

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Inluriyo 200 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje imlunestrantijev tosilat v količini, ki ustreza 200 mg imlunestranta.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Bela, filmsko obložena tableta v obliki kapsule velikosti 14,0 x 7,5 mm, z vtisnjeno oznako „LILLY“ na eni strani ter „1717“ in sliko raztegnjenega zvezdastega simbola na drugi strani tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Inluriyo je indicirano kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z lokalno napredujočim ali metastatskim, na estrogenske receptorje (ER) pozitivnim in na receptorje humanega epidermalnega ravnega faktorja 2 (HER2) negativnim rakom dojke z aktivacijsko mutacijo ESR1, pri katerih je bolezen napredovala po predhodnem zdravljenju z režimom na endokrini osnovi (za izbiro bolnikov na podlagi bioloških označevalcev glejte poglavje 4.2).

Pri ženskah pred menopavzo in v perimenopavzi ali pri moških je treba zdravilo Inluriyo kombinirati z agonistom gonadoliberina (LHRH – Luteinizing Hormone–Releasing Hormone).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti in spremljati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje raka.

Izbira bolnikov

Bolnike z ER pozitivnim, HER2 negativnim napredujočim rakom dojke je treba za zdravljenje izbrati na podlagi prisotnosti aktivirajoče mutacije estrogenskega receptorja 1 (ESR1) v vzorcih tumorja ali plazme z uporabo *in vitro* diagnostičnega (IVD) medicinskega pripomočka z oznako CE z ustrezno namembnostjo uporabe. Če IVD pripomoček z oznako CE ni na voljo, je treba prisotnost aktivirajoče mutacije ESR1 oceniti z drugim validiranim testom.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek imlunestranta je 400 mg peroralno (dve 200 mg filmsko obloženi tableti) enkrat dnevno.

Zdravljenje je priporočljivo nadaljevati, dokler ima bolnik od zdravljenja klinično korist ali dokler se ne pojavi nesprejemljiva toksičnost.

Izpuščeni odmerki

Če bolnik pozabi vzeti odmerki, ga lahko vzame do 6 ur po običajnem času jemanja. Če mine več kot 6 ur, je treba odmerki tisti dan izpustiti. Dodatnega odmerka bolnik ne sme vzeti. Naslednji dan je treba odmerki vzeti ob običajnem času.

Bruhanje

Če bolnik po jemanju odmerka bruha, tisti dan ne sme vzeti dodatnega odmerka in mora nadaljevati jemanje po običajnem urniku odmerjanja naslednji dan ob običajnem času.

Prilagajanje odmerkov

Če je potrebno zmanjšanje odmerka, ga je treba zmanjšati za 200 mg. Obvladovanje nekaterih neželenih učinkov lahko zahteva prekinitev in/ali zmanjšanje odmerka, kot je prikazano v preglednicah 1 in 2. Pri bolnikih, ki ne prenašajo odmerka 200 mg enkrat dnevno, je treba zdravljenje ukiniti.

Preglednica 1: Priporočena prilagoditev odmerka pri zvišanih vrednostih ALT in AST

Vrednosti alanin aminotransferaze (ALT) in aspartat aminotransferaze (AST) je treba spremljati med zdravljenjem in glede na klinično indikacijo.

Toksičnost^a	Prilagoditev odmerka
perzistentna ali ponavljajoča se raven AST ali ALT stopnje 2, če je bila izhodiščna vrednost normalna	prekinitev odmerjanja do izboljšanja toksičnosti na izhodiščno vrednost ali stopnjo 1, če je bila izhodiščna vrednost normalna zmanjšanje odmerka ni potrebno
raven AST ali ALT stopnje 3, če je bila izhodiščna vrednost normalna ali raven AST ali ALT stopnje 2 ali več, če je bila izhodiščna vrednost normalna ali raven AST ali ALT $> 8 \times \text{ZMN}$ (kar koli od navedenega je nižja meja)	prekinitev odmerjanja do izboljšanja toksičnosti na izhodiščno vrednost ali stopnjo 1, če je bila izhodiščna vrednost normalna nadaljevanje zdravljenja z odmerkom 200 mg ali ukinitve, če bolnik že prejema 200 mg dnevno
raven AST ali ALT stopnje 4, če je bila izhodiščna vrednost normalna	ukinitve odmerjanja
raven AST ali ALT $\geq 3 \times \text{ZMN}$ hkrati z vrednostjo celokupnega bilirubina (TBL) $\geq 2 \times \text{ZMN}$, če je bila izhodiščna vrednost normalna ob odsotnosti holestaze ali raven AST ali ALT $\geq 2 \times$ izhodiščna vrednost hkrati z vrednostjo TBL $\geq 2 \times \text{ZMN}$, če izhodiščna vrednost ni bila normalna ob odsotnosti holestaze	ukinitve odmerjanja

^aNCI CTCAE v5.0

ZMN: zgornja meja normalnih vrednosti

Preglednica 2: Priporočena prilagoditev odmerka pri neželenih učinkih (razen zvišanih vrednosti ALT in AST)

Toksičnost^a	Prilagoditve odmerka
perzistentna ali ponavljajoča se toksičnost stopnje 2, ki se tudi z maksimalnimi podpornimi ukrepi v 7 dneh ne izboljša do izhodiščne vrednosti ali stopnje 1	prekinitev do zmanjšanja toksičnosti na izhodiščno vrednost ali stopnjo ≤ 1 zmanjšanje odmerka ni potrebno
stopnja 3 (razen ne-jeternih asimptomatskih sprememb laboratorijskih izvidov)	prekinitev do zmanjšanja toksičnosti na izhodiščno vrednost ali stopnjo ≤ 1 nadaljevanje zdravljenja z naslednjim manjšim odmerkom ali ukinitve, če bolnik že prejema 200 mg dnevno
stopnja 4 (razen ne-jeternih asimptomatskih sprememb laboratorijskih izvidov)	prekinitev do zmanjšanja toksičnosti na izhodiščno vrednost ali stopnjo ≤ 1 nadaljevanje zdravljenja z naslednjim manjšim odmerkom ali ukinitve, če bolnik že prejema 200 mg dnevno skrbno spremljanje bolnika ob nadaljevanju zdravljenja

^aNCI CTCAE 5.0

Močni induktorji CYP3A

Sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A se je treba izogibati. Če se uporabi močnih induktorjev CYP3A ni mogoče izogniti, je treba odmerek imlunestranta povečati za 200 mg enkrat dnevno (glejte poglavje 4.5).

Močni zaviralci CYP3A

Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A se je treba izogibati. Če se uporabi močnih zaviralcev CYP3A ni mogoče izogniti, je treba odmerek imlunestranta zmanjšati za 200 mg enkrat dnevno (glejte poglavje 4.5).

Posebne populacije

Starejši bolniki

Prilagajanje odmerka na podlagi starosti bolnika ni potrebno (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih, starih ≥ 75 let, je podatkov malo (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter (Child-Pugh A) se prilagajanje odmerka ne priporoča.

Pri bolnikih z zmerno (Child-Pugh B) ali hudo (Child-Pugh C) okvaro jeter je treba odmerek zmanjšati na 200 mg enkrat dnevno.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic odmerkov ni treba prilagajati. Omejeni podatki kažejo, da se izpostavljenost imlunestrantu pri bolnikih s hudo okvaro ledvic, končno ledvično boleznijo ali pri bolnikih na dializi lahko poveča (glejte poglavje 5.2). Pri zdravljenju bolnikov s hudo okvaro ledvic sta potrebna previdnost in skrbno spremljanje glede znakov toksičnosti.

Pediatrična populacija

Zdravilo imlunestrant za indikacijo lokalno napredovalega raka dojke pri pediatrični populaciji ni primerno.

Način uporabe

Zdravilo Inluriyo je namenjeno za peroralno uporabo.

Bolniki naj odmerek vzamejo vsak dan ob približno istem času.

Tablete je treba vzeti na prazen želodec vsaj dve uri pred obrokom ali eno uro po njem (glejte poglavje 5.2). Tablete je treba zaužiti cele (bolniki jih pred zaužitjem ne smejo deliti, drobiti ali žvečiti). Učinkov delitve, drobljenja ali žvečenja tablet niso preučevali in lahko vplivajo na varnost, učinkovitost ali stabilnost zdravila. Izpostavljenost učinkovini je lahko škodljiva za negovalca.

4.3 Kontraindikacije

Dojenje (glejte poglavje 4.6).

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Učinek hrane

Izpostavljenost imlunestrantu v prisotnosti obroka z veliko vsebnostjo maščob ni znana. Zdravilo je treba jemati na tešče, saj bi ob jemanju skupaj s hrano lahko prišlo do večje izpostavljenosti.

Visceralna kriza

Ni podatkov o učinkovitosti in varnosti imlunestranta pri bolnikih z visceralno krizo.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Imlunestrant se presnavlja s sulfatacijo, oksidacijo z encimom CYP3A4 in direktno glukuronidacijo.

Zmožnost vpliva drugih zdravil na imlunestrant

Močni induktorji CYP3A

Sočasno dajanje imlunestranta in karbamazepina (močnega induktorja CYP3A) je zmanjšalo vrednosti površine pod krivuljo koncentracije v odvisnosti od časa (AUC) in največjo koncentracijo (C_{max}) imlunestranta za 42 % oziroma 29 %. Sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A se je treba izogibati. Če se uporabi močnih induktorjev CYP3A ni mogoče izogniti, je treba odmerek imlunestranta povečati za 200 mg enkrat dnevno (glejte poglavje 4.2).

Močni zaviralci CYP3A

Sočasno dajanje imlunestranta in itrakonazola (močnega zaviralca CYP3A) je povečalo vrednosti AUC in C_{max} imlunestranta za 2,11-krat oziroma 1,87-krat. Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A se je treba izogibati. Če se uporabi močnih zaviralcev CYP3A ni mogoče izogniti, je treba odmerek imlunestranta zmanjšati za 200 mg enkrat dnevno (glejte poglavje 4.2).

Učinkovine za zmanjšanje izločanja želodčne kisline

Sočasno dajanje imlunestranta in omeprazola (zaviralca protonske črpalke) ni imelo klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko imlunestranta.

Zmožnost vpliva imlunestranta na druga zdravila

Substrati CYP2D6

Imlunestrant je povečal vrednosti AUC in $C_{\max}$ dekstrometorfana (substrata CYP2D6) za 1,33-krat oziroma 1,43-krat. Pri sočasnem dajanju imlunestranta in substratov CYP2D6, pri katerih majhno povečanje koncentracije pripelje do pomembnih neželenih dogodkov, je potrebna previdnost.

Substrati P-glikoproteina (P-gp)

Imlunestrant je povečal vrednosti AUC in $C_{\max}$ digoksina (substrata P-gp) za 1,39-krat oziroma 1,60-krat. Pri sočasnem dajanju imlunestranta in substratov P-gp, pri katerih majhno povečanje koncentracije pripelje do pomembnih neželenih dogodkov, je potrebna previdnost.

Substrati BCRP

Imlunestrant je povečal vrednosti AUC in $C_{\max}$ rosuvastatina (substrata BCRP) za 1,49-krat oziroma 1,65-krat. Pri sočasnem dajanju imlunestranta in substratov BCRP, pri katerih majhno povečanje koncentracije pripelje do pomembnih neželenih dogodkov, je potrebna previdnost.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Pred začetkom zdravljenja je treba pri ženskah v rodni dobi preveriti nosečnost.

Ženskam in moškim z reproduktivno sposobnostjo je treba svetovati, naj med zdravljenjem in še vsaj en teden po zadnjem odmerku uporabljajo zelo učinkovito kontracepcijo (glejte poglavje 5.3).

Nosečnost

Podatkov o uporabi imlunestranta pri nosečnicah ni. Glede na mehanizem delovanja imlunestranta in ugotovitev iz študij embriofetalne toksičnosti pri živalih lahko zdravilo Inluriyo škoduje plodu, če se daje nosečnicam (glejte poglavje 5.3). Imlunestranta se ne sme uporabljati med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije. Če med zdravljenjem bolnica zanosi, jo je treba seznaniti z možno nevarnostjo za plod in možnim tveganjem za splav.

Dojenje

Ni znano, ali se imlunestrant ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Zaradi možnosti resnih neželenih učinkov pri dojenem otroku, je uporaba med dojenjem kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Na podlagi ugotovitev iz študij na živali (glejte poglavje 5.3) in njegovega mehanizma delovanja lahko imlunestrant pri ženskah in moških z reproduktivno sposobnostjo zmanjša plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Imlunestrant nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Ker so pri uporabi zdravila Inluriyo poročali o utrujenosti in asteniji, morajo biti bolniki, pri katerih se pojavita ta neželena učinka, pri vožnji in upravljanju strojev previdni.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši in klinično pomembni neželeni učinki so bili zvišanje vrednosti ALT (34,3 %), zvišanje vrednosti AST (33,2 %), utrujenost (25,7 %), driska (22,5 %), navzea (20,1 %) in bruhanje (9,0 %).

Neželeni učinki, ki so pripeljali do ukinitve zdravljenja pri več kot enem bolniku, so vključevali samo zvišanje vrednosti ALT (0,8 %).

Preglednica z neželenimi učinki

Spodaj prikazane pogostnosti neželenih učinkov zdravila temeljijo na združenih podatkih pri 378 bolnikih, zdravljenih z imlunestrantom v odmerku 400 mg enkrat dnevno iz randomizirane, odprte, multicentrične študije faze 3 (EMBER-3) in odprte, multicentrične študije faze 1a/1b s povečevanjem odmerka in širitvijo odmerjanja (EMBER).

V naslednjih preglednicah so neželeni učinki navedeni po vrstnem redu organskih sistemov in pogostnosti po MedDRA. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajočem vrstnem redu glede na resnost.

Preglednica 3: Neželeni učinki zdravila pri bolnikih, ki so prejeli imlunestrant

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti
Presnovne in prehranske motnje		zmanjšanje apetita ^a
Bolezni živčevja		glavobol
Žilne bolezni		venska tromboembolija ^a , vročinski oblivi ^a
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		kašelj ^a
Presnovne in prehranske motnje	driska navzea	bruhanje, zaprtje, bolečine v trebuhu ^a
Bolezni mišično-skeletnega sistema	sklepna in mišično-skeletna bolečina, bolečine v hrbtu ^b	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost ^a	
Preiskave ^d	zvišanje vrednosti ALT, zvišanje vrednosti AST, zvišanje vrednosti trigliceridov	

^aZdruženi izraz, sestavljen iz analognih prednostnih izrazov.

^bZdruženi izraz, sestavljen iz analognih prednostnih izrazov: artralgiya, mialgiya, mišično-skeletno nelagodje, mišično-skeletna bolečina v prsnem košu, mišično-skeletna bolečina, bolečina v okončinah, bolečina v vratu.

^cNa podlagi laboratorijskih ocen.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomov prevelikega odmerjanja niso ugotovili. Neželeni učinki zdravila, o katerih so poročali v povezavi z odmerki, ki so bili večji od priporočenega, so bili skladni z uveljavljenim varnostnim profilom (glejte poglavje 4.8). Najpogostejši neželeni učinki zdravila pri večjih odmerkih so bili driska, navzea, utrujenost in artralgiya. Za preveliko odmerjanje imlunestranta ni znanega antidota. Bolnike je treba skrbno spremljati in zagotoviti podporno oskrbo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: še ni bila dodeljena, oznaka ATC: še ni bila dodeljena.

Mehanizem delovanja

Imlunestrant je antagonist in razgrajevalec nemutirane in mutirane oblike estrogenskega receptorja α (ER α), kar pripelje do zaviranja prepisovanja od estrogenskih receptorjev odvisnih genov in celične proliferacije v ER pozitivnih celicah raka dojke.

Farmakodinamični učinki

Elektrofiziologija srca

Učinek imlunestranta v monoterapiji na interval QTc so ocenili pri 79 bolnikih s skladnimi vzorci za farmakokinetiko in QTcF iz študije EMBER. Rezultati so pokazali, da imlunestrant v koncentracijah v razponu od 200 mg do 1200 mg ne vpliva na interval QTc, pri čemer je pri C_{max} odmerka 400 mg zgornja meja 90-% IZ povprečne razlike QTc manj kot 10 ms (sprememba od izhodišča 1,72 ms; 90-% IZ: -0,43; 3,87).

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost imlunestranta so ocenili v globalni, randomizirani, odprti študiji faze 3 EMBER 3 pri odraslih bolnikih z ER pozitivnim, HER2 negativnim lokalno napredovanim (ni primeren za kirurško zdravljenje) ali metastatskim rakom dojke (mBC – metastatic breast cancer), ki so se zdravili z zaviralcem aromataze (AI – aromatase inhibitor), samostojno ali v kombinaciji z zaviralcem CDK4/6.

Primerni bolniki so bile ženske pred menopavzo ter v peri in pomenopavzi in moški (stari ≥ 18 let) z ER pozitivnim, HER2 negativnim napredovalim rakom dojke, ki so predhodno prejeli AI, samostojno ali v kombinaciji z zaviralcem CDK4/6, v sklopu adjuvantnega zdravljenja ali pri zdravljenju metastatske oblike bolezni. Bolniki so imeli nekaj od naslednjega: bolezen se jim je ponovila med prejetjem ali v 12 mesecih po koncu prejemanja adjuvantnega zdravljenja s samim AI ali AI v kombinaciji z zaviralcem CDK4/6 pri zgodnjem raku dojke; bolezen se jim je ponovila v > 12 mesecih po koncu adjuvantnega zdravljenja, nato pa je prišlo do napredovanja bolezni med prejetjem samega AI ali AI v kombinaciji z zaviralcem CDK4/6; ali pa so jim postavili diagnozo novonastale metastatske bolezni in jim je bolezen napredovala med prejetjem samega AI ali AI v kombinaciji z zaviralcem CDK4/6.

Vsi bolniki so morali imeti stanje zmogljivosti po Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 ali 1, ustrezno delovanje organov, ter ocenljive lezije skladno z merili za vrednotenje odziva pri čvrstih tumorjih (RECIST – response evaluation criteria in solid tumours), različica 1.1., tj. merljiva bolezen ali bolezen samo na kosteh z ocenljivimi lezijami. Agoniste LHRH so dajali ženskam pred menopavzo in v perimenopavzi ter moškim. Bolniki s prisotno simptomatsko metastatsko visceralno boleznijo in bolniki s pridružno srčno boleznijo so bili izključeni iz študije.

Bolnike so vključili ne glede na stanje mutacije ESR1. Stanje mutacije ESR1 so določili s tumorsko deoksiribonukleinsko kislino v krvnem obtoku (ctDNA) s testom Guardant360 CDx. Izvid je bil ESR1-pozitiven, če je bila zaznana vsaj ena od 34 vnaprej določenih različic 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. Med njimi so v populaciji študije EMBER-3 prepoznali 17 različic: E380K, E380Q, V422del, S463P, L469V, L536H, L536K, L536P, L536Q, L536R, Y537C, Y537D, Y537N, Y537S, D538E, D538G, D538N.

Skupaj je bilo 874 bolnikov v razmerju 1 : 1 : 1 randomiziranih v tri skupine zdravljenja: vsakodnevno peroralno dajanje zdravila Inluriyo v odmerku 400 mg (skupina A), standardno zdravljenje po izbiri raziskovalca (SOC – Standard of Care) (fulvestrant ali eksemestan) (skupina B) ali vsakodnevno peroralno dajanje zdravilo Inluriyo v odmerku 400 mg v kombinaciji z abemaciclibom (skupina C). Med 330 bolniki, randomiziranimi na endokrino zdravljenje po izbiri raziskovalca (skupina B), jih je 292 prejelo fulvestrant (90 %), 32 pa eksemestan (10 %). Randomizacija je bila stratificirana glede na predhodno zdravljenje z zaviralcem CDK4/6 (da v primerjavi z ne), prisotnost visceralnih metastaz (da v primerjavi z ne) in regijo (vzhodna Azija v primerjavi s severno Ameriko/zahodno Evropo v primerjavi z drugimi državami). Demografske značilnosti in izhodiščne značilnosti bolezni so bile med skupinami zdravljenja dobro uravnotežene. Izhodiščne demografske značilnosti celotne populacije v študiji so bile naslednje: mediana starosti je bila 61 let (razpon: 27–89), 13 % je bilo starih ≥ 75 let, 99 % je bilo žensk, 56 % je bilo belcev, 30 % Azijcev, 3 % temnopoltih, 11 % pa je bilo drugega izvora ali pa podatkov ni bilo. Večina bolnikov se je zdravila z drugo linijo zdravljenja zaradi napredovale bolezni (67 %) v primerjavi s prvo linijo (33 %); večina je predhodno prejela zaviralec CDK4/6 (60 %) in med njimi jih je 37 % prejelo palbociklib, 15 % ribociklib in 3 % abemaciclib. Izhodiščno stanje zmogljivosti po ECOG je bilo 0 (65 %) ali 1 (35 %). Demografske značilnosti bolnikov s tumorji z mutacijo ESR1 so bile na splošno reprezentativne za širšo populacijo v študiji.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS – progression-free survival) po oceni raziskovalca. Ključni sekundarni opazovani dogodek v študiji EMBER-3 je bilo celokupno preživetje (OS – overall survival).

EMBER 3: Zdravilo Inluriyo v monoterapiji pri bolnikih z mutacijo v ESR1 (ESR1m)

Ob primarni analizi (datum zaključka zbiranja podatkov 24. junij 2024) so pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Inluriyo v monoterapiji, v podpopulaciji bolnikov ESR1m opazili statistično pomembno izboljšanje PFS v primerjavi s SOC. Primerjava med zdravilom Inluriyo v monoterapiji in SOC v populaciji, ki so jo nameravali zdraviti (ITT – intent-to-treat), ni bila statistično pomembna. Rezultati učinkovitosti v podpopulaciji ESR1m so navedeni v preglednici 4 in na sliki 1.

Preglednica 4: Povzetek podatkov o učinkovitosti pri bolnikih z ESR1m, zdravljenih z zdravilom Inluriyo v monoterapiji v študiji EMBER-3

	Zdravilo Inluriyo N = 138	Standardno zdravljenje N = 118
Preživetje brez napredovanja bolezni		
Število dogodkov, n (%)	109 (79,0)	102 (86,4)
Mediana PFS, meseci (95-% IZ)*	5,5 (3,9; 7,4)	3,8 (3,7; 5,5)
Razmerje ogroženosti (95-% IZ)**	0,617 (0,464; 0,821)	
p-vrednost (2-stranska)**	0,0008	

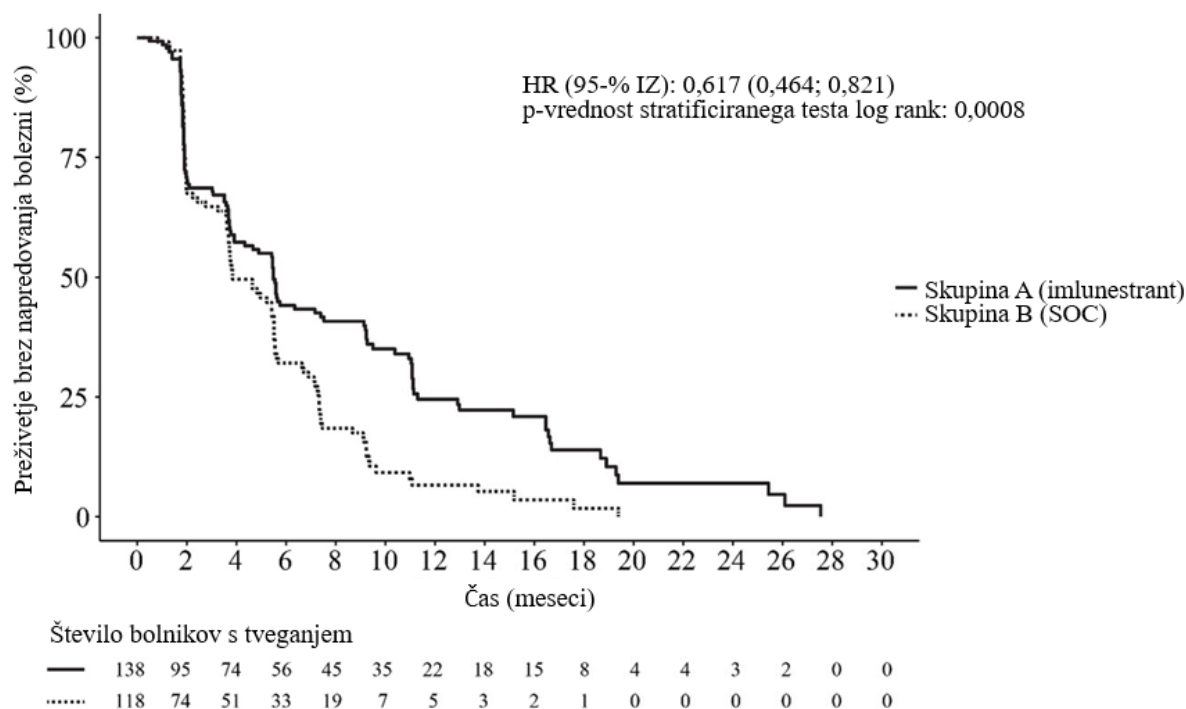
IZ = interval zaupanja; ESR1 = estrogenski receptor 1

*Ocena po Kaplan-Meierju; 95-% IZ temelji na Brookmeyer-Crowleyjevi metodi.

**Na podlagi Coxovega modela sorazmernih tveganj in stratificiranega testa log-rank, stratificiranega glede na predhodno zdravljenje z zaviralcem CDK4/6 (da v primerjavi z ne) in prisotnost visceralnih metastaz (da v primerjavi z ne).

Datum zaključka zbiranja podatkov 24. junij 2024

Slika 1: Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja bolezni pri bolnikih z ESR1m, zdravljenih z zdravilom Inluriyo v monoterapiji v študiji EMBER-3



V podskupini bolnikov, ki se predhodno še niso zdravili z zaviralci CDK4/6, je mediana PFS v skupini z zdravilom Inluriyo znašala 11,1 meseca (95%-IZ: 5,5; 16,5), v skupini s SOC pa 5,7 meseca (95%-IZ: 3,8; 7,4) (HR = 0,42; 95%-IZ: 0,25; 0,72). V podskupini bolnikov, ki so se predhodno že zdravili z zaviralci CDK4/6, je mediana PFS v skupini z zdravilom Inluriyo znašala 3,9 meseca (95%-IZ: 2,0; 6,0), v skupini s SOC pa 3,7 meseca (95%-IZ: 2,2; 4,6) (HR = 0,72; 95%-IZ: 0,52; 1,0).

Ob tretji vmesni analizi OS (datum zaključka zbiranja podatkov 18. avgust 2025) so v obeh skupinah opazili 128 dogodkov, HR je znašalo 0,60 (95%-IZ: 0,43; 0,86).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z imlunestantom za vse podskupine pediatrične populacije za raka dojke (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

V analizi populacijske farmakokinetike je po dajanju priporočenega odmerka 400 mg enkrat dnevno povprečna maksimalna koncentracija (C_{max}) imlunestranta v stanju dinamičnega ravnovesja (KV%) znašala 141 ng/ml (45 %), AUC_{0-24h} pa 2400 ng*h/ml (46 %). Vrednosti C_{max} in AUC imlunestranta naraščata sorazmerno z odmerkom v razponu od 200 mg do 1200 mg enkrat dnevno (od 0,5- do 3-kratnik odobrenega priporočenega odmerka).

Absorpcija

Povprečna (KV%) absolutna biološka uporabnost imlunestranta po enkratnem peroralnem odmerku 400 mg je 10,5 % (32 %). Mediana časa za doseganje najvišje koncentracije v plazmi ($t_{\max}$) je približno 4 ure.

Učinek hrane

Dajanje imlunestranta v odmerku 400 mg skupaj z obrokom z majhno vsebnostjo maščob (približno 400–500 kalorij, od tega 100–125 kalorij iz maščobe) je povečalo vrednost $C_{\max}$ za 3,55-krat, vrednost $AUC_{(0-\infty)}$ pa za 2,04-krat v primerjavi z dajanjem na tešče. Izpostavljenost imlunestrantu v prisotnosti obroka z veliko vsebnostjo maščob ni znana.

Porazdelitev

V analizi populacijske farmakokinetike je povprečni (KV %) navidezni osrednji volumen porazdelitve imlunestranta pri bolnikih z napredovalim ali metastatskim rakom dojke znašal 4310 l (69 %). Vezava imlunestranta na beljakovine pri človeku pri klinično pomembnih koncentracijah znaša od 99,93 % do 99,96 %.

Biotransformacija

Imlunestrant se presnavlja s sulfatacijo, oksidacijo s CYP3A4 in direktno glukuronidacijo.

Študije *in vitro* kažejo, da je imlunestrant substrat P-gp, ne pa substrat BCRP, OCT1, OATP1B1 ali OATP1B3.

Sočasno dajanje imlunestranta in kvinidina (zaviralca P-gp) ni imelo klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko imlunestranta.

Izločanje

Razpolovni čas izločanja imlunestranta je približno 30 ur, povprečni (KV %) navidezni očistek pa 166 l/h (51 %). Po enkratnem radioaktivno označenem odmerku imlunestranta 400 mg pri zdravih preskušancih so 97,3 % odmerka zaznali v blatu in 0,278 % v urinu.

Posebne populacije

Vpliv starosti, rase in telesne mase

V analizi populacijske farmakokinetike starost (razpon: od 28 let do 95 let), rasa in telesna masa (razpon: od 36 kg do 145 kg) niso imele klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko imlunestranta.

Okvara jeter

Pri preskušancih z blago okvaro jeter (Child-Pugh A) ni bilo klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki imlunestranta. Vrednost AUC nevezanega imlunestranta se je pri preskušancih z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh B) povečala za 1,82-krat, vrednost AUC, normalizirana glede na odmere, pa se je pri preskušancih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh C) povečala za 2,33-krat.

Okvara ledvic

V analizi populacijske farmakokinetike blaga okvara ledvic ($60 \text{ ml/min} \leq \text{oGF} < 90 \text{ ml/min}$) in zmerna okvara ledvic ($30 \text{ ml/min} \leq \text{oGF} < 60 \text{ ml/min}$) nista imeli vpliva na izpostavljenost imlunestrantu. Učinek hude okvare ledvic ($15 \text{ ml/min} \leq \text{oGF} < 30 \text{ ml/min}$) na podlagi omejenih podatkov je pri dveh udeležencih preskušanja pokazal, da bi se izpostavljenost utegnila povečati. Farmakokinetika imlunestranta pri bolnikih na dializi ni znana.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičnost pri ponavljajočih se odmerkih

Študije ponavljajočih se odmerkov so bile izvedene pri podganah in nečloveških primatih. Neželeni učinki, ki so jih opazili pri klinično pomembnih stopnjah izpostavljenosti, so bili ciste na jajčnikih in izrazito povečanje mase jajčnikov, atrofija endometrija in miometrija maternice, epitelija in strome materničnega vratu ter epitelija nožnice pri nečloveških primatih. Pri izpostavljenostih, ki so bile 0,8-krat in 11-krat večje od izpostavljenosti pri ljudeh (AUC_{0-24}) pri odmerku 400 mg, je pri nečloveških primatih prišlo do manjše, neškodljive vakuolizacije makrofagov v mezenteričnih bezgavkah in ileumu. Podobne učinke so opazili pri podganah pri izpostavljenostih, ki so bile 4-krat večje od izpostavljenosti pri ljudeh (AUC_{0-24}) pri odmerku 400 mg. Drugi pomembni učinki pri podganah so bili hiperplazija prehodnega epitelija sečnega mehurja, minimalna do blaga degeneracija ledvičnih tubulov, minimalno vnetje ledvičnega meha, minimalna do blaga degeneracija vlaken očesne leče, neškodljiva hipertrofija distalnega dela hipofize pri samicah, neškodljivo zmanjšanje mase hipofize in neškodljiva atrofija ali hipertrofija skorje nadledvične žleze, ki so se pojavili pri izpostavljenostih, ki so bile vsaj 4-krat večje od izpostavljenosti pri ljudeh (AUC_{0-24}) pri odmerku 400 mg.

Genotoksičnost

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij potenciala za genotoksičnost ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Toksičnost za razmnoževanje in razvoj

Na podlagi ugotovitev pri živalih in mehanizma delovanja lahko imlunestrant vpliva na plodnost pri moških in ženskah. Učinki so bili na splošno reverzibilni, vendar bi lahko med uporabo v nosečnosti škodovali plodu. Pri podganah in opicah so pri izpostavljenostih, ki so bile 4-krat oziroma 0,8-krat večje od izpostavljenosti pri človeku (AUC_{0-24}) pri odmerku 400 mg, opazili ciste na jajčnikih in atrofijo nožnice, materničnega vratu ali maternice. Dodatne izsledke v povezavi z razmnoževanjem so ugotovili pri podganah pri izpostavljenosti AUC_{0-24} , ki so bile vsaj 4-krat večje od izpostavljenosti pri človeku, in sicer prenehanje estrusnega cikla, lobularno hiperplazijo ali hipertrofijo epitelija mlečne žleze pri samicah, retencijo spermatid in celične fragmente v lumnu epididimisa. Dajanje imlunestranta brejim podganam v obdobju organogeneze je pripeljalo do toksičnosti za mater, prezgodnje kotitve, smrtnosti zarodkov in teratogenih učinkov na plod pri izpostavljenostih mater, ki so bile manjše ali enake, kot je terapevtska izpostavljenost pri ljudeh.

Kancerogenost

V 26-tedenski študiji kancerogenosti pri transgenih miših so mišim $rasH2$ peroralno dajali imlunestrant v odmerkih 5, 375 ali 750 mg/kg, kar je povzročilo povečano pojavnost benignih in malignih gonadnih stromalnih tumorjev (granuloznih in mešanih celic) jajčnikov miši pri vseh odmerkih. Ti odmerki ustrezajo 2-, 32- in 41-kratniku AUC pri človeku pri priporočenem odmerku. Nastanek tovrstnih tumorjev se sklada s farmakološko povezanimi spremembami endokrine povratne zanke pri ravneh gonadotropina, ki jih povzroča antiestrogen.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

premreženi natrijev karmelozat (E 468)
hidroksipropilceluloza (E 463)
magnezijev stearat (E 470b)

celuloza, mikrokristalna (E 460)

Filmska obloga

makrogol (E 1521)

poli(vinil alkohol) (E 1203)

smukec (E 553b)

titanov dioksid (E 171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Poliklorotrifluoroetilenski (PCTFE)/polivinilkloridni (PVC) pretisni omot, zatesnjen z aluminijasto folijo, v pakiranjih po 14, 28, 42, 56, 70 ali 168 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/25/2003/001

EU/1/25/2003/002

EU/1/25/2003/003

EU/1/25/2003/004

EU/1/25/2003/005

EU/1/25/2003/006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o tem zdravilu so na voljo na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na poseben recept in le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLE ZA 200 MG FILMSKO OBLOŽENE TABLETE****1. IME ZDRAVILA**

Inluriyo 200 mg filmsko obložene tablete
implunestrant

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg implunestranta (v obliki tosilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložene tablete

14 filmsko obloženih tablet
28 filmsko obloženih tablet
42 filmsko obloženih tablet
56 filmsko obloženih tablet
70 filmsko obloženih tablet
168 filmsko obloženih tablet

5. NAČIN IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno vsebino ustrezno zavržite.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/25/2003/001 14 filmsko obloženih tablet
EU/1/25/2003/002 28 filmsko obloženih tablet
EU/1/25/2003/003 42 filmsko obloženih tablet
EU/1/25/2003/004 56 filmsko obloženih tablet
EU/1/25/2003/005 70 filmsko obloženih tablet
EU/1/25/2003/006 168 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Inluriyo 200 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOTI ZA 200 MG FILMSKO OBLOŽENE TABLETE

1. IME ZDRAVILA

Inluriyo 200 mg tablete
imlunestrant

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lilly

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Inluriyo 200 mg filmsko obložene tablete imlunestrant

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Inluriyo in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Inluriyo
3. Kako jemati zdravilo Inluriyo
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Inluriyo
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Inluriyo in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Inluriyo je zdravilo za zdravljenje raka, ki vsebuje učinkovino imlunestrant in spada v skupino zdravil, imenovanih selektivni razgrajevalci estrogenskih receptorjev.

Zdravilo Inluriyo se uporablja za zdravljenje odraslih bolnikov z določeno vrsto raka dojke, ki je lokalno napredoval ali se razširil na druge dele telesa (metastatski rak), in pri katerih se rak ni odzval na vsaj eno linijo hormonskega zdravljenja ali je po takšnem zdravljenju napredoval. Uporablja se, kadar imajo rakave celice estrogenske receptorje (so ER pozitivne) in nimajo veliko receptorjev, imenovanih receptorji humanega epidermalnega rastnega faktorja 2 (so HER2 negativne). Zdravilo Inluriyo se lahko uporablja samo pri bolnikih z določenimi spremembami (mutacijami) v genu ESR1.

Pri plodnih ženskah in ženskah, ki prehajajo v menopavzo, ter pri moških je treba zdravljenje z zdravilom Inluriyo kombinirati z agonistom gonadoliberina (LHRH – Luteinizing Hormone–Releasing Hormone).

Kako zdravilo Inluriyo deluje

Estrogenski receptorji so beljakovine v celicah, ki se aktivirajo, ko se nanje veže hormon estrogen. Z vezavo na te receptorje lahko estrogen v nekaterih primerih povzroči rast in razmnoževanje rakavih celic. Imlunestrant se veže na estrogenske receptorje na rakavih celicah, jih razgradi in jim prepreči delovanje. Z zaviranjem in uničenjem estrogenskih receptorjev imlunestrant lahko upočasni rast in širjenje raka dojke in pripomore k uničenju rakavih celic.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Inluriyo

Ne jemljite zdravila Inluriyo

- če dojite,
- če ste alergični na imlunestrant ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Otroci in mladostniki

Zdravilo Inluriyo se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, saj v tej starostni skupini za zdravljenje raka dojke ni namenjen.

Druga zdravila in zdravilo Inluriyo

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Nekatera zdravila namreč vplivajo na delovanje zdravila Inluriyo, zdravilo Inluriyo pa lahko vpliva na delovanje drugih zdravil. Zdravilo lahko na primer postane manj učinkovito ali pa obstaja večja verjetnost za pojav neželenih učinkov.

Še zlasti morate zdravnika ali farmacevta pred jemanjem zdravila Inluriyo obvestiti, če jemljete naslednje:

- o **dabigatranijev eteksilat** (ki se uporablja za zdravljenje ali preprečevanje nastajanja krvnih strdkov);
- o **dekstrometorfan** (ki se uporablja za lajšanje kašlja);
- o **digoksin** (ki se uporablja za zdravljenje bolezni srca);
- o **rosuvastatin** (ki se uporablja za zdravljenje visokih vrednosti holesterola);
- o **itrakonazol** (ki se uporablja za zdravljenje glivičnih okužb);
- o **karbamazepin** (protiepileptično zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje epileptičnih napadov);
- o **fenitoin** (protiepileptično zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje epileptičnih napadov);
- o **rifampicin** (ki se uporablja za zdravljenje bakterijskih okužb);
- o **šentjanževka** (ki se uporablja za zdravljenje depresije).

Nosečnost, dojenje in plodnost

Nosečnost

Zdravilo Inluriyo lahko škoduje nerojenemu otroku. Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Če ste moški ali ženska v rodni dobi, morate med zdravljenjem in še vsaj en teden po prenehanju zdravljenja uporabljati učinkovito kontracepcijsko metodo. Pri zdravniku se pozanimajte, katere so primerne metode. Če ste ženska, ki lahko zanosi, mora zdravnik pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Inluriyo potrditi, da niste noseči. To morda pomeni, da boste morali opraviti test nosečnosti. Če zanosite, nemudoma obvestite zdravnika.

Dojenje

Med jemanjem zdravila Inluriyo ne dojite. Ni znano, ali se zdravilo Inluriyo izloča v materino mleko.

Plodnost

Zdravilo Inluriyo lahko zmanjša plodnost pri moških in ženskah. Če načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Inluriyo nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Ker pa so pri nekaterih bolnikih, ki so jemali zdravilo Inluriyo, poročali o utrujenosti in šibkosti, morate biti, v primeru teh neželenih učinkov, previdni pri vožnji in upravljanju strojev.

Zdravilo Inluriyo vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Inluriyo

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek zdravila Inluriyo je 400 mg (dve 200 mg filmsko obloženi tableti), ki se jemlje enkrat dnevno.

Če se vam pojavijo težave z jetri, vam zdravnik lahko zmanjša odmerek na 200 mg enkrat dnevno.

Če se vam med jemanjem zdravila Inluriyo pojavijo določeni neželeni učinki, vam zdravnik lahko zmanjša odmerek, začasno prekine zdravljenje, dokler neželeni učinki ne minejo, ali trajno prekine zdravljenje.

Zdravnik vam bo natančno povedal, koliko tablet morate vzeti.

Zdravilo Inluriyo vzemite na prazen želodec vsaj dve uri pred obrokom ali eno uro po njem.

Zdravilo Inluriyo je treba jemati vsak dan ob približno istem času. Tablete je treba zaužiti cele. Tablet pred zaužitjem ne žvečite, drobite ali delite. To zdravilo lahko škoduje ljudem, ki ne jemljejo zdravila Inluriyo.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Inluriyo, kot bi smeli

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Inluriyo, kot bi smeli, se takoj posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom ali pojdite v bolnišnico. Tablete in to navodilo vzemite s seboj. Mogoče bo potrebno zdravljenje.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Inluriyo

- Če je od vašega običajnega časa za jemanje zdravila minilo manj kot 6 ur: izpuščeni odmerek vzemite takoj. Naslednji odmerek vzemite naslednji dan ob običajnem predvidenem času.
- Če je od vašega običajnega časa za jemanje zdravila minilo več kot 6 ur: preskočite izpuščeni odmerek. Naslednji odmerek vzemite naslednji dan ob običajnem predvidenem času.
- Če bruha: ne vzemite dvojnega odmerka. Naslednji odmerek vzemite naslednji dan ob običajnem predvidenem času.
- Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto.

Če ste prenehali jemati zdravilo Inluriyo

Ne prenehajte jemati zdravila Inluriyo, razen če vam to svetuje zdravnik ali farmacevt. Neprekinjeno zdravljenje je pomembno, saj lahko nenadno prenehanje brez nasveta poslabša vaše stanje.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Posvetujte se z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če opazite katerega koli izmed navedenih neželenih učinkov:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- zvišanje vrednosti jetrnih encimov, izmerjeno s krvnimi preiskavami (zvišanje vrednosti alanin aminotransferaze (ALT), zvišanje vrednosti aspartat aminotransferaze (AST))
- utrujenost (izčrpanost)
- bolečine v sklepih, kosteh in mišicah
- driska

- zvišanje ravni trigliceridov, vrste maščob v krvi
- siljenje na bruhanje (navzea)
- bolečine v hrbtu

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- zaprtje
- bolečine v trebuhu
- kašelj
- bruhanje
- glavobol
- zmanjšan apetit
- vročinski oblivi
- krvni strdki v venah (venska trombembolija)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Inluriyo

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je ovojnina poškodovana ali kaže znake odpiranja.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Inluriyo

Učinkovina je imlunestrant. Ena filmsko obložena tableta vsebuje imlunestrantjev tosilat, ki ustreza 200 mg imlunestranta.

Druge sestavine zdravila so:

- Jedro tablete: premreženi natrijev karmelozat (E 468), hidroksipropilceluloza (E 463), magnezijev stearat (E 470b) in celuloza, mikrokristalna (E 460) (glejte poglavje 2 „Zdravilo Inluriyo vsebuje natrij“).
- Filmska obloga: makrogol (E 1521), poli(vinil alkohol) (E 1203), smukec (E 553b), titanov dioksid (E 171).

Izgled zdravila Inluriyo in vsebina pakiranja

Zdravilo Inluriyo 200 mg je na voljo kot bela, filmsko obložena tableta (tableta) v obliki kapsule velikosti 14 x 7,5 mm, z vtisnjeno oznako „LILLY“ na eni strani ter „1717“ in sliko raztegnjenega zvezdastega simbola na drugi strani tablete.

Na voljo je v pretisnih omotih s 14, 28, 42, 56, 70 in 168 filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse informacije o tem zdravilu se obrnite na lokalnega predstavnika imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

România

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<https://www.ema.europa.eu>.