

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ORSERDU 86 mg õhukese polümeerikattega tabletid
ORSERDU 345 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

ORSERDU 86 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab elatsestranddivesinikkloriidi koguses, mis vastab 86,3 mg elatsestrandile.

ORSERDU 345 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab elatsestranddivesinikkloriidi koguses, mis vastab 345 mg elatsestrandile.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

ORSERDU 86 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Sinine kuni helesinine kaksikkumer, ümmargune õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk ME ja teine külj on sile. Ligikaudne diameeter: 8,8 mm.

ORSERDU 345 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Sinine kuni helesinine kaksikkumer, ovaalne õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk MH ja teine külj on sile. Ligikaudne suurus: 19,2 mm (pikkus), 10,8 mm (laius).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

ORSERDU on monoteeraapiana näidustatud östrogeenireseptor (ER)-positiivse, HER2-negatiivse, lokaalselt levinud või metastaatilise, aktiveeriva *ESR1* mutatsiooniga rinnavähi raviks menopausijärgses eas naistel ning meestel, kelle haigus on progresseerunud pärast vähemalt üht endokrinoloogilist ravikuuri, sealhulgas CDK 4/6 inhibiitoriga.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi ORSERDU'ga peab alustama vähiravi kasutamises kogenud arst.

ER-positiivse, HER2-negatiivse kaugelearenenud rinnavähiga patsientide valimine raviks ORSERDU'ga peab põhinema aktiveeriva *ESR1* mutatsiooni sisaldumisel plasmaproovides, kasutades selleks ettenähtud EÜ-märgisega *in vitro* diagnostikat (IVD). Kui CE-märgisega IVD ei ole saadaval,

tuleb aktiveeriva *ESRI* mutatsiooni sisaldumist plasmaproovides hinnata alternatiivse valideeritud testiga.

Annustamine

Soovitatav annus on 345 mg (üks 345 mg õhukese polümeerikattega tablett) üks kord ööpäevas.

ORSERDU maksimaalne soovitatav annus ööpäevas on 345 mg.

Ravi tuleb jätkata seni, kuni täheldatakse kliinilist kasu, või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.

Vahelejäänud annus

Annuse vahelejäämisel tuleb see võtta kohe, 6 tunni jooksul selle tavalisest võtmisajast. Pärast rohkem kui 6 tunni möödumist tuleb selle päeva annus vahele jätta. Järgmisel päeval tuleb võtta ORSERDU't tavalisel ajal.

Oksendamine

Kui patsient oksendab pärast ORSERDU annuse võtmist, ei tohi patsient võtta samal päeval täiendavat annust, vaid peab jätkama tavalise annustamise ajakavaga järgmisel päeval tavalisel ajal.

Annuse muutmised

Soovitused elatsestrandi annuse muutmiseks kõrvaltoimetega patsientidel (vt lõik 4.8) on esitatud tabelites 1 ja 2:

Tabel 1. ORSERDU annuse vähendamine kõrvaltoimete korral

ORSERDU annusetase	Annus ja ajakava	Tablettide arv ja tugevus
Annuse vähendamine	258 mg üks kord ööpäevas	Kolm 86 mg tabletti

Kui annust on vaja vähendada veel alla 258 mg üks kord ööpäevas, tuleb ORSERDU kasutamine lõpetada.

Tabel 2. Juhised ORSERDU annuse muutmiseks kõrvaltoimete korral

Raskusaste	Annuse muutmine
2. aste	Kaaluda ORSERDU kasutamise katkestamist kuni taandumiseni \leq 1. astmeni või ravieelse tasemeni. Seejärel jätkata ORSERDU kasutamist samal annusetasemel.
3. aste	Katkestada ORSERDU kasutamine kuni taandumiseni \leq 1. astmeni või ravieelse tasemeni. Ravi jätkamisel tuleb annus vähendada 258 mg-ni. 3. astme toksilisuse tekkimisel katkestada ORSERDU kasutamine kuni taandumiseni \leq 1. astmeni või ravieelse tasemeni. Raviarsti otsusel võib ravi vähendada annusega 258 mg jätkata, kui patsient saab ravist kasu. 3. astme või talumatu kõrvaltoime kordumisel tuleb ravi ORSERDU'ga alaliseks lõpetada.
4. aste	Katkestada ORSERDU kasutamine kuni taandumiseni \leq 1. astmeni või ravieelse tasemeni. Ravi jätkamisel tuleb annus vähendada 258 mg-ni. 4. astme või talumatu kõrvaltoime kordumisel tuleb ORSERDU kasutamine alaliseks lõpetada.

ORSERDU kasutamine koos CYP3A4 inhibiitoritega

Samaaegset kasutamist tugevate või mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega tuleb vältida ning tuleb kaaluda samaaegselt alternatiivse ravimi kasutamist, mis potentsiaalselt CYP3A4 ei inhibeerib või inhibeerib minimaalselt.

Kui on vaja tugevat CYP3A4 inhibiitorit kasutada, tuleb elatsestrandi annust vähendada 86 mg-ni üks kord ööpäevas, jälgides hoolikalt selle talutavust. Kui on vaja mõõdukat CYP3A4 inhibiitorit kasutada, tuleb elatsestrandi annust vähendada 172 mg-ni üks kord ööpäevas, jälgides hoolikalt selle talutavust. Mõõdukate CYP3A4 inhibiitorite samaaegsel kasutamisel võib kaaluda talutavuse põhjal annuse edasist vähendamist 86 mg-ni üks kord ööpäevas.

CYP3A4 inhibiitori kasutamise lõpetamisel tuleb suurendada elatsestrandi annust enne CYP3A4 inhibiitori kasutamise alustamist kasutatud annuseni (pärast CYP3A4 inhibiitori 5 poolväärtusaja möödumist) (vt lõigud 4.4, 4.5 ja 5.2).

ORSERDU samaaegsel manustamisel nõrkade CYP3A4 inhibiitoritega ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 4.5).

ORSERDU kasutamine koos CYP3A4 indutseerijatega

Samaaegset kasutamist tugevate või mõõdukate CYP3A4 indutseerijatega tuleb vältida ning tuleb kaaluda samaaegselt alternatiivse ravimi kasutamist, mis potentsiaalselt CYP3A4 ei indutseeri või indutseerib minimaalselt.

Kui tugevat või mõõdukat CYP3A4 indutseerijat on vaja kasutada lühiajaliselt (s.t ≤ 3 päeva) või aegajalt (s.t ravi kestusega ≤ 3 päeva vähemalt 2-nädalase vahega või 1 nädala + CYP3A4 indutseerija 5 poolväärtusaja pikkuse vahega, kui see on pikem), tuleb elatsestrandi kasutamist jätkata annust suurendamata.

ORSERDU samaaegsel manustamisel nõrkade CYP3A4 indutseerijatega ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõigud 4.4, 4.5 ja 5.2).

Eirirühmad

Eakad

Patsiendi vanuse põhjal ei ole annuse kohandamine vajalik. Patsientide kohta vanuses ≥ 75 aastat on saadaval piiratud andmed (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega (Childi-Pugh A) patsientidel annust kohandada ei soovitata. Mõõduka maksakahjustusega patsientidel (Childi-Pugh B) tuleb ORSERDU annust vähendada 258 mg-ni. Elatsestrandi kasutamist raske maksakahjustusega (Childi-Pugh C) patsientidel ei ole uuritud, seetõttu ei saa annustamissoovitusi raske maksakahjustusega patsientide kohta anda (vt lõik 4.4).

Neerukahjustus

Neerukahjustusega isikutel ei ole annuse kohandamine vajalik. Elatsestrandi kasutamist raske neerukahjustusega patsientidel ei ole uuritud, seetõttu ei saa annustamissoovitusi raske neerukahjustusega patsientide kohta anda (vt lõik 5.2).

Lapsed

ORSERDU ohutus ja efektiivsus lastel alates sünnist kuni 18 aastani ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

ORSERDU on suukaudseks kasutamiseks.

Tabletid tuleb tervelt alla neelata. Neid ei tohi enne allaneelamist katki närida, purustada ega osadeks jagada. Patsiendid peavad võtma oma ORSERDU annuse iga päev samal ajal. ORSERDU tuleb manustada koos kerge einega. Manustamine koos toiduga võib vähendada ka iiveldust ja oksendamist (vt lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Maksakahjustus

ORSERDU metaboliseerub maksas ja maksafunktsiooni kahjustus võib suurendada kõrvaltoimete tekkimise riski. Seetõttu tuleb olla ORSERDU kasutamisel maksakahjustusega patsientidel ettevaatlik ning patsiente tuleb regulaarselt ja hoolikalt jälgida kõrvaltoimete tekkimise suhtes. Mõõduka maksakahjustusega patsientidele tuleb manustada elatsestranti ettevaatlikult annuses 258 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 4.2). Kliiniliste andmete puudumise tõttu ei ole elatsestranti soovitatav raske maksakahjustusega patsientidel (Childi-Pugh C) kasutada (vt lõik 4.2).

Samaaegne kasutamine CYP3A4 inhibiitoritega

ORSERDU manustamist samaaegselt tugevate CYP3A4 inhibiitoritega, sealhulgas klaritromütsiini, indinaviiri, itrakonasooli, ketokonasooli, lopinaviiri/ritonaviiri, nefasodooni, nelfinaviiri, posakonasooli, sakvinaaviiri, telapreviiri, telitromütsiini, vorikonasooli ja greibi või greibimahлага, tuleb vältida. Tuleb kaaluda samaaegselt alternatiivse ravimi kasutamist, mis potentsiaalselt CYP3A4 ei inhibeeri või inhibeerib minimaalselt. Kui tugeva CYP3A4 inhibiitori kasutamist ei saa vältida, tuleb ORSERDU annust kohandada (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

ORSERDU manustamist samaaegselt mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega, sealhulgas aprepitandi, tsiprofloksatsiini, konivaptaani, krisotiniibi, tsüklosporiini, diltiaseemi, dronedarooni, erütromütsiini, flukonasooli, fluvoksamiini, greibimahla, imatiniibi, isavukonasooli, tofisopaami ja verapamiiliga, tuleb vältida. Tuleb kaaluda samaaegselt alternatiivse ravimi kasutamist, mis potentsiaalselt CYP3A4 ei inhibeeri või inhibeerib minimaalselt. Kui mõõduka CYP3A4 inhibiitori kasutamist ei saa vältida, tuleb ORSERDU annust kohandada (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

Samaaegne kasutamine CYP3A4 indutseerijatega

ORSERDU manustamist samaaegselt tugevate CYP3A4 indutseerijatega, sealhulgas fenütoiini, rifampitsiini, karbamasepiini ja naistepunaga (*Hypericum perforatum*), tuleb vältida. Tuleb kaaluda samaaegselt alternatiivse ravimi kasutamist, mis potentsiaalselt CYP3A4 ei indutseeri või indutseerib minimaalselt. Kui tugeva CYP3A4 indutseerija kasutamist ei saa vältida, tuleb ORSERDU annust kohandada (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

ORSERDU manustamist samaaegselt mõõdukate CYP3A4 indutseerijatega, sealhulgas bosentaani, tsenobamaadi, dabrafeniibi, efavirensi, etraviriini, lorlatiniibi, fenobarbitaali, primidooni ja sotorasiibiga, tuleb vältida. Tuleb kaaluda samaaegselt alternatiivse ravimi kasutamist, mis potentsiaalselt CYP3A4 ei indutseeri või indutseerib minimaalselt. Kui mõõduka CYP3A4 indutseerija kasutamist ei saa vältida, tuleb ORSERDU annust kohandada (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

Trombemboolia nähud

Trombemboolia nähte täheldatakse kaugelearenenud rinnavähiga patsientidel sageli ning neid on täheldatud ORSERDU kliinilistes uuringutes (vt lõik 4.8). Seda tuleb ORSERDU määramisel riskiga patsientidele arvesse võtta.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

ORSERDU't metaboliseerib eelkõige CYP3A4 ning see on orgaanilisi anioone transportiva polüpeptiidi 2B1 (OATP2B1) substraat. ORSERDU on P-glükoproteiini (P-gp) ja rinnavähi resistentsusvalgu (BCRP) väljavoolu transporterite inhibiitor.

Teiste ravimite toime ORSERDU'le

CYP3A4 inhibiitorid

Tugeva CYP3A4 inhibiitori itrakonasooli (200 mg üks kord ööpäevas 7 päeva jooksul) manustamisel koos ORSERDU'ga (172 mg üks kord ööpäevas 7 päeva jooksul) suurenesid elatsestrandi plasmakontsentratsioon (AUC_{inf}) ja maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}) tervetel uuringus osalejatel vastavalt 5,3 ja 4,4 korda.

Füsioloogiapõhised farmakokineetika (PBPK) simulatsioonid vähiga patsientidel näitasid, et 345 mg elatsestrandi ja 200 mg itrakonasooli korduvate annuste samaaegsel manustamisel üks kord ööpäevas võivad elatsestrandi tasakaalukontsentratsiooni seisundis AUC ja C_{max} suureneda vastavalt 5,5 ja 3,9 korda, mis võib suurendada kõrvaltoimete tekkimise riski.

PBPK simulatsioonid vähiga patsientidel näitasid, et 345 mg elatsestrandi ja mõõdukate CYP3A4 inhibiitorite korduvate annuste samaaegsel manustamisel üks kord ööpäevas võivad elatsestrandi tasakaalukontsentratsiooni seisundis AUC ja C_{max} suureneda flukonasooli korral (200 mg üks kord ööpäevas) vastavalt 2,3 ja 1,9 korda ja erütromütsiini korral (500 mg neli korda ööpäevas) vastavalt 3,9 ja 3,0 korda, mis võib suurendada kõrvaltoime tekkimise riski.

CYP3A4 indutseerijad

Tugeva CYP3A4 indutseerija rifampitsiini (600 mg üks kord ööpäevas 7 päeva jooksul) manustamisel koos ORSERDU 345 mg ühekordse annusega vähenesid elatsestrandi plasmakontsentratsioon (AUC_{inf}) ja maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}) tervetel uuringus osalejatel vastavalt 86% ja 73%, mis võib vähendada elatsestrandi aktiivsust.

PBPK simulatsioonid vähiga patsientidel näitasid, et 345 mg elatsestrandi ja 600 mg rifampitsiini korduvate annuste samaaegsel manustamisel üks kord ööpäevas võivad elatsestrandi tasakaalukontsentratsiooni seisundis AUC ja C_{max} väheneda vastavalt 84% ja 77%, mis võib vähendada elatsestrandi aktiivsust.

PBPK simulatsioonid vähiga patsientidel näitasid, et 345 mg elatsestrandi ja mõõduka CYP3A4 indutseerija efavirensi (600 mg) korduvate annuste samaaegsel manustamisel üks kord ööpäevas võivad elatsestrandi tasakaalukontsentratsiooni seisundis AUC ja C_{max} väheneda vastavalt 57% ja 52%, mis võib vähendada elatsestrandi aktiivsust.

OATP2B1 inhibiitorid

Elatsestrant on OATP2B1 substraat *in vitro*. Kuna ei saa välistada, et OATP2B1 inhibiitorite samaaegsel manustamisel võib elatsestrandi kontsentratsioon suureneda, mis võib suurendada kõrvaltoimete tekkimise riski, on ORSERDU samaaegsel kasutamisel OATP2B1 inhibiitoritega soovitatav olla ettevaatlik.

ORSERDU toime teistele ravimitele

P-gp substraadid

ORSERDU (345 mg, ühekordne annus) samaaegsel manustamisel digoksiiniga (0,5 mg, ühekordne annus) suurenes digoksiini kontsentratsioon C_{max} -i puhul 27% ja AUC puhul 13%. Digoksiini manustamist tuleb jälgida ja selle annust vajaduse korral vähendada.

ORSERDU samaaegsel kasutamisel teiste P-gp substraatidega võivad nende kontsentratsioonid suureneda, mis võib suurendada P-gp substraatidega seotud kõrvaltoimeid. Samaaegselt manustatavate P-gp substraatide annust tuleb vähendada nende ravimi omaduste kokkuvõtte põhjal.

BCRP substraadid

ORSERDU (345 mg, ühekordne annus) samaaegsel manustamisel rosuvastatiiniga (20 mg, ühekordne annus) suurenes rosuvastatiini kontsentratsioon C_{max} -i puhul 45% ja AUC puhul 23%. Rosuvastatiini manustamist tuleb jälgida ja selle annust vajaduse korral vähendada.

ORSERDU samaaegsel kasutamisel teiste BCRP substraatidega võivad nende kontsentratsioonid suurenedada, mis võib suurendada BCRP substraatidega seotud kõrvaltoimeid. Samaaegselt manustatavate BCRP substraatide annust tuleb vähendada nende ravimi omaduste kokkuvõtte põhjal.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised / rasestumisvastased vahendid meestel ja naistel

ORSERDU't ei tohi kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid. Võttes arvesse elatsestrandi toimet mehhanismi ja reproduktsoonitoksilisuse uuringutest loomadega saadud leide, võib ORSERDU rasedatele manustamisel avaldada kahjulikku toimet lootele. Fertiilses eas naised peavad ravi ajal ORSERDU'ga ja üks nädal pärast viimast annust kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Elatsestrandi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). ORSERDU't ei tohi kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid. Enne ravi alustamist ORSERDU'ga tuleb kontrollida fertiilses eas naise raseduse suhtes. Kui patsient rasestub ORSERDU kasutamise ajal, tuleb teda hoiatada potentsiaalse ohu suhtes lootele ja potentsiaalse raseduse katkemise riski suhtes.

Imetamine

Ei ole teada, kas elatsestrant/metaboliidid erituvad rinnapiima. Potentsiaalselt tõsiste kõrvaltoimete tekkimise tõttu rinnapiimaga toidetaval imikul ei ole rinnaga toitmine soovitatav ravi ajal ORSERDU'ga ja ühe nädala jooksul pärast ORSERDU viimast annust.

Fertiilsus

Loomkatsete tulemuste (vt lõik 5.3) ja ravimi toimet mehhanismi põhjal võib ORSERDU kahjustada reproduktsoonivõimeliste naiste ja meeste fertiilsust.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

ORSERDU ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Kuna aga mõnedel elatsestranti kasutanud patsientidel on esinenud väsimust, asteeniat ja unetust (vt lõik 4.8), tuleb neid kõrvaltoimeid täheldanud patsientidel olla autojuhtimisel või masinate käsitsemisel ettevaatlik.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamad ($\geq 10\%$) ORSERDU kasutamisel esinenud kõrvaltoimed olid iiveldus, triglütseriidide sisalduse suurenemine, kolesteroolisisalduse suurenemine, oksendamine, väsimus, düspepsia, kõhulahtisus, kaltsiumisisalduse vähenemine, seljavalu, kreatiiniisisalduse suurenemine, artralgia, naatriumisisalduse vähenemine, kõhukinnisus, peavalu, kuumahood, kõhuvalu, aneemia, kaaliumisisalduse vähenemine jaalaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine. Elatsestrandi kõige sagedamad ≥ 3 . astme ($\geq 2\%$) kõrvaltoimed olid iiveldus (2,7%), ASAT-i aktiivsuse suurenemine (2,7%), ALAT-i aktiivsuse suurenemine (2,3%), aneemia (2%), seljavalu (2%) ja luuvalu (2%).

Tõsised kõrvaltoimed, mida esines $\geq 1\%$ -l patsientidest, olid iiveldus, düspnoe ja trombemboolia (venoosne).

Tõsised kõrvaltoimed, mille tõttu $\geq 1\%$ patsientidest ravi katkestas, olid iiveldus ja isu vähenemine.

Tõsine kõrvaltoime, mille tõttu $\geq 1\%$ -l patsientidest annust vähendati, oli iiveldus.

Kõrvaltoimed, mille tõttu $\geq 1\%$ -l patsientidest annustamine katkestati, olid iiveldus, kõhuvalu,alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, oksendamine, lööve, luuvalu, isu vähenemine, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine ja kõhulahtisus.

Kõrvaltoimete tabel

Allpool loetletud kõrvaltoimed esinesid elatsestrandi kasutamisel 301 rinnavähiga patsiendil kolmes avatud uuringus (RAD1901-105, RAD1901-106 ja RAD1901-308), milles patsientidele manustati 400 mg elatsestranti üks kord ööpäevas ainsa ravimina. Kõrvaltoimete esinemissagedused põhinevad ükskõik millisel põhjusel tekkinud kõrvaltoimete esinemissagedustel elatsestranti soovitatud annuses ettenähtud näidustuse korral kasutanud patsientidel, kuid laboratoorsete näitajate muutuste sagedused põhinevad ravieelselt vähemalt 1 astme võrra halvenemisel ja ≥ 3 . astmeni halvenemisel. Ravi kestuse mediaan oli 85 päeva (vahemikus 5 kuni 1288).

Kliiniliste uuringute põhjal esitatud kõrvaltoimete esinemissagedused põhinevad juhtude esinemissagedustel kõigil põhjustel, seega osal kõrvaltoimete juhtudest võib olla muu põhjus peale ravimi, näiteks haigus, teised ravimid või raviga mitteseotud põhjused.

Kõrvaltoimed on liigitatud esinemissageduste järgi järgmistesse rühmadesse Rahvusvaheliste Meditsiiniteaduste Organisatsioonide Nõukogu (*Council for International Organizations of Medical Sciences*, CIOMS) suuniste kohaselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 3. Kõrvaltoimed 345 mg elatsestrandiga monoteraapiana ravitud metastaatilise rinnavähiga patsientidel

	Elatsestrant N = 301	
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage	Kuseteede infektsioon
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Aneemia
	Sage	Lümfotsüütide arvu vähenemine
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage	Isu vähenemine
Psühhiaatrilised häired	Sage	Unetus
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu
	Sage	Pearinglus, minestamine
Vaskulaarsed häired	Väga sage	Kuumahood*
	Aeg-ajalt	Trombembolia (venoosne)*
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	Düspnoe, köha*
Seedetrakti häired	Väga sage	Iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhukinnisus, kõhuvalu*, düspepsia*
	Sage	Stomatiit
Maksa ja sapiteede häired	Aeg-ajalt	Äge maksapuudulikkus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Lööve*
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Artralgia, seljavalu
	Sage	Jäsemevalu, lihaste ja luustiku valu rindkeres, luuvalu
	Väga sage	Väsimus

	Elatsestrant N = 301	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Asteenia
Uuringud	Väga sage	Aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, triglütseriidide sisalduse suurenemine, kolesteroolisisalduse suurenemine,alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, kaltsiumisisalduse vähenemine, kreatiniinisalduse suurenemine, naatriumisalduse vähenemine, kaaliumisisalduse vähenemine
	Sage	Aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres

* Esinemissagedus kohaldub sarnaste terminite rühma kohta.

Kõrvaltoimed on esitatud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse vähenemise järjekorras.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Iiveldus

Iiveldust esines 35%-l patsientidest. 3. kuni 4. astme iivelduse juhtumeid esines 2,5%-l patsientidest. Iiveldus tekkis üldjuhul varakult, mediaanne aeg esmakordse tekkimiseni oli 14 päeva (vahemik: 1 kuni 490 päeva). Iiveldust esines sagedamini esimese tsükli jooksul ning alates 2. tsüklis edasistes tsüklites (s.t aja jooksul) iivelduse esinemissagedus üldjuhul vähenes. Iiveldusevastast profülaktilist ravi määrati elatsestrandi rühmas 12 (5%) uuringus osalejale ja 28 (11,8%) uuringus osalejat said ravi ajal iivelduse raviks antiemeetikumi.

Eakad

Uuringus RAD1901-308 manustati elatsestranti 104 patsiendile vanuses ≥ 65 aastat ja 40 patsiendile vanuses ≥ 75 aastat. Seedetrakti häireid esines sagedamini ≥ 75 aasta vanustel patsientidel. Raviarst peab patsienti jälgima ravi ajal tekkivate kõrvaltoimete suhtes, sealhulgas võtma individuaalsete sekkumiste valimisel arvesse patsiendi vanust ja kaasnevaid haigusi.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes oli kõige suurem manustatud ORSERDU annus 1000 mg ööpäevas. Soovitavast annusest suuremate annustega seostatud kõrvaltoimed olid kooskõlas väljakujunenud ohutusprofiiliga (vt lõik 4.8). Seedetrakti häirete (köhuvalu, iiveldus, düspepsia ja oksendamine) esinemissagedus ja raskus olid annusega seotud. ORSERDU üleannustamisele teadaolevat antidooti ei ole. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida ja üleannustamise ravi peab olema toetav ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: endokrinoloogiline ravi, antiöstrogeen, ATC-kood: L02BA04

Toimemehhanism

Tetrahüdronaftaleeni ühend elatsestrant on tugevatoimeline, selektiivne ja suukaudselt aktiivne östrogeneeni retseptor- α (ER α) antagonist ja lagundaja.

Farmakodünaamilised toimed

Elatsestrant inhibeerib ER α -positiivsete rinnavähi rakkude östradiolist sõltuvat ja sõltumatut kasvu, sealhulgas östrogeneeni retseptori 1 (*ESR1*) geenimutatsioonidega mudelites. Elatsestrandil oli tugev kasvajakavastane aktiivsus patsientidelt võetud ksenograafi mudelites, millel oli varem kasutatud mitut endokrinoloogilist ravi ja milles olid metsiktüüpi *ESR1* või *ESR1*-geeni mutatsioonid ligandiga seondumise domeenis.

ER+ kaugelearenenud rinnavähiga patsientidel, kes olid varem saanud mediaanselt 2,5 endokrinoloogilise ravi kuuri ja kellele manustati 400 mg elatsestranddivesinikkloriidi (345 mg elatsestranti) ööpäevas, oli kasvajas 16 α -18F-fluoro-17 β -östradioli (FES) omastamise mediaanne vähenemine ravieelselt 14. päevani 88,7%, mis näitas ER-i vähemat kättesaadavust ja FES-PET/CT-ga mõõdetud kasvajakavastast aktiivsust varem endokrinoloogilist ravi saanud patsientidel.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

ORSERDU efektiivsust ja ohutust ER+/HER2- kaugelearenenud rinnavähiga patsientidel pärast varasemat endokrinoloogilist ravi, kasutamisel kombinatsioonis CDK4/6 inhibiitoriga, hinnati randomiseeritud, avatud, aktiivse kontrollrühmaga mitmekeskuselises uuringus RAD1901-308, milles ORSERDU't võrreldi standardraviga (fulvestrant varem metastaatilise haiguse raviks aromataasi inhibiitoreid saanud patsientidel ning aromataasi inhibiitorid varem metastaatilise haiguse raviks fulvestranti saanud patsientidel). Tingimustele vastavad patsiendid olid menopausijärgses eas naised ja mehed, kelle haigus oli taastekkinud või progresseerunud pärast vähemalt 1 ja mitte rohkem kui 2 varasemat endokrinoloogilise ravi kuuri. Kõigil patsientidel olid nõutavad Ida Onkoloogia Koostöörühma (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) järgi sooritusvõime staatus 0 või 1 ja hinnatavate kahjustuste olemasolu soliidtuumorite ravivastuse hindamiskriteeriumite (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST, version 1.1) järgi, s.t mõõdetav haigus või ainult luukude hõlmav haigus hinnatavate kahjustustega. Varasema endokrinoloogilise ravi hulka pidi kuuluma kombinatsioonravi CDK4/6 inhibiitoriga ja mitte rohkem kui 1 varasem metastaatilise rinnavähi tsütotoksilise keemiaravi kuur. Patsiendid pidid olema endokrinoloogilise monoterapia sobivad kandidaadid. Süмптоomaatilise metastaatilise siseelundite haigusega patsiendid, kaasneva südamehaigusega patsiendid ja raske maksakahjustusega patsiendid jäeti välja.

Kokku 478 patsienti randomiseeriti suhtega 1 : 1 rühmadesse, kellele manustati suu kaudu üks kord ööpäevas 400 mg elatsestranddivesinikkloriidi (345 mg elatsestranti) või standardravi (239 elatsestrandi rühmas ja 239 standardravi rühmas), sealhulgas olid kokku 228 patsiendil (47,7%) ravieelsed *ESR1* mutatsioonid (115 patsienti elatsestrandi rühmas ja 113 patsienti standardravi rühmas). Standardravi rühma randomiseeritud 239 patsiendist manustati 166-le fulvestranti ja 73-le aromataasi inhibiitorit, mille hulgas olid anastrosool, letrosool või eksemestaan. Randomiseerimisel stratifitseeriti osalejad *ESR1* mutatsioonide olemasolu järgi (*ESR1*-mut vs *ESR1*-mut-nd [*ESR1* mutatsioone ei tuvastatud]) rühma, varasema fulvestrandiga saadud ravi (jah vs ei) ja siseelundite metastaaside (jah vs ei) järgi. *ESR1* mutatsiooni staatus määrati vereringes sisalduva kasvaja deoksüribonukleiinhappe (ctDNA) järgi, kasutades Guardant360 CDx analüüsi, ja see piirdus *ESR1* missenssmutatsioonidega ligandiga seonduvas domeenis (koodonid 310 kuni 547).

Patsientide ravieelne mediaanne vanus (ORSERDU vs standardravi) oli 63,0 aastat (vahemik 24...89) vs 63,0 (vahemik 32...83) ning 45,0% olid üle 65 aasta vanused (43,5 vs 46,4). Enamik patsiente olid naised (97,5% vs 99,6%) ja enamik patsiente olid valgenahalised (88,4% vs 87,2%), millele järgnesid asiaadid (8,4% vs 8,2%), mustanahalised või afroameeriklased (2,6% vs 4,1%) ja muud/teadmata (0,5% vs 0,5%). Ravieelne sooritusvõime staatus ECOG-i järgi oli 0 (59,8% vs 56,5%), 1 (40,2% vs 43,1%) või > 1 (0% vs 0,4%). *ESR1*-mutatsiooniga kasvajakaga patsientide demograafilised andmed

esindasid üldiselt laiemat uuringu populatsiooni. ORSERDU kasutamise mediaanne kestus oli 2,8 kuud (vahemik: 0,4 kuni 24,8).

Peamine efektiivsuse tulemusnäitaja oli progresseerumisvaba elulemus (*progression-free survival*, PFS) sõltumatu läbivaatuskomitee (*Independent Review Committee*, IRC) hinnangul kõigil patsientidel, s.t sealhulgas *ESRI* mutatsiooniga patsientidel, ja *ESRI* mutatsioonidega patsientidel. Statistiliselt olulist kasu PFS-ile täheldati kõigil patsientidel, Orserdu rühmas oli PFS-i mediaan 2,79 kuud võrreldes 1,91 kuuga standardravi rühmas (HR= 0,70, 95% CI: 0,55; 0,88). Efektiivsusega seotud tulemused on esitatud tabelis 4 ja joonisel 1 *ESRI* mutatsioonidega patsientide kohta.

Tabel 4. Efektiivsusega seotud tulemused *ESRI* mutatsioonidega patsientidel (piltuuringute pimendatud läbivaatuskomitee hinnangul)

	ORSERDU	Standardravi
Progresseerumisvaba elulemus (PFS)	N = 115	N = 113
PFS-i juhtude arv, n (%)	62 (53,9)	78 (69,0)
Mediaanne PFS-i kuude arv* (95% CI)	3,78 (2,17; 7,26)	1,87 (1,87; 2,14)
Riskitiheduste suhe** (95% CI)	0,546 (0,387; 0,768)	
p-väärtus (stratifitseeritud logaritmiline astaktest)	0,0005	
Üldine elulemus (OS)	N = 115	N = 113
OS-i juhtude arv, n (%)	61 (53)	60 (53,1)
Mediaanne OS-i kuude arv* (95% CI)	24,18 (20,53; 28,71)	23,49 (15,64; 29,90)
Riskitiheduste suhe** (95% CI)	0,903 (0,629; 1,298)	

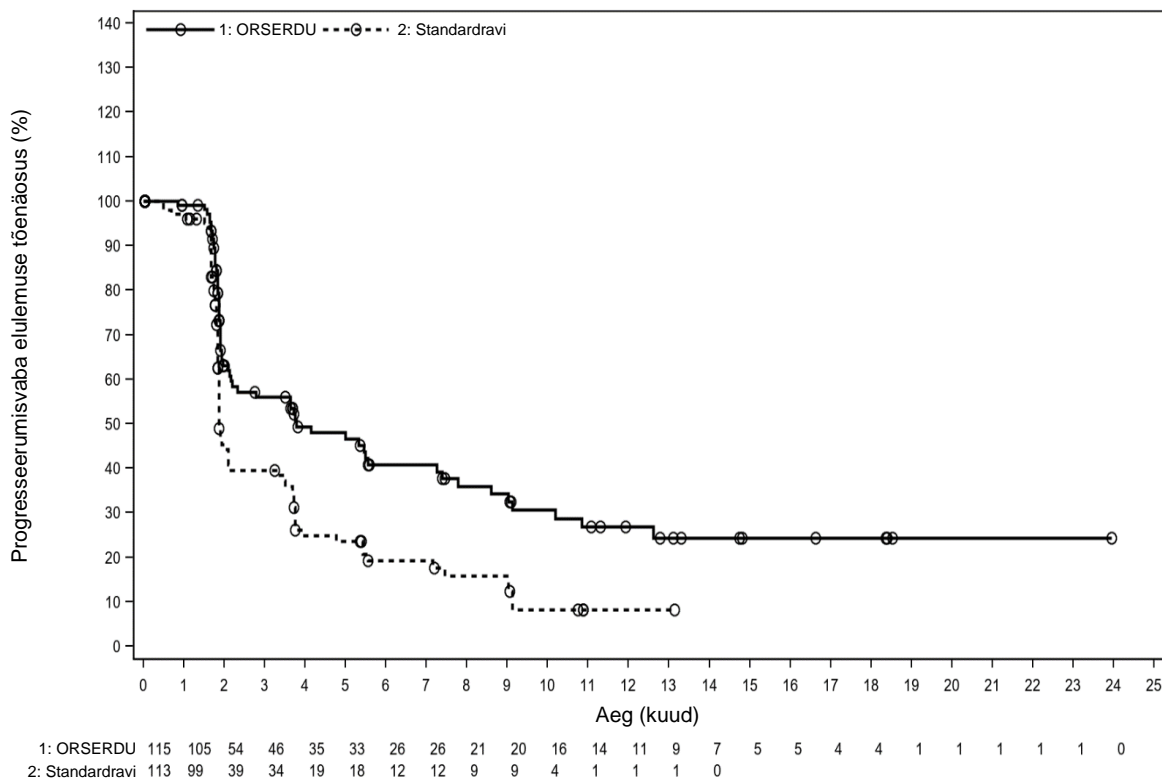
CI = usaldusvahemik; *ESRI* = östrogeeni retseptor 1; PFS = progresseerumisvaba elulemus.

* Hindamine Kaplani-Meieri järgi; 95% CI Brookmeyer-Crowley meetodi põhjal lineaarset transformatsiooni kasutades.

** Coxi võrdeliste riskide mudelist, stratifitseeritud varasema fulvestrandiga saadud ravi (jah vs ei) ja siseelundite metastaaside (jah vs ei) järgi.

PFS-i andmed on 06. septembri 2021 seisuga ja OS-i andmed 02. septembri 2022 seisuga.

Joonis 1. PFS *ESRI* mutatsiooniga patsientidel (piltuuringute pimendatud läbivaatuskomitee hinnangul)



Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama ORSERDU' ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta rinnavähi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Elatsestrandi suukaudne biosaadavus on ligikaudu 10%. Stabiilne olek saavutatakse pärast üks kord ööpäevas annustamist 6. päevaks. Annustel ≥ 50 mg (soola kujul) suurenevad C_{max} ja AUC veidi rohkem kui annusega proportsionaalselt.

Imendumine

Elatsestrant imendus pärast suukaudset manustamist kiiresti, C_{max} saavutati 1...4 tunniga. Pärast elatsestrandi 345 mg ühekordse annuse manustamist täis kõhuga oli C_{max} -i geomeetriline keskmine 52,86 ng/ml (variatsioonikoefitsient [CV%] 35,2%) ja AUC_{inf} oli 1566 ng*h/ml (38,4% CV). Tasakaalukontsentratsiooni seisundis on prognoositavad mediaanne [min, max] plasmakontsentratsioon 4 tundi pärast annust (C_{4h}) ja AUC vastavalt 108 ng/ml [27,5...351] ja 2190 ng*h/ml [461...8470].

Toidu mõju

345 mg elatsestrandi tableti manustamisel suure rasvasisaldusega ja suure kalorsusega toidukorraga suurenesid C_{max} ja AUC vastavalt 40% ja 20% võrreldes tühja kõhuga manustamisega. Tableti manustamisel koos kerge einega suurenesid C_{max} ja AUC sarnaselt, s.t vastavalt 30 ja 20%. Toiduga manustamine võib vähendada kõrvaltoimeid seedetraktile.

Jaotumine

Elatsestrant seondub plasmavalkudega > 99% ja sõltumata kontsentratsioonist ja maksakahjustuse seisundist. Elatsestrant läbib vere-aju barjääri annusest sõltuvalt. Pärast elatsestrandi manustamist üks

kord ööpäevas 7 päeva järjest olid elatsestrandi mediaansed kontsentratsioonid liikvoris annuste 200 ja 500 mg korral vastavalt 0,0966 ng/ml ja 0,155 ng/ml.

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal jaotub elatsestrant ulatuslikult kudedes hinnangulise perifeerse jaotusruumalaga 5411 l. Elatsestrandi hinnanguline keskne jaotusruumala tasakaalukontsentratsiooni seisundis on 422 l.

Biotransformatsioon

Elatsestrant oli inimese vereplasmas väheoluline komponent (< 10% plasma radioaktiivsusest). Peamine metaboliit inimese vereplasmas oli 4-[2-(etiüülamino)etiül]bensoehappe (EAEBA) glükuroniid (ligikaudu 41% plasma radioaktiivsusest). Elatsestranti metaboliseerib peamiselt CYP3A4 koos CYP2A6 ja CYP2C9 potentsiaalse väikese panusega.

Eritumine

Elatsestrandi prognoositav poolväärtusaeg on ligikaudu 30 tundi. Pärast ühekordset annust oli elatsestrandi keskmine (% CV) kliirens 220,3 l/h (38,4%). Tasakaalukontsentratsiooni seisundis on elatsestrandi prognoositav keskmine (% CV) kliirens 186 l/h (43,5%).

Pärast 345 mg radiomärgistusega elatsestrandi ühekordset suukaudset annust eritus 81,5% (enamasti muutumatul kujul) väljaheitega ja 7,53% (jääkidenähtu muutumatul kujul) uriiniga. Elatsestrandi neerukliirens on väga väike ($\leq 2,3$ ml/min) ja see eritus oksüdatiivse metabolismi teel ja väljaheitega.

Eriühmad

Vanuse, kehakaalu ja soo mõju

Vähiga patsientide populatsiooni farmakokineetika analüüsides andmete põhjal ei ole annuse kohandamine kehakaalu, vanuse ja soo põhjal vajalik.

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega (Child-Pugh A) ja normaalse maksafunktsiooniga uuringus osalejatel olid C_{max} -i ja AUC väärtused pärast 176 mg elatsestrandi ühekordse annuse manustamist sarnased. Mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh B) rühmas olid AUC_{0-t} (76%) ja $AUC_{0-\infty}$ (83%) oluliselt suuremad võrreldes nendega normaalse maksafunktsiooniga uuringus osalejate rühmas. C_{max} väärtused olid normaalse maksafunktsiooniga ja mõõduka maksakahjustusega rühmades sarnased.

Eritumise poolväärtusaja ($t_{1/2}$) geomeetiline keskmine kaldus maksakahjustuse raskusastme suurenedes pikenema. Elatsestrandi kasutamist raske maksakahjustusega (Child-Pugh C) patsientidel ei ole uuritud.

PBPK modelleerimisel 345 mg elatsestrandiga prognoositi tasakaalukontsentratsiooni seisundis AUC ja C_{max} suurenemist mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega uuringus osalejatel vastavalt 2,14 ja 1,92 korda võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Elatsestrandil leiti olevat vähene äge toksilisus. Korduvtoksilisuse uuringus rottide ja ahvidega põhjustas täheldatud toimeid elatsestrandi antiöstrogeenne aktiivsus, eelkõige emasloomade reproduktiivsüsteemis, aga ka teistes hormoonide suhtes tundlikes elundites, nagu rinnanääre, ajuripats ja munandid. Ahvidel täheldati sporaadilist oksendamist ja kõhulahtisust. Peale selle suurenes pikaajalistes uuringutes (rottidel 26 nädalat ja jaava makaakidel 39 nädalat) rottidel mao mittenäärmelise osa limaskestast epiteelkoe vakuolisatsioon ning nii rottidel kui ka ahvidel täheldati vakuoliseerunud makrofaagide infiltratsiooni peensooles. Ahvidel tekkis see toime süsteemse kontsentratsiooni tasemel, mis moodustas ligikaudu 70% kontsentratsioonist inimesel.

Elatsestrant ei olnud Ames testi, inimese lümfotsüütide kromosoomide aberratsioonide ja rottide mikrotoomade testi järgi potentsiaalselt genotoksiline.

Fertiilsust loomadel ei uuritud. Korduvtoksilisuse uuringutes täheldati fertiilsusega seotud toimeid rottide ja ahvide emasloomade reproduktiivtraktis; need toimed tekkisid inimesel maksimaalse soovitatava annusega saavutatavatest kontsentratsioonidest madalamatel kontsentratsioonidel. Inimesel saavutatavast kontsentratsioonist 2,7 korda suurematel kontsentratsioonitasemetel täheldati ka Leydigi rakkude väiksemat rakulisust rottide munandites.

Embrüo-loote arengu uuringutes rottidel põhjustas elatsestrandi suukaudne manustamine emasloomal toksilisust (kehakaalu langus, vähene toidutarbimine, punane tupeeritis) ja suurenenud resorptsioone, suurenenud implantatsioonijärgseid kadusid ja elusloodete arvu vähenemist ning loodete kõrvalekaldeid ja vääramenguid inimesel maksimaalse soovitatava annusega saavutatavatest kontsentratsioonidest madalamatel kontsentratsioonidel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos (E460)
Mikrokristalliline tselluloos ränidioksiidiga
Krospovidoon (E1202)
Magneesiumstearaat (E470b)
Kolloidne ränidioksiid (E551)

Õhuke polümeerikate

Opadry II 85F105080 Blue, mis sisaldab polüvinüülalkoholi (E1203), titaandioksiidi (E171), makrogooli (E1521), talki (E553b) ja briljantsinist FCF-alumiiniumlakki (E133).

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

ORSERDU on pakitud alumiinium-alumiiniumblistritesse, mis on pappkarbis.

ORSERDU 86 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Pakendis on 28 õhukese polümeerikattega tabletti: 4 blisterit, igas 7 tabletti.

ORSERDU 345 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Pakendis on 28 õhukese polümeerikattega tabletti: 4 blisterit, igas 7 tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10
1043 AP Amsterdam
Madalmaad

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/23/1757/001
EU/1/23/1757/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15. september 2023

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10
1043 AP Amsterdam
Madalmaad

Berlin Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Saksamaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ORSERDU 86 mg õhukese polümeerikattega tabletid
elitsestrant

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 86,3 mg elitsestranti (divesinikkloriidina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett
28 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10
1043 AP Amsterdam
Madalmaad

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/23/1757/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

ORSERDU 86 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ORSERDU 86 mg õhukese polümeerikattega tabletid
elatsestrant

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Stemline Therapeutics B.V.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAPPKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ORSERDU 345 mg õhukese polümeerikattega tabletid
elitsestrant

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 345 mg elitsestranti (divesinikkloriidina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett
28 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10
1043 AP Amsterdam
Madalmaad

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/23/1757/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

ORSERDU 345 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ORSERDU 345 mg õhukese polümeerikattega tabletid.
elatsestrant

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Stemline Therapeutics B.V.

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

ORSERDU 86 mg õhukese polümeerikattega tabletid ORSERDU 345 mg õhukese polümeerikattega tabletid elatsestrant

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on ORSERDU ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne ORSERDU võtmist
3. Kuidas ORSERDU't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas ORSERDU't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on ORSERDU ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on ORSERDU

ORSERDU sisaldab toimeainena elatsestranti, mis kuulub selektiivsete östrogeeni retseptori lagundajate ravimirühma.

Milleks ORSERDU't kasutatakse

Seda ravimit kasutatakse kaugelearenenud või teistesse kehaosadesse levinud (metastaatilise) spetsiifilise rinnavähi vormi raviks menopausijärgses eas naistel ja täiskasvanud meestel. Seda võib kasutada sellise rinnavähi raviks, mis on östrogeeni retseptor (ER)-positiivne, mis tähendab, et vähirakkude pinnal on hormoon östrogeeni retseptorid, ning inimese epidermaalse kasvufaktori retseptor 2 (HER2)-negatiivne, mis tähendab, et vähirakkude pinnal on seda retseptorit vähe või see puudub. ORSERDU't kasutatakse monoteerapiana (ainsa ravimina) patsientidel, kelle vähk ei ole allunud vähemalt ühele hormoonravi kuurile, sealhulgas CDK 4/6 inhibiitoriga, või on pärast seda progresseerunud, ja kellel on *ESR1*-geenis teatavad muutused (mutatsioonid).

Arst võtab teilt vereproovi analüüsiks nende *ESR1* mutatsioonide suhtes. Raviks ORSERDU'ga peab tulemus olema positiivne.

Kuidas ORSERDU toimib

Östrogeeni retseptorid on rühm rakkudes sisalduvaid valke. Need aktiveeruvad, kui hormoon östrogeen nendega seondub. Nende retseptoritega seondudes võib östrogeen mõnel juhul stimuleerida vähirakkude kasvumist ja paljunemist. ORSERDU sisaldab toimeainena elatsestranti, mis seondub vähirakkudes östrogeeni retseptoritega ja takistab nende toimimist. Östrogeeni retseptorite blokeerimise ja hävitamisega võib ORSERDU vähendada rinnavähi kasvu ja levikut ja aidata vähirakke surmata.

Kui teil on küsimusi ORSERDU toime kohta või miks see ravim on teile määratud, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

2. Mida on vaja teada enne ORSERDU võtmist

ORSERDU't ei tohi kasutada

- kui olete elatsestrandi või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne ORSERDU võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga

- kui teil on maksahaigus (maksahaigused on näiteks tsirroos (maksa armistumine), maksakahjustus või kolestaatiline kollatõbi naha ja silmade kollasus sapi maksast eritumise vähenemise tõttu)). Arst jälgib teid regulaarselt ja hoolikalt kõrvaltoimete suhtes.

Kaugelearenenud rinnavähi korral on teil suurenenud veenides (veresoonte liik) verehüüvete tekkimise risk. Ei ole teada, kas ka ORSERDU suurendab seda riski.

Lapsed ja noorukid

ORSERDU't ei tohi anda alla 18 aasta vanustele lastele ja noorukitele.

Muud ravimid ja ORSERDU

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. See on vajalik, sest ORSERDU võib mõjutada mõningate teiste ravimite toimet. Mõningad teised ravimid võivad mõjutada ka ORSERDU toimet.

Öelge oma arstile, kui võtate mõnda järgmist ravimit:

- antibiootikumid bakteriaalsete infektsioonide raviks (nt tsiprofloksatsiin, klaritromütsiin, erütromütsiin, rifampitsiin, telitromütsiin);
- vere madala naatriumisalduse ravim (nt konivaptaan);
- depressiooniravimid (nt nefasodoon või fluvoksamiin);
- ravim ärevuse ja alkoholi ärajätusündoomi raviks (nt tofisopaam);
- ravimid teiste vähivormide raviks (nt krisotiniib, dabrafeniib, imatiniib, lorlatiniib või sotorasiib);
- kõrge vererõhu või rinnus esineva valu ravimid (nt bosentaan, diltiaseem või verapamiil);
- ravimid seeninfektsioonide raviks (nt flukonasool, isavukonasool, itrakonasool, ketokonasool, posakonasool või vorikonasool);
- ravimid HIV-infektsiooni raviks (nt efavirens, etraviriin, indinaviir, lopinaviir, ritonaviir, nelfinaviir, sakvinaaviir või telapreviir);
- ravimid südame rütmihäirete raviks (nt digoksiin, dronedaroon või kinidiin);
- elundisiirdamisel kasutatavad ravimid äratõuke ennetamiseks (nt tsüklosporiin);
- südame-veresoonkonna nähtude ennetamiseks ja kõrge kolesteroolitaseme raviks kasutatavad ravimid (nt rosuvastatiin);
- krambihooegade ennetamiseks kasutatavad ravimid (nt karbamasepiin, tsenobamaat, fenobarbitaal, fenütoiin või primidoon);
- ravimid oksendamise raviks (nt aprepitant);
- naistepuna sisaldavad taimsed depressiooniravimid.

ORSERDU koos toidu ja joogiga

Ravi ajal ORSERDU'ga ärge jooge greibimahla ega sööge greipi, sest see võib muuta ORSERDU sisaldust teie kehas ja suurendada ORSERDU kõrvaltoimeid (vt lõik 3 "Kuidas ORSERDU't võtta").

Rasedus, imetamine ja viljakus

Seda ravimit võib kasutada ainult menopausijärgses eas naistel ja meestel.

Rasedus

ORSERDU võib kahjustada sündimata last. ORSERDU't ei tohi võtta, kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda. Kui te arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Kui olete rasestumisvõimeline naine, peate kasutama ravi ajal ORSERDU'ga ja ühe nädala jooksul pärast ORSERDU kasutamise lõpetamist tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid. Küsige oma arstilt sobivate meetodite kohta. Kui olete rasestumisvõimeline naine, veendub teie arst enne ravi alustamist ORSERDU'ga teil raseduse puudumises. Selleks võidakse teha rasedustest.

Imetamine

Ravi ajal ORSERDU'ga ja ühe nädala jooksul pärast ORSERDU viimast annust ei tohi last rinnaga toita. Arst arutab teiega ravi ajal ORSERDU võtmisega raseduse või imetamise ajal kaasnevaid potentsiaalseid riske.

Viljakus

ORSERDU võib vähendada naiste ja meeste viljakust.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

ORSERDU ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Kuna aga mõnedel elatsestranti kasutanud patsientidel on esinenud väsimust, nõrkust ja unetust, tuleb neid kõrvaltoimeid täheldanud patsientidel olla autojuhtimisel või masinate käsitlemisel ettevaatlik.

3. Kuidas ORSERDU't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

ORSERDU't tuleb võtta koos toiduga, kuid vältides greibi söömist ja greibimahla söömist ravi ajal ORSERDU'ga (vt lõik 2 „ORSERDU koos toidu ja joogiga“). ORSERDU võtmine koos toiduga võib vähendada iiveldust ja oksendamist.

Võtke selle ravimi annus iga päev ligikaudu samal ajal. See aitab teil ravimi võtmist meeles pidada.

ORSERDU tabletid tuleb tervelt alla neelata. Neid ei tohi enne allaneelamist katki närida, purustada ega osadeks jagada. Ärge võtke tabletti, kui see on murdunud, pragunenud või muul viisil kahjustatud.

ORSERDU soovitatav annus on 345 mg (üks 345 mg õhukese polümeerikattega tablett) üks kord ööpäevas. Teie arst ütleb teile, mitu tabletti täpselt võtta. Teatud juhtudel (nt maksaprobleemide või kõrvaltoimete korral või kui kasutate ka teisi ravimeid, võib arst anda teile juhise võtta ORSERDU väiksem annus, nt 258 mg (kolm 86 mg tabletti) üks kord ööpäevas, 172 mg (kaks 86 mg tabletti) üks kord ööpäevas või 86 mg (üks 86 mg tablett) üks kord ööpäevas.

Kui te võtate ORSERDU't rohkem, kui ette nähtud

Kui arvate, et olete juhuslikult võtnud ORSERDU't rohkem, kui ette nähtud, öelge seda oma arstile või apteekrile. Ta otsustab, mida tuleb teha.

Kui unustate ORSERDU't võtta

Kui olete unustanud ORSERDU annuse võtta, võtke see kohe, kui meelde tuleb. Unustatud annuse võite võtta kuni 6 tundi pärast ettenähtud aega. Kui on möödunud rohkem kui 6 tundi või kui oksendate pärast annuse võtmist, jätkke selle päeva annus vahele ja võtke järgmine annus järgmisel päeval tavalisel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate ORSERDU võtmise

Ärge lõpetage ORSERDU kasutamist ilma eelnevalt oma arsti või apteekriga nõu pidamata. Kui lõpetate ravi ORSERDU'ga, võib teie seisund halveneda.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Öelge oma arstile või meditsiiniõele, kui märkate ükskõik millist järgmist kõrvaltoimet:

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- Söögiisu vähenemine
- Iiveldus
- Triglütseriidide ja kolesterooli sisalduse suurenemine veres
- Oksendamine
- Väsimus (kurnatus)
- Seedimatus (düspepsia)
- Kõhulahtisus
- Vere kaltsiumisisalduse vähenemine
- Seljavalu
- Vere kreatiniinisalduse suurenemine
- Liigesevalu (artralgia)
- Vere naatriumisalduse vähenemine
- Kõhukinnisus
- Peavalu
- Kuumahood
- Kõhuvalu
- Vere punaliblede vähesus vereanalüüsides (aneemia)
- Vere kaaliumisisalduse vähenemine
- Maksafunktsiooni näitajate suurenemine vereanalüüsides (alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine).

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- Käe- või jalavalu (jäsemevalu)
- Nõrkus (asteenia)
- Uriini koguvate ja väljutavate kehaosade infektsioon (kuseteede infektsioon)
- Köha
- Õhupuudus (düspnoe)
- Raskused magamajäämise ja une püsimisega (unetus)
- Maksafunktsiooni näitajate suurenemine vereanalüüsides (aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine)
- Lööve
- Lümfotsüütide (liik vere valgeliblesid) vähesus vereanalüüsides (lümfotsüütide arvu vähenemine)
- Luuvalu
- Pearinglus
- Rinnapiirkonna lihaste ja luudega seotud valu rinnus (luustiku ja lihaste valu rinnus)
- Suu ja huulte põletik (stomatiit)
- Minestamine (sünkoop).

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- Suurenenud verehüüvete tekkimise risk (trombembolia)*
- Maksapuudulikkus (äge maksapuudulikkus).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas ORSERDU't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blisterpakendil pärast Kõlblik kuni/EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate pakendil kahjustusi või avamismärke.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida ORSERDU sisaldab

- Toimeaine on elatsestrant.
 - * Üks 86 mg ORSERDU õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 86,3 mg elatsestranti.
 - * Üks 345 mg ORSERDU õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 345 mg elatsestranti.
- * Teised koostisosad on:

Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos (E460)
Mikrokristalliline tselluloos ränidioksiidiga
Krospovidoon (E1202)
Magneesiumstearaat (E470b)
Kolloidne ränidioksiid (E551)

Õhuke polümeerikate

Opadry II 85F105080 Blue, mis sisaldab polüvinüülalkoholi (E1203), titaandioksiidi (E171), makrogooli (E1521), talki (E553b) ja briljantsinist FCF-alumiiniumlakki (E133).

Kuidas ORSERDU välja näeb ja pakendi sisu

ORSERDU on saadaval õhukese polümeerikattega tablettidena alumiiniumblistrites.

ORSERDU 86 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Sinine kuni helesinine kaksikkumer, ümmargune õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „ME“ ja teine külj on sile. Läbimõõt: ligikaudu 8,8 mm.

ORSERDU 345 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Sinine kuni helesinine kaksikkumer, ovaalne õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „MH“ ja teine külj on sile. Suurus: ligikaudu 19,2 mm (pikkus), 10,8 mm (laius).

Pakendis on 28 õhukese polümeerikattega tabletti (4 blisterit, igas 7 tabletti).

Müügiloa hoidja

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10
1043 AP Amsterdam
Madalmaad

Tootja

Stemline Therapeutics B.V.
Basisweg 10
1043 AP Amsterdam
Madalmaad

või

Berlin Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

**België/Belgique/Belgien; България;
Česká republika; Danmark; Eesti;
Ελλάδα; Hrvatska; Ireland; Ísland;
Κύπρος; Latvija; Lietuva;
Luxembourg/Luxemburg;
Magyarország
Norge; Polska; Portugal; România;
Slovenija; Slovenská republika;
Suomi/Finland; Sverige**
Stemline Therapeutics B.V.
Tel: +44 (0)800 047 8675
EUmedinfo@menarinistemline.com

Italia

Menarini Stemline Italia S.r.l.
Tel: +39 800776814
EUmedinfo@menarinistemline.com

Deutschland

Menarini Stemline Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)800 0008974
EUmedinfo@menarinistemline.com

Österreich

Stemline Therapeutics B.V.
Tel: +43 (0)800 297 649
EUmedinfo@menarinistemline.com

España

Menarini Stemline España, S.L.U.
Tel: +34919490327
EUmedinfo@menarinistemline.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Stemline Therapeutics B.V.
Tel: +44 (0)800 047 8675
EUmedinfo@menarinistemline.com

France

Stemline Therapeutics B.V.
Tel: +33 (0)800 991014
EUmedinfo@menarinistemline.com

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.