

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Inluriyo® 200 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje imlunestantium-tozylát zodpovedajúci 200 mg imlunestrantu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Biela, filmom obalená tableta v tvare kapsuly s rozmermi 14,0 x 7,5 mm, s vyrazeným nápisom “LILLY” na jednej strane a s nápisom “1717” a pretiahnutou štvorcípu hviezdicou na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Inluriyo je indikované ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka s pozitívnymi estrogénovými receptormi (ER), negatívnym na receptor 2 ľudského epidermálneho rastového faktora (HER2), s aktivačnou mutáciou ESR1, u ktorých došlo k progresii ochorenia po predchádzajúcej endokrinatej liečbe (výber pacientov na základe biomarkerov, pozri časť 4.2).

U pre- alebo perimenopauzálnych žien, alebo u mužov sa má Inluriyo kombinovať s agonistom hormónu uvoľňujúceho luteinizačný hormón (*luteinising hormone-releasing hormone, LHRH*).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Inluriyom má začať a sledovať lekár so skúsenosťami s používaním protinádorovej liečby.

Výber pacientov

Pacienti s ER-pozitívnym, HER2-negatívnym pokročilým karcinómom prsníka majú byť vyberaní na liečbu Inluriyom na základe prítomnosti aktivačnej mutácie ESR1 v nádore alebo vo vzorkách plazmy stanovenej s použitím *in vitro* diagnostickej pomôcky (IVD) s označením CE v súlade so zodpovedajúcim zamýšľaným účelom. Ak IVD s označením CE nie je k dispozícii, prítomnosť aktivačnej mutácie ESR1 sa má vyhodnotiť alternatívnym validovaným testom.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka imlunestrantu je 400 mg perorálne (dve 200 mg filmom obalené tablety) jedenkrát denne.

Odporúča sa pokračovať v liečbe dovtedy, kým je liečba pre pacienta klinicky prínosná, alebo kým sa neobjaví neprijateľná toxicita.

Vynechaná dávka

Ak dôjde k vynechaniu dávky, môže sa užiť najneskôr 6 hodín po čase, keď sa zvyčajne užíva. Ak uplynie viac ako 6 hodín, dávka sa má v daný deň vynechať. Ďalšia dávka sa nemá užiť. Nasledujúci deň sa má dávka užiť v obvyklom čase.

Vracanie

Ak pacient po užití dávky vracia, nemá už v daný deň užiť ďalšiu dávku a nasledujúci deň má pokračovať v bežnom dávkovacom režime v obvyklom čase.

Úprava dávky

Ak je potrebné zníženie dávky, dávka sa má znížiť o 200 mg. Zvládanie niektorých nežiaducich účinkov môže vyžadovať prerušenie liečby a/alebo zníženie dávky, ako je to uvedené v tabuľkách č.1 a 2. U pacientov, ktorí netolerujú dávku 200 mg jedenkrát denne, sa má liečba ukončiť.

Tabuľka č. 1: Odporúčaná úprava dávky pri zvýšených hladinách ALT a AST

Počas liečby Inluriyom sa má monitorovať hladina alanínaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST) v súlade s klinickou indikáciou.

Toxicita ^a	Úprava dávky
Pretrvávajúce alebo opakujúce sa zvýšenie AST alebo ALT 2. stupňa, ak bola východisková hodnota normálna.	Prerušte liečbu, kým sa toxicita neupraví na východiskovú hodnotu alebo na 1. stupeň v prípade, ak bola východisková hodnota normálna. Zníženie dávky nie je potrebné.
Zvýšenie AST alebo ALT 3. stupňa, ak bola východisková hodnota normálna alebo zvýšenie AST alebo ALT 2. stupňa alebo vyššie, ak bola východisková hodnota abnormálna alebo AST alebo ALT > 8 × ULN (podľa toho, ktorá prahová hodnota je nižšia).	Prerušte liečbu, kým sa toxicita neupraví na východiskovú hodnotu alebo na 1. stupeň v prípade, ak bola východisková hodnota normálna. Pokračujte s dávkou 200 mg alebo ukončíte liečbu v prípade, ak bola užívaná dávka 200 mg denne.
Zvýšenie AST alebo ALT 4. stupňa, ak bola východisková hodnota normálna.	Ukončíte podávanie lieku.
AST alebo ALT ≥ 3 × ULN súbežne s celkovým bilirubínom (<i>total bilirubin</i> , TBL) ≥ 2 × ULN, ak bola východisková hodnota normálna a bez cholestázy. alebo AST alebo ALT ≥ 2 × východisková hodnota súbežne s TBL ≥ 2 × ULN v prípade, ak bola východisková hodnota abnormálna a bez cholestázy	Ukončíte podávanie lieku.

^aNCI CTCAE v5.0

ULN (*upper limit of normal*): horná hranica normálu

Tabuľka č. 2: Odporúčaná úprava dávky pri nežiaducich reakciách (okrem zvýšených hladín ALT a AST)

Toxicita ^a	Úprava dávky
Pretrvávajúca alebo opakujúca sa toxicita 2. stupňa, ktorá sa ani maximálnymi podpornými opatreniami do 7 dní neupraví na východiskovú hodnotu ani na 1. stupeň	Prerušte liečbu, kým sa toxicita neupraví na východiskové hodnoty alebo na hodnoty ≤ 1 . stupeň. Nie je potrebná úprava dávky.
3. stupeň (okrem asymptomatických laboratórnych zmien nesúvisiacich s pečennými ochoreniami)	Prerušte liečbu, kým sa toxicita neupraví na východiskové hodnoty alebo na hodnoty ≤ 1 . stupeň. Pokračujte v liečbe s nižšou dávkou alebo ukončite liečbu v prípade, ak bola užívaná dávka 200 mg denne.
4. stupeň (okrem asymptomatických laboratórnych zmien nesúvisiacich s pečennými ochoreniami)	Prerušte liečbu, kým sa toxicita neupraví na východiskové hodnoty alebo na hodnoty ≤ 1 . stupeň. Pokračujte v liečbe s nižšou dávkou alebo ukončite liečbu v prípade, ak bola užívaná dávka 200 mg denne. Po obnovení podávania dávky liečbu pozorne sledujte.

^a NCI CTCAE 5.0

Silné induktory CYP3A

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému užívaniu silných induktorov CYP3A. Ak sa súbežnému užívaniu silných induktorov CYP3A nedá zabrániť, dávka imlunestrantu sa má zvýšiť o 200 mg jedenkrát denne (pozri časť 4.5).

Silné inhibitory CYP3A

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému užívaniu silných inhibítorov CYP3A. Ak sa súbežnému užívaniu silných inhibítorov CYP3A nedá zabrániť, dávka imlunestrantu sa má znížiť o 200 mg jedenkrát denne (pozri časť 4.5).

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Nie je nutná žiadna úprava dávky na základe veku pacienta (pozri časť 5.2). U pacientov vo veku ≥ 75 rokov sú k dispozícii iba obmedzené údaje (pozri časť 5.2).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda A) sa žiadna úprava dávky neodporúča.

U pacientov so stredne závažnou (Childova-Pughova trieda B) alebo závažnou (Childova-Pughova trieda C) poruchou funkcie pečene sa má dávka znížiť na 200 mg jedenkrát denne.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek úprava dávky nie je potrebná. Obmedzené údaje naznačujú, že expozícia imlunestrantu môže byť zvýšená u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek, u pacientov v konečnom štádiu renálneho ochorenia a u

pacientov na dialýze (pozri časť 5.2). Liečba sa má len opatrne podávať pacientom so závažnou poruchou funkcie obličiek, pričom sa majú dôkladne sledovať príznaky toxicity.

Pediatrická populácia

Použitie imlunestrantu v indikácii lokálne pokročilého karcinómu prsníka v pediatrickej populácii nie je relevantné.

Spôsob podávania

Inluriyo je určené na perorálne použitie.

Pacienti majú svoju dávku lieku užívať každý deň približne v rovnakom čase.

Tablety sa majú užívať nalačno najmenej 2 hodiny pred jedlom alebo 1 hodinu po jedle (pozri časť 5.2). Tablety sa majú prehĺtať vcelku (pacienti nesmú tablety pred prehĺtnutím deliť, drviť ani žuvať). Vplyv delenia, drvenia alebo žuvania tabliet zatiaľ neboli skúmané a môžu ovplyvniť bezpečnosť, účinnosť alebo stabilitu lieku. Expozícia liečiva môže byť škodlivá aj pre opatrovateľov.

4.3 Kontraindikácie

Dojčenie (pozri časť 4.6).

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Vplyv jedla

Expozície imlunestrantu v prítomnosti jedla s vysokým obsahom tuku nie sú známe. Dávka sa má užívať nalačno, pretože spolu s jedlom sa môžu vyskytnúť vyššie expozície.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, čo predstavuje zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Imlunestrant sa metabolizuje sulfatáciou, oxidáciou prostredníctvom CYP3A4 a priamou glukuronidáciou.

Potenciál iných liekov ovplyvňovať imlunestrant

Silné induktory CYP3A

Súbežné podávanie imlunestrantu a karbamazepínu (silný induktor CYP3A) znížilo plochu pod krivkou koncentrácia – čas (*area under the concentration-time curve*, AUC) imlunestrantu o 42 % a jeho maximálnu koncentráciu (*maximum concentration*, C_{max}) o 29 %. Súbežnému užívaniu silných induktorov CYP3A sa treba vyhnúť. Ak sa podávaniu silných induktorov CYP3A nedá zabrániť, dávka imlunestrantu sa má zvýšiť o 200 mg jedenkrát denne (pozri časť 4.2).

Silné inhibítory CYP3A

Súbežné podávanie imlunestrantu a itrakonazolu (silný inhibítor CYP3A) zvýšilo AUC imlunestrantu 2,11-násobne a jeho C_{max} 1,87-násobne. Súbežnému užívaniu silných inhibítorov CYP3A sa treba vyhnúť. Ak sa podávaniu silných inhibítorov CYP3A nedá zabrániť, dávka imlunestrantu sa má znížiť o 200 mg jedenkrát denne (pozri časť 4.2).

Liečivá znižujúce tvorbu žalúdočnej kyseliny

Súbežné podávanie imlunestrantu a omeprazolu (inhibitor protónovej pumpy) nemalo žiaden klinicky významný účinok na farmakokinetiku imlunestrantu.

Potenciál imlunestrantu ovplyvňovať iné lieky

Substráty CYP2D6

Imlunestrant zvýšil AUC dextrometorfánu (substrát CYP2D6) 1,33-násobne a jeho C_{\max} 1,43-násobne. Pri súbežnom podávaní imlunestrantu so substrátmi CYP2D6 je potrebná opatrnosť, pretože už malé zvýšenie ich koncentrácie vedie k významným nežiaducim účinkom.

Substráty P-glykoproteínu (P-gp)

Imlunestrant zvýšil AUC digoxínu (substrát P-gp) 1,39-násobne a jeho C_{\max} 1,60-násobne. Pri súbežnom podávaní imlunestrantu so substrátmi P-gp je potrebná opatrnosť, pretože už malé zvýšenie ich koncentrácie vedie k významným nežiaducim účinkom.

Substráty BCRP (breast cancer resistance protein, BCRP)

Imlunestrant zvýšil AUC rosuvastatínu (substrát BCRP) 1,49-násobne a jeho C_{\max} 1,65-násobne. Pri súbežnom podávaní imlunestrantu so substrátmi BCRP je potrebná opatrnosť, pretože už malé zvýšenie ich koncentrácie vedie k významným nežiaducim účinkom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/ antikoncepcia u mužov a žien

U žien v reprodukčnom veku sa má pred začiatkom liečby overiť, či nie sú gravidné.

Ženy a muži v reprodukčnom veku majú byť poučení, aby počas liečby a ešte najmenej jeden týždeň po poslednej dávke lieku používali vysokoúčinnú antikoncepciu (pozri časť 5.3).

Gravidita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o užívaní imlunestrantu u gravidných žien. Na základe mechanizmu účinku imlunestrantu a zistení zo štúdií embryofetálnej toxicity na zvieratách môže imlunestrant pri podávaní gravidným ženám spôsobiť poškodenie plodu (pozri časť 5.3). Imlunestrant sa nemá užívať počas gravidity ani u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu. Ak dôjde k otehotneniu počas liečby, pacientka musí byť informovaná o možnom nebezpečenstve pre plod a o možnom riziku spontánneho potratu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa imlunestrant alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského materského mlieka. Vzhľadom na možnosť závažných nežiaducich reakcií u dojčeného dieťaťa je použitie imlunestrantu počas dojčenia kontraindikované (pozri časť 4.3).

Fertilita

Na základe poznatkov zo štúdií na zvieratách (pozri časť 5.3) a mechanizmu účinku imlunestrantu môže imlunestrant zhoršiť fertilitu žien a mužov v reprodukčnom veku.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Imlunestrant nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Keďže však pri užívaní imlunestrantu bola hlásená únava a asténia, pacienti, u ktorých sa táto nežiaduca reakcia vyskytla, majú byť pri vedení vozidiel a obsluhu strojov opatrní.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšími a klinicky najvýznamnejšími nežiaducimi reakciami bolo zvýšenie ALT (34,3 %), zvýšenie AST (33,2 %), únava (25,7 %), hnačka (22,5 %), nevoľnosť (20,1 %) a vracanie (9,0 %).

Medzi nežiaduce reakcie vedúce k ukončeniu liečby u viac ako 1 pacienta patrilo iba zvýšenie ALT (0,8 %).

Tabuľka so zoznamom nežiaducich reakcií

Frekvencie nežiaducich účinkov lieku (*adverse drug reactions*, ADRs) uvedené nižšie sa zakladajú na údajoch zhromaždených od 378 pacientov liečených 400 mg imlunestrantu jedenkrát denne z randomizovanej, otvorenej, multicentrickej štúdie fázy 3 (EMBER-3) a z otvorenej, multicentrickej štúdie fázy 1a/1b so zvyšovaním a eskaláciou dávky (EMBER).

V nasledujúcich tabuľkách sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí podľa triedy orgánových systémov a frekvencie podľa MedDRA. Stupne frekvencií sú: veľmi časté ($\geq 1 / 10$), časté ($\geq 1 / 100$ až $< 1 / 10$), menej časté ($\geq 1 / 1\,000$ až $< 1 / 100$), zriedkavé ($\geq 1 / 10\,000$ až $< 1 / 1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1 / 10\,000$) a neznáme (nedajú sa odhadnúť z dostupných údajov). V rámci každého stupňa frekvencie sú nežiaduce reakcie zoradené podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka č. 3: Nežiaduce účinky lieku u pacientov užívajúcich imlunestrant

Trieda orgánových systémov MedDRA	Veľmi časté	Časté
Poruchy metabolizmu a výživy		znížená chuť do jedla ^a
Poruchy nervového systému		bolesť hlavy
Poruchy ciev		venóznym tromboembolizmus ^a nával horúčavy ^a
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		kašeľ ^a
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka nevoľnosť	vracanie zápcha bolesť brucha ^a
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	bolesť kĺbov a muskuloskeletálneho systému ^b bolesť chrbta	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	únava ^a	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia ^c	zvýšená ALT zvýšená AST zvýšené triglyceridy	

^a Konsolidovaný termín pozostávajúci z analogických preferovaných termínov.

^b Konsolidovaný termín pozostávajúci z preferovaných termínov: artralgia, myalgia, muskuloskeletálny diskomfort, muskuloskeletálna bolesť hrudníka, muskuloskeletálna bolesť, bolesť v končatine, bolesť krku.

^c Na základe laboratórnych vyšetrení

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia vigilancie Kvetná 11, SK-825 08 Bratislava, Tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk
Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov, Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>

4.9 Predávkovanie

Príznaky predávkovania ešte neboli stanovené. Nežiaduce reakcie na liek hlásené v súvislosti s dávkami vyššími, ako je odporúčaná dávka, boli v súlade so stanoveným bezpečnostným profilom (pozri časť 4.8). Najčastejšími ADR pri vyšších dávkach boli hnačka, nevoľnosť, únava a artralgia. Nie je známe žiadne antidotum na predávkovanie imlunestrantom. Pacienti majú byť starostlivo sledovaní a má im byť poskytnutá podporná starostlivosť.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: zatiaľ nepridelená, ATC kód: zatiaľ nepridelený.

Mechanizmus účinku

Imlunestrant je antagonist a degradátor nemutovaného (wild type) aj mutovaného estrogénového receptora- α (ER α) vedúci k inhibícii transkripcie génov závislej od estrogénových receptorov a bunkovej proliferácii v ER+ bunkách karcinómu prsníka.

Farmakodynamické účinky

Elektrofyziológia srdca

Účinok monoterapie imlunestrantom na QTc interval bol hodnotený u 79 pacientov so zhodnou farmakokinetikou a vzorkami QTcF zo štúdie EMBER. Výsledky nepreukázali žiadny vplyv koncentrácií imlunestrantu v rozsahu dávok od 200 mg do 1 200 mg na QTc interval, pričom horná hranica 90 % CI priemerného delta QTc bola menej ako 10 ms pri C_{max} 400 mg (zmena oproti východiskovej hodnote 1,72 ms; 90 % CI: -0,43; 3,87).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť imlunestrantu bola hodnotená v EMBER 3, globálnej, randomizovanej, otvorenej štúdii fázy 3 u dospelých pacientov s ER-pozitívnym, HER2-negatívnym, lokálne pokročilým (nevhodným na kuratívnu chirurgickú liečbu) alebo metastatickým karcinómom prsníka (*metastatic breast cancer*, mBC), ktorí boli liečení inhibítorom aromatázy (AI) samotným alebo v kombinácii s inhibítorom CDK4/6.

Vhodnými pacientmi boli premenopauzálna, perimenopauzálna a postmenopauzálna ženy alebo muži (vo veku \geq 18 rokov) s ER-pozitívnym, HER2-negatívnym pokročilým karcinómom prsníka, ktorým bol predtým podávaný inhibítor aromatázy samotný alebo v kombinácii s inhibítorom CDK4/6 v adjuvantnej liečbe, alebo v liečbe metastatického ochorenia. U pacientov sa vyskytla buď: recidíva počas podávania adjuvantnej liečby, alebo do 12 mesiacov od ukončenia adjuvantnej liečby samotným inhibítorom aromatázy (AI) alebo v kombinácii s inhibítorom CDK4/6 včasnej rakoviny prsníka; alebo recidíva pri > 12 mesiacov po ukončení adjuvantnej liečby, po ktorej nasledovala progresia ochorenia počas alebo po liečbe AI samotným alebo v kombinácii s inhibítorom CDK4/6, alebo im bolo diagnostikované *de novo* metastatické ochorenie a vyskytla sa u nich progresia ochorenia počas alebo po liečbe AI samotným alebo s inhibítorom CDK4/6. Všetci pacienti museli mať výkonnosť

stav (performance status) 0 alebo 1 podľa Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG – Východná kooperatívna onkologická skupina), primeranú funkciu orgánov a hodnotiteľné lézie podľa kritérií Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST – Kritériá hodnotenia odpovede u solídnych nádorov) verzia 1.1, t.j. merateľné ochorenie alebo ochorenie samotných kostí s hodnotiteľnými léziami. Pre- a perimenopauzálnym ženám a mužom bol podávaný agonista hormónu uvoľňujúceho luteinizačný hormón (LHRH). Vylúčení boli pacienti s prítomnosťou symptomatického metastatického viscerálneho ochorenia a pacienti so srdcovou komorbiditou.

Pacienti boli do štúdie zaradovaní bez ohľadu na stav mutácie ESR1. Stav mutácie ESR1 sa určoval pomocou v krvi cirkulujúcej nádorovej kyseliny deoxyribonukleovej (*circulating tumour deoxyribonucleic acid*, ctDNA) s použitím testu Guardant360 CDx. Výsledok sa považoval za ESR1- pozitívny, ak bol objavený aspoň jeden z 34 predefinovaných variantov 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. V populácii štúdie EMBER-3 bolo z nich identifikovaných 17 variantov: E380K, E380Q, V422del, S463P, L469V, L536H, L536K, L536P, L536Q, L536R, Y537C, Y537D, Y537N, Y537S, D538E, D538G, D538N.

Celkovo bolo v 3 ramenách liečby randomizovaných 874 pacientov v pomere 1:1:1: Inluriyo 400 mg perorálne podávané denne (rameno A), štandardná liečba (*standard of care*, SOC) podľa výberu skúšajúceho lekára (fulvestrant alebo exemestan) (rameno B) alebo Inluriyo 400 mg perorálne podávané denne v kombinácii s abemaciclibom (rameno C). Spomedzi 330 pacientov randomizovaných na endokrinnú liečbu podľa výberu skúšajúceho lekára (rameno B) 292 dostávalo fulvestrant (90 %) a 32 dostávalo exemestan (10 %). Randomizácia bola stratifikovaná podľa predchádzajúcej liečby inhibítorom CDK4/6 (áno vs. nie), prítomnosti viscerálnych metastáz (áno vs. nie) a regiónu (Východná Ázia vs. Severná Amerika/Západná Európa vs. ostatné). Demografické údaje a východiskové charakteristiky ochorenia boli medzi ramenami liečby dobre vyvážené. Východiskové demografické údaje celkovej populácie štúdie boli nasledovné: medián veku bol 61 rokov (rozsah: 27 – 89 rokov) a 13 % bolo vo veku \geq 75 rokov, 99 % bolo žien, 56 % bolo belochov, 30 % ázijského pôvodu, 3 % černochoch a 11 % bolo iných alebo údaje chýbajú. Väčšina pacientov bola liečená v druhej línii liečby pokročilého ochorenia (67 %) oproti prvej línii liečby (33 %) a väčšina z nich predtým dostávala CDK4/6i (60 %), 37 % dostávalo palbociklib, 15 % ribociklib a 3 % abemaciclib. Východiskové skóre výkonnostného stavu podľa ECOG bolo 0 (65 %) alebo 1 (35 %). Demografické údaje pacientov s ESR1-mutáciou nádoru vo všeobecnosti predstavovali širšiu populáciu štúdie.

Podľa hodnotenia skúšajúceho lekára primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bolo prežívanie bez progresie (*progression-free survival*, PFS). Kľúčovým sekundárnym koncovým ukazovateľom pre EMBER-3 bolo celkové prežívanie (*overall survival*, OS).

EMBER 3: Inluriyo v monoterapii u pacientov s ESR1m

V primárnej analýze (dátum ukončenia zberu údajov 24. jún 2024) bolo u pacientov, ktorí dostávali Inluriyo v monoterapii, pozorované štatisticky významné zlepšenie PFS oproti SOC v subpopulácii ESR1m. Porovnanie monoterapie Inluriyom so SOC nebolo v ITT populácii štatisticky významné. Výsledky účinnosti v subpopulácii ESR1m sú uvedené v tabuľke č. 4 a na obrázku č. 1.

Tabuľka č. 4: Súhrn údajov o účinnosti u pacientov s ESR1m liečených Inluriyom v monoterapii v EMBER-3

	Inluriyo N = 138	Štandardná liečba N = 118
Prežitie bez progresie		
Počet udalostí, n (%)	109 (79,0)	102 (86,4)

Medián PFS, mesiace (95 % CI) *	5,5 (3,9; 7,4)	3,8 (3,7; 5,5)
Pomer rizík (95 % CI) **	0,617 (0,464; 0,821)	
Hodnota p (obojsmerná) **	0,0008	

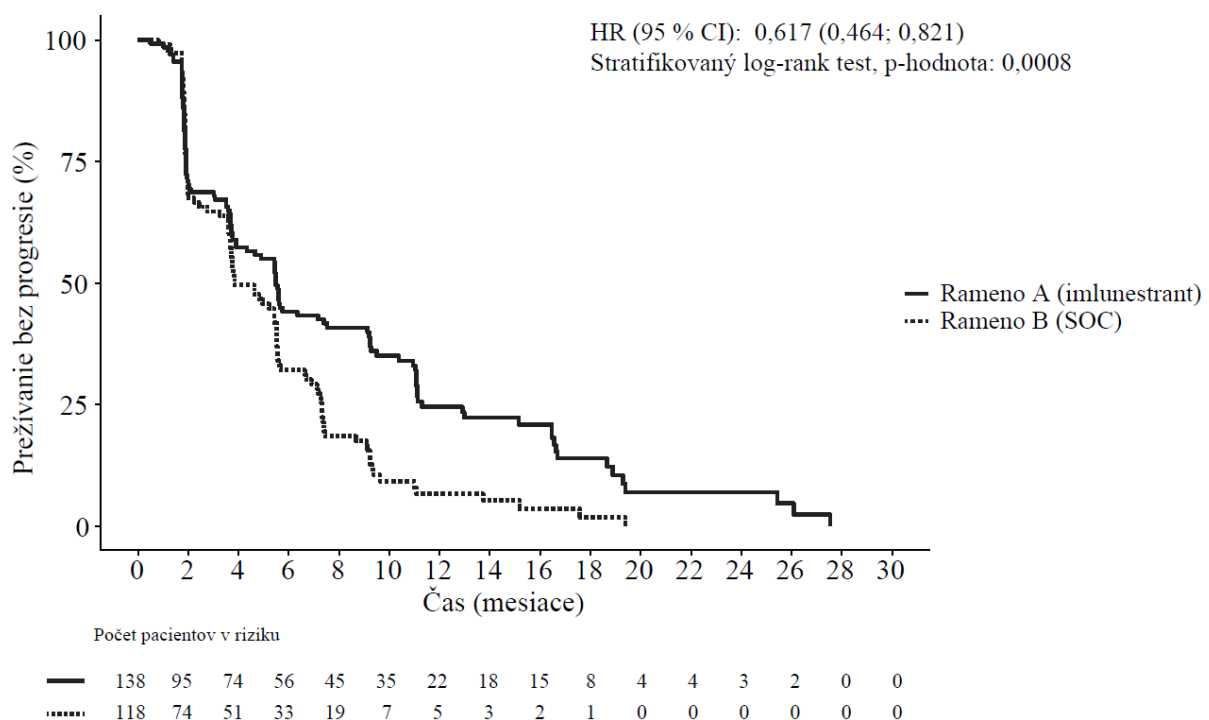
CI = interval spoľahlivosti (*confidence interval*); ESR1 = estrogénový receptor 1.

* Kaplanov-Meirovov odhad; 95 % CI na základe Brookmeyerovej-Crowleyho metódy.

** Z Coxovho modelu proporcionálnych rizík a stratifikovaného log-rank testu stratifikovaného podľa predchádzajúcej liečby inhibítorom CDK4/6 (áno vs. nie) a prítomnosti viscerálnych metastáz (áno vs. nie).

Dátum ukončenia zberu údajov: 24. jún 2024

Obrázok č. 1: Kaplanova-Meierova krivka prežitia bez progresie u pacientov s ESR1m liečených Inluriyom v monoterapii v EMBER-3



V podskupine pacientov bez liečby CDK4/6i bol medián PFS v ramene liečby s Inluriyom 11,1 mesiaca (95 % CI: 5,5; 16,5) v porovnaní s 5,7 mesiaca (95 % CI: 3,8; 7,4) v ramene so SOC (HR = 0,42; 95 % CI: 0,25; 0,72). V podskupine s predchádzajúcou liečbou CDK4/6i bol medián PFS v ramene s Inluriyom 3,9 mesiaca (95 % CI: 2,0; 6,0) v porovnaní s 3,7 mesiaca (95 % CI: 2,2; 4,6) v ramene so SOC (HR = 0,72; 95 % CI: 0,52; 1,0).

Pri tretej predbežnej analýze OS (dátum ukončenia zberu údajov 18. august 2025), bolo v dvoch ramenách pozorovaných 128 prípadov, pričom HR bol 0,60 (95 % CI: 0,43; 0,86).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s imlunestranom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s karcinómom prsníka (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

V populačnej farmakokinetickej analýze je po podaní odporúčanej dávky 400 mg jedenkrát denne priemerná (CV %) maximálna koncentrácia (C_{\max}) v rovnovážnom stave 141 ng/ml (45 %) a AUC_{0-24h} je 2 400 ng*h/ml (46 %). C_{\max} a AUC imlunestrantu sa úmerne zvyšujú v rozsahu dávok od 200 mg do 1200 mg jedenkrát denne (0,5 až 3-násobok schválenej odporúčanej dávky).

Absorpcia

Priemerná (CV %) absolútna biologická dostupnosť imlunestrantu po podaní jednej perorálnej 400 mg dávky je 10,5 % (32 %). Medián času na dosiahnutie maximálnej plazmatickej koncentrácie (t_{\max}) je približne 4 hodiny.

Vplyv jedla

Podávanie imlunestrantu 400 mg s jedlom s nízkym obsahom tuku (približne 400 - 500 kalórií, z toho 100 - 125 kalórií z tuku) zvýšilo C_{\max} 3,55-násobne a $AUC_{(0-\infty)}$ 2,04-násobne v porovnaní s podaním lieku nalačno. Expozície imlunestrantu spolu s jedlom s vysokým obsahom tuku nie sú známe.

Distribúcia

V populačnej farmakokinetickej analýze bol u pacientov s pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka priemerný (CV %) zdanlivý centrálny distribučný objem imlunestrantu 4 310 l (69 %). Väzba imlunestrantu na ľudské bielkoviny je 99,93 % až 99,96 % pri klinicky významných koncentráciách.

Biotransformácia

Imlunestrant sa metabolizuje sulfatáciou, oxidáciou CYP3A4 a priamou glukuronidáciou.

Štúdie *in vitro* ukázali že imlunestrant je substrátom P-gp, ale nie je substrátom BCRP, OCT1, OATP1B1, ani OATP1B3.

Súčasné podávanie imlunestrantu s quinidínom (inhibítorom P-gp) nemalo žiadny klinicky významný vplyv na farmakokinetiku imlunestrantu.

Eliminácia

Polčas eliminácie imlunestrantu je približne 30 hodín a priemerný (CV %) zdanlivý klírens je 166 l/h (51 %). Po jednorazovej rádioaktívne značenej dávke imlunestrantu 400 mg zdravým osobám sa 97,3 % dávky vylúčilo stolicou a 0,278 % močom.

Osobitné skupiny pacientov

Vplyv veku, rasy a telesnej hmotnosti

V populačnej farmakokinetickej analýze nemali vek (rozsah: 28 rokov až 95 rokov), rasa ani telesná hmotnosť (rozsah: 36 kg až 145 kg) žiaden klinicky významný vplyv na farmakokinetiku imlunestrantu.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

U osôb s miernou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda A) sa nezistili žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike imlunestrantu. AUC neviazaného imlunestrantu sa u osôb s miernou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B) zvýšila 1,82-násobne a u osôb so závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C) sa zvýšila 2,33-násobne.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

V populačnej farmakokinetickej analýze nemala mierna porucha funkcie obličiek ($60 \text{ ml/min} \leq \text{eGFR} < 90 \text{ ml/min}$) ani stredne závažná porucha funkcie obličiek ($30 \text{ ml/min} \leq \text{eGFR} < 60 \text{ ml/min}$) žiaden vplyv na expozičnú imlunestrantu. Vplyv závažnej poruchy funkcie obličiek ($15 \text{ ml/min} \leq \text{eGFR} < 30$

ml/min) naznačoval, že by sa expozícia mohla zvýšiť na základe obmedzených údajov od 2 účastníkov klinického skúšania. Farmakokinetika imlunestrantu u dialyzovaných pacientov nie je známa.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxicita po opakovanom podávaní dávky

Štúdie s opakovaním podávaním lieku sa vykonali na potkanoch a nehumánných primátoch s cieľom charakterizovať toxicitu. Nežiaducimi reakciami pozorovanými pri klinicky významných hladinách expozície boli ovariálne cysty a výrazné zvýšenie hmotnosti vaječníkov, atrofia endometria a myometria maternice, epitelu a spojivového tkaniva krčka maternice a epitelu vagíny u nehumánných primátov. Pri expozíciách, ktoré boli 0,8-krát a 11-krát vyššie ako expozícia u ľudí (AUC_{0-24}), pri dávke 400 mg, sa vyskytla menšia, nie nežiaduca vakuolizácia makrofágov v mezenterickej lymfatickej uzline a v ileu nehumánných primátov. Podobné účinky sa pozorovali u potkanov pri expozíciách 4-krát vyšších ako expozícia u ľudí (AUC_{0-24}) pri dávke 400 mg. Ďalšími významnými následkami u potkanov boli hyperplázia prechodného epitelu močového mechúra, minimálne až mierne poškodenie obličkových kanálikov, minimálny zápal obličkovej panvičky, minimálna až mierna degenerácia vlákna očnej šošovky, nie nežiaduca hypertrofia adenohypofýzy u žien, nie nežiaduce zníženie hmotnosti hypofýzy a nie nežiaduca atrofia alebo hypertrofia kôry nadobličiek, ktorá sa objavila pri expozíciách aspoň 4-krát vyšších ako sú expozície u ľudí (AUC_{0-24}) pri dávke 400 mg.

Genotoxicita

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Reprodukčná a vývinová toxicita

Na základe zistení u zvierat a mechanizmu účinku imlunestrantu, môže mať tento liek účinky na fertilitu samcov aj samíc, ktoré sú vo všeobecnosti reverzibilné a vplyv na poškodenie plodu pri podávaní počas tehotenstva. U potkanov a opíc boli pri expozíciách 4-krát, resp. 0,8-krát vyšších ako AUC_{0-24} u ľudí pri dávke 400 mg pozorované ovariálne cysty a atrofia vagíny, krčka maternice alebo maternice. U potkanov sa vyskytli ďalšie reprodukčné zistenia, ku ktorým patrili prerušenie estrálneho cyklu, lobulárna hyperplázia alebo hypertrofia epitelu samičej mliečnej žľazy, retencia spermií a zvyšky buniek v lumene nadsemenníka pri expozíciách AUC_{0-24} aspoň 4-krát vyšších ako u ľudí. Podávanie imlunestrantu brezivým potkanom počas obdobia organogenézy viedlo k toxicite u matiek, predčasnému pôrodu, letalite plodu a teratogénnym vplyvom na plod pri expozícii matiek nižšej alebo rovnakej ako je terapeutická expozícia u ľudí.

Karcinogenita

V 26-týždňovej štúdií karcinogenity na transgénnych myšiach boli rasH2 myšiam podávané perorálne dávky 5, 375 alebo 750 mg/kg imlunestrantu, ktoré spôsobili zvýšený výskyt benígnych a malígnych stromálnych nádorov pohlavných povrazcov (granulózných a zmiešanobunkových) vo vaječníkoch myši pri všetkých dávkovacích hladinách. Tieto dávky zodpovedajú 2-, 32- a 41-násobkom AUC pri odporúčanej dávke u ľudí. Indukcia takýchto nádorov je v súlade s farmakologickými zmenami endokrinnnej spätnej väzby v hladinách gonadotropínu spôsobených antiestrogénom.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

sodná soľ kroskarmelózy (E 468)
hydroxypropylcelulóza (E 463)
stearát horečnatý (E 470b)
mikrokryštalická celulóza (E 460)

Obal tablety

makrogoly (E 1521)
polyvinylalkohol (E 1203)
mastenec (E 553b)
oxid titaničitý (E 171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne špeciálne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistery z polychlórtrifluóretylénu (PCTFE)/polyvinylchloridu (PVC) uzavreté hliníkovou fóliou v baleniach obsahujúcich 14, 28, 42, 56, 70 alebo 168 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

9. januára 2026

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>