Nie należy przerywać przyjmowania leku Inluriyo, chyba że zaleci to lekarz lub farmaceuta. Nieprzerwana terapia ma istotne znaczenie, a przerwanie leczenia bez zalecenia może spowodować pogorszenie stanu pacjenta.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. **Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy poinformować lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę, jeśli wystąpi którekolwiek z wymienionych niżej działań niepożądanych:

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- Podwyższona aktywność enzymów wątrobowych oznaczana w badaniach krwi (podwyższona aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT), podwyższona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AST))
- Zmęczenie (znużenie)
- Ból stawów, kości i mięśni
- Biegunka
- Podwyższone stężenie trójglicerydów, czyli pewnego rodzaju tłuszczów we krwi
- Mdłości (nudności)
- Ból pleców

Często (mogą wystąpić najwyżej u 1 na 10 osób)

- Zaparcie
- Ból brzucha
- Kaszel
- Wymioty
- Ból głowy
- Zmniejszenie łaknienia (apetytu)
- Uderzenia gorąca
- Zakrzepy krwi w żyłach (żylna choroba zakrzepowo-zatorowa)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceutce lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. **Jak przechowywać lek Inluriyo**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych wymagań dotyczących przechowywania leku.

Nie stosować tego leku, jeśli opakowanie jest uszkodzone lub nosi ślady świadczące o naruszeniu zawartości.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Inluriyo

Substancją czynną leku jest imlunestrant. Każda tabletka powlekana zawiera tosyłan imlunestrantu, odpowiadający 200 mg imlunestrantu.

Pozostałe składniki to:

- Rdzeń tabletki: kroskarmeloza sodowa (E 468), hydroksypropyloceluloza (E 463), magnezu stearynian (E 470b) i celuloza mikrokrystaliczna (E 460) (patrz punkt 2 „Lek Inluriyo zawiera sól”).
- Otoczka tabletki: makrogol (E 1521), alkohol poliwinylowy (E 1203), talk (E 553b), tytanu dwutlenek (E 171).

Jak wygląda lek Inluriyo i co zawiera opakowanie

Lek Inluriyo jest dostarczany jako biała tabletka powlekana w kształcie kapsułki o wymiarach 14 x 7,5 mm, z wytłoczonym napisem „LILLY” po jednej stronie oraz napisem „1717” i symbolem wydłużonej czteroramiennej gwiazdy po drugiej stronie.

Dostępny jest w opakowaniach blistrowych zawierających po 14, 28, 42, 56, 70 i 168 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Recipharm Leganés S.L.U.
Calle Severo Ochoa 13
Leganés, Madryt 28914
Hiszpania

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.

Tel: +49-(0) 6172 273 2222

Eesti

Eli Lilly Nederland B.V.

Tel: +372 6 817 280

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΑΛΥ Α.Ε.Β.Ε.

Τηλ: +30 210 629 4600

España

Lilly S.A.

Tel: +34-91 663 50 00

France

Lilly France

Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 2350 999

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited

Tel: +353-(0) 1 661 4377

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<https://www.ema.europa.eu>

Tel: +31-(0) 30 60 25 800

Norge

Eli Lilly Norge A.S.

Tlf: +47 22 88 18 00

Österreich

Eli Lilly Ges.m.b.H.

Tel: +43-(0) 1 711 780

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 440 33 00

Portugal

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351-21-4126600

România

Eli Lilly România S.R.L.

Tel: + 40 21 4023000

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.

Tel: +386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia s.r.o.

Tel: +421 220 663 111

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