

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

ORSERDU 86 mg filmom obložene tablete
ORSERDU 345 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

ORSERDU 86 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži elacestrantdiklorid u količini koja odgovara 86,3 mg elacestranta.

ORSERDU 345 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži elacestrantdiklorid u količini koja odgovara 345 mg elacestranta.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

ORSERDU 86 mg filmom obložene tablete

Plava do svijetlo plava bikonveksna okrugla filmom obložena tableta s utisnutom oznakom „ME“ na jednoj strani i bez oznake na suprotnoj strani. Približni promjer: 8,8 mm.

ORSERDU 345 mg filmom obložene tablete

Plava do svijetlo plava bikonveksna ovalna filmom obložena tableta s utisnutom oznakom „MH“ na jednoj strani i bez oznake na suprotnoj strani. Približna veličina: 19,2 mm (duljina), 10,8 mm (širina).

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek ORSERDU kao monoterapija indiciran je u liječenju žena u postmenopauzi kao i muškaraca s lokalno uznapredovalim ili metastatskim rakom dojke pozitivnim na estrogenske receptore (ER), negativnim na HER2 receptore i s aktivirajućom mutacijom gena *ESR1* u kojih je bolest napredovala nakon najmanje jedne linije endokrine terapije uključujući inhibitor CDK4/6.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom ORSERDU treba započeti liječnik s iskustvom u primjeni antitumorske terapije.

Bolesnike s ER-pozitivnim, HER2-negativnim uznapredovalim rakom dojke odabire se za liječenje lijekom ORSERDU na temelju prisutnosti aktivirajuće mutacije gena *ESR1* u uzorcima plazme određene *in vitro* dijagnostičkim medicinskim proizvodom (IVD) s oznakom „CE“, namijenjenim za

tu svrhu. Ako IVD medicinski proizvod s oznakom „CE“ nije dostupan, prisutnost aktivirajuće mutacije gena *ESRI* u uzorcima plazme potrebno je ocijeniti zamjenskim validiranim testom.

Doziranje

Preporučena doza je 345 mg (jedna filmom obložena tableta od 345 mg) jednom dnevno.

Maksimalna preporučena dnevna doza lijeka ORSERDU iznosi 345 mg.

Liječenje je potrebno nastaviti sve dok se opaža klinička korist ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

Propuštena doza

Ako se propusti doza, može se uzeti odmah ako je od uobičajenog vremena uzimanja prošlo manje od 6 sati. Ako je prošlo više od 6 sati, dozu toga dana treba preskočiti. Sljedećeg dana ORSERDU je potrebno uzeti u uobičajeno vrijeme.

Povraćanje

Ako bolesnik povraća nakon uzimanja doze lijeka ORSERDU, ne smije uzeti dodatnu dozu toga dana nego treba nastaviti prema uobičajenom rasporedu i sljedećeg dana uzeti dozu u uobičajeno vrijeme.

Prilagodbe doze

Preporučene prilagodbe doze elacestranta u bolesnika s nuspojavama (vidjeti dio 4.8) opisane su u tablicama 1 i 2:

Tablica 1. Smanjenje doze lijeka ORSERDU u slučaju nuspojava

Razina doze lijeka ORSERDU	Doza i raspored primjene	Broj i jačina tableta
Smanjenje doze	258 mg jednom dnevno	Tri tablete od 86 mg

Ako je dozu potrebno dodatno smanjiti na manje od 258 mg jednom dnevno, primjenu lijeka ORSERDU treba prekinuti.

Tablica 2: Smjernice za prilagodbu doze lijeka ORSERDU u slučaju nuspojava

Težina	Prilagodba doze
2. stupanj	Potrebno je razmisliti o privremenom prekidu primjene lijeka ORSERDU do oporavka na ≤ 1 . stupnja ili na početnu vrijednost. Zatim nastaviti s primjenom lijeka ORSERDU na istoj razini doze.
3. stupanj	Privremeno prekinuti primjenu lijeka ORSERDU do oporavka na ≤ 1 . stupnja ili na početnu vrijednost. Kad se nastavlja s terapijom, dozu je potrebno smanjiti na 258 mg. Ako se ponovi toksičnost 3. stupnja, primjenu lijeka ORSERDU treba privremeno prekinuti do oporavka na ≤ 1 . stupnja ili na početnu vrijednost. S primjenom smanjene doze od 258 mg može se nastaviti prema odluci liječnika ako se u bolesnika ustanovi korist od liječenja. Ako se ponovi nuspojava 3. stupnja ili nepodnošljiva nuspojava, primjenu lijeka ORSERDU treba trajno obustaviti.
4. stupanj	Privremeno prekinuti primjenu lijeka ORSERDU do oporavka na ≤ 1 . stupnja ili na početnu vrijednost. Kad se nastavlja s terapijom, dozu je potrebno smanjiti na 258 mg. Ako se ponovi nuspojava 4. stupnja ili nepodnošljiva nuspojava, primjenu lijeka ORSERDU treba trajno obustaviti.

Primjena lijeka ORSERDU s inhibitorima CYP3A4

Istodobnu primjenu s jakim ili umjerenim inhibitorima CYP3A4 treba izbjegavati i razmotriti istodobnu primjenu s nekim drugim lijekom koji minimalno ili uopće ne inhibira CYP3A4.

Ako je neophodno primijeniti jaki inhibitor CYP3A4, dozu elacestranta potrebno je smanjiti na 86 mg jednom dnevno, uz pažljivo praćenje podnošljivosti. Ako je neophodno primijeniti umjereni inhibitor CYP3A4, dozu elacestranta potrebno je smanjiti na 172 mg jednom dnevno, uz pažljivo praćenje podnošljivosti. Kod primjene umjerenih inhibitora CYP3A4 mogu se razmotriti naknadna smanjenja doze na 86 mg jednom dnevno na temelju podnošljivosti.

Ako se primjena inhibitora CYP3A4 prekine, dozu elacestranta potrebno je povećati na dozu koja se primjenjivala prije početka uzimanja inhibitora CYP3A4 (nakon 5 poluvremena eliminacije inhibitora CYP3A4) (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.2).

Kod istodobne primjene lijeka ORSERDU s blagim inhibitorima CYP3A4, prilagodba doze nije potrebna (vidjeti dio 4.5).

Primjena lijeka ORSERDU s induktorima CYP3A4

Istodobnu primjenu s jakim ili umjerenim induktorima CYP3A4 treba izbjegavati i razmotriti istodobnu primjenu s nekim drugim lijekom koji minimalno ili uopće ne inducira CYP3A4.

Ako je jaki ili umjereni induktor CYP3A4 potrebno primijeniti kratkotrajno (tj. ≤ 3 dana) ili s prekidima (tj. liječenje u trajanju ≤ 3 dana s razmakom od najmanje 2 tjedna ili 1 tjedna + 5 poluvremena eliminacije induktora CYP3A4, štogod je dulje), primjenu elacestranta nastavite bez povećanja doze.

Kod istodobne primjene lijeka ORSERDU s blagim induktorima CYP3A4, prilagodba doze nije potrebna (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.2).

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze na temelju dobi bolesnika. Za bolesnike u dobi ≥ 75 godina podaci su ograničeni (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A). U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B), dozu lijeka ORSERDU treba smanjiti na 258 mg. Primjena elacestranta nije ispitana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C), pa nije moguće dati preporuke za dozu u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Primjena elacestranta nije ispitana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, pa nije moguće dati preporuke za dozu u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka ORSERDU u djece od rođenja do 18. godine nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

ORSERDU se primjenjuje peroralno.

Tablete treba progutati cijele. Prije gutanja, tablete se ne smiju žvakati, drobiti ili lomiti. Bolesnici trebaju uzimati dozu lijeka ORSERDU svakoga dana u približno isto vrijeme. ORSERDU se uzima s laganim obrokom. Primjena s hranom može također smanjiti mučninu i povraćanje (vidjeti dio 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Oštećenje funkcije jetre

ORSERDU se metabolizira u jetri, pa oštećena funkcija jetre može povećati rizik od nuspojava. Stoga je u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre lijek ORSERDU potrebno primjenjivati uz oprez i takve bolesnike treba redovito i pomno nadzirati zbog nuspojava. U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre, primjenu elacestranta u dozi od 258 mg jednom dnevno treba provoditi s oprezom (vidjeti dio 4.2). U nedostatku kliničkih podataka, elacestrant se ne preporučuje u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) (vidjeti dio 4.2).

Istodobna primjena inhibitora CYP3A4

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu lijeka ORSERDU s jakim inhibitorima CYP3A4 kao što su, između ostalih, klaritromicin, indinavir, itraconazol, ketokonazol, lopinavir/ritonavir, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, sakvinavir, telaprevir, telitromicin, vorikonazol i grejp ili sok od grejpa. Potrebno je razmotriti istodobnu primjenu s nekim drugim lijekom koji minimalno ili uopće ne inhibira CYP3A4. Ako se primjena jakog inhibitora CYP3A4 ne može izbjeći, dozu lijeka ORSERDU potrebno je prilagoditi (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu lijeka ORSERDU s umjerenim inhibitorima CYP3A4 kao što su, između ostalih, aprepitant, ciprofloksacin, konivaptan, krizotinib, ciklosporin, diltiazem, dronedaron, eritromicin, flukonazol, fluvoksamin, sok od grejpa, imatinib, izavukonazol, tofisopam i verapamil. Potrebno je razmotriti istodobnu primjenu s nekim drugim lijekom koji minimalno ili uopće ne inhibira CYP3A4. Ako se primjena umjerenog inhibitora CYP3A4 ne može izbjeći, dozu lijeka ORSERDU potrebno je prilagoditi (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

Istodobna primjena induktora CYP3A4

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu lijeka ORSERDU i jakih induktora CYP3A4 kao što su, između ostalih, fenitoin, rifampicin, karbamazepin i gospina trava (*Hypericum perforatum*). Potrebno je razmotriti istodobnu primjenu s nekim drugim lijekom koji minimalno ili uopće ne inducira CYP3A4. Ako se primjena jakog induktora CYP3A4 ne može izbjeći, dozu lijeka ORSERDU potrebno je prilagoditi (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu lijeka ORSERDU i umjerenih induktora CYP3A4 kao što su, između ostalih, bosentan, cenobamat, dabrafenib, efavirenz, etravirin, lorlatinib, fenobarbital, primidon i sotorasib. Potrebno je razmotriti istodobnu primjenu s nekim drugim lijekom koji minimalno ili uopće ne inducira CYP3A4. Ako se primjena umjerenog induktora CYP3A4 ne može izbjeći, dozu lijeka ORSERDU potrebno je prilagoditi (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

Tromboembolijski događaji

Tromboembolijski događaji, često opaženi u bolesnika s uznapredovalim rakom dojke, zabilježeni su i u kliničkim ispitivanjima lijeka ORSERDU (vidjeti dio 4.8). To treba uzeti u obzir kad se lijek ORSERDU propisuje bolesnicima pod rizikom.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

ORSERDU se primarno metabolizira putem CYP3A4 i supstrat je polipeptida za prijenos organskih aniona 2B1 (OATP2B1). ORSERDU je inhibitor efluksnih transportera P-glikoproteina (P-gp) i proteina koji uzrokuje rezistenciju raka dojke (engl. *Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP).

Učinak drugih lijekova na lijek ORSERDU

Inhibitori CYP3A4

Istodobna primjena itrakonazola, jakog inhibitora CYP3A4 (200 mg jednom dnevno tijekom 7 dana) s lijekom ORSERDU (172 mg jednom dnevno tijekom 7 dana) povećala je u zdravih ispitanika izloženost elacestrantu u plazmi (AUC_{inf}) 5,3 puta, a vršnu koncentraciju (C_{max}) 4,4 puta.

Fiziološki utemeljene farmakokinetičke (engl. *physiologically based pharmacokinetic*, PBPK) simulacije u bolesnika s rakom upućuju na to da istodobna primjena višestrukih dnevnih doza elacestranta od 345 mg i itrakonazola od 200 mg može povećati AUC i C_{max} elacestranta u stanju dinamičke ravnoteže 5,5 odnosno 3,9 puta, što može povećati rizik od nuspojava.

PBPK simulacije u bolesnika s rakom upućuju na to da istodobna primjena višestrukih dnevnih doza elacestranta od 345 mg s umjerenim inhibitorima CYP3A4 može povećati AUC i C_{max} elacestranta u stanju dinamičke ravnoteže 2,3 odnosno 1,9 puta uz flukonazol (200 mg jednom dnevno) i 3,9 odnosno 3,0 puta uz eritromicin (500 mg četiri puta dnevno), što može povećati rizik od nuspojava.

Induktori CYP3A4

Istodobna primjena rifampicina, jakog induktora CYP3A4 (600 mg jednom dnevno tijekom 7 dana) s jednom dozom lijeka ORSERDU od 345 mg, smanjila je u zdravih ispitanika izloženost elacestrantu u plazmi (AUC_{inf}) za 86 %, a vršnu koncentraciju (C_{max}) za 73 %, što može smanjiti djelovanje elacestranta.

PBPK simulacije u bolesnika s rakom upućuju na to da istodobna primjena višestrukih dnevnih doza elacestranta od 345 mg s rifampicinom od 600 mg može smanjiti AUC i C_{max} elacestranta u stanju dinamičke ravnoteže za 84 % odnosno 77 %, što može smanjiti djelovanje elacestranta.

PBPK simulacije u bolesnika s rakom upućuju na to da istodobna primjena višestrukih dnevnih doza elacestranta od 345 mg s umjerenim induktorom CYP3A4, efavirenzom (600 mg) može smanjiti AUC i C_{max} elacestranta u stanju dinamičke ravnoteže za 57 % odnosno 52 %, što može smanjiti djelovanje elacestranta.

Inhibitori OATP2B1

Elacestrant je supstrat OATP2B1 *in vitro*. U slučaju istodobne primjene lijeka ORSERDU s inhibitorima OATP2B1 potreban je oprez, jer se ne može isključiti mogućnost da će istodobna primjena inhibitora OATP2B1 povećati izloženost elacestrantu, što pak može povećati rizik od nuspojava.

Učinak lijeka ORSERDU na druge lijekove

Supstrati P-glikoproteina

Istodobna primjena lijeka ORSERDU (345 mg, jednostruka doza) s digoksinom (0,5 mg, jednostruka doza) povećala je izloženost digoksinu za 27 % u vrijednosti C_{max} i 13 % u vrijednosti AUC. Potrebno je pratiti primjenu digoksina i, prema potrebi, smanjiti dozu.

Istodobna primjena lijeka ORSERDU s drugim supstratima P-gp-a može povećati njihovu koncentraciju, a to može pojačati nuspojave povezane sa supstratima P-gp-a. Dozu istodobno primjenjivanih supstrata P-gp-a treba smanjiti u skladu sa sažetkom opisa svojstava lijeka tih supstrata.

Supstrati BCRP-a

Istodobna primjena lijeka ORSERDU (345 mg, jednostruka doza) s rosuvastatinom (20 mg, jednostruka doza) povećala je izloženost rosuvastatinu za 45 % u vrijednosti C_{max} i 23 % u vrijednosti AUC. Potrebno je pratiti primjenu rosuvastatina i, prema potrebi, smanjiti dozu.

Istodobna primjena lijeka ORSERDU i drugih supstrata BCRP-a može povećati njihovu koncentraciju, a to može pojačati nuspojave povezane sa supstratima BCRP-a. Dozu istodobno primjenjivanih supstrata BCRP-a treba smanjiti u skladu sa sažetkom opisa svojstava lijeka tih supstrata.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u muškaraca i žena

ORSERDU se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju. Na temelju mehanizma djelovanja elacestranta i rezultata ispitivanja reproduktivne toksičnosti u životinja, ORSERDU može naštetiti fetusu kada se primjenjuje u trudnica. Ženama reproduktivne dobi treba savjetovati da primjenjuju učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom ORSERDU i još tjedan dana nakon posljednje doze lijeka.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni elacestranta u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). ORSERDU se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju. Prije početka liječenja lijekom ORSERDU potrebno je isključiti trudnoću u žena reproduktivne dobi. Ako bolesnica zatrudni tijekom liječenja lijekom ORSERDU, treba je upozoriti na moguće štetno djelovanje na fetus i potencijalnu opasnost od pobačaja.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se elacestrant/metaboliti u majčino mlijeko. Zbog mogućeg nastanka ozbiljnih nuspojava u dojene djece, preporučuje se da žene ne doje dok se liječe lijekom ORSERDU i još tjedan dana nakon posljednje doze lijeka ORSERDU.

Plodnost

Na temelju podataka dobivenih u ispitivanjima na životinjama (vidjeti dio 5.3) i mehanizma djelovanja, lijek ORSERDU može utjecati na plodnost u žena i muškaraca reproduktivnog potencijala.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

ORSERDU ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, kako su u nekih bolesnika koji su uzimali elacestrant zabilježeni umor, astenija i nesаница (vidjeti dio 4.8), bolesnici kojima se pojave te nuspojave moraju postupati s oprezom kada upravljaju vozilima ili strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće ($\geq 10\%$) nuspojave lijeka ORSERDU bile su mučnina, povišeni trigliceridi, povišen kolesterol, povraćanje, umor, dispepsija, proljev, snižena razina kalcija, bol u leđima, povišen kreatinin, artralgija, snižena razina natrija, konstipacija, glavobolja, navala vrućine, bol u abdomenu, anemija, snižena razina kalija i povišena alanin aminotransferaza. Najčešće nuspojave elacestranta $\geq 3.$ stupnja ($\geq 2\%$) bile su mučnina (2,7 %), povišen AST (2,7 %), povišen ALT (2,3 %), anemija (2 %), bol u leđima (2 %) i bol u kostima (2 %).

Ozbiljne nuspojave zabilježene u ≥ 1 % bolesnika uključivale su mučninu, dispneju i (vensku) tromboemboliju.

Nuspojave koje su dovele do prekida primjene lijeka u ≥ 1 % bolesnika uključivale su mučninu i smanjeni apetit.

Nuspojave koje su dovele do smanjenja doze u ≥ 1 % bolesnika uključivale su mučninu.

Nuspojave koje su dovele do privremenog prekida primjene doze u ≥ 1 % bolesnika bile su mučnina, bol u abdomenu, povišena alanin aminotransferaza, povraćanje, osip, bol u kostima, smanjeni apetit, povišena aspartat aminotransferaza i proljev.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave navedene u popisu u nastavku pokazuju izloženost elacestrantu u 301 bolesnika s rakom dojke u tri otvorena ispitivanja (RAD1901-105, RAD1901-106 i RAD1901-308) u kojima su bolesnici primali elacestrant u dozi od 400 mg jednom dnevno kao jedini lijek. Učestalosti nuspojava temelje se na učestalostima štetnih događaja svih uzroka zabilježenih u bolesnika izloženih elacestrantu u preporučenoj dozi u ciljnoj indikaciji, pri čemu se učestalosti promjena laboratorijskih parametara temelje na pogoršanju za najmanje 1 stupanj i porast na ≥ 3 . stupnja u odnosu na početak ispitivanja. Medijan trajanja liječenja iznosio je 85 dana (raspon od 5 do 1288).

Učestalosti nuspojava iz kliničkih ispitivanja temelje se na učestalostima štetnih događaja svih uzroka, što znači da se udio događaja neke nuspojave ne mora odnositi na ovaj lijek, nego na druge uzroke kao što su bolest, neki drugi lijek ili nepovezani uzroci.

Klasifikacija učestalosti nuspojava lijeka definirana je na temelju sljedeće konvencije i temelji se na smjernicama Vijeća međunarodnih organizacija medicinskih znanosti (engl. *Council for International Organizations of Medical Sciences*, CIOMS): vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) ili nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 3: Nuspojave u bolesnika s metastatskim rakom dojke liječenih dozom od 345 mg elacestranta u monoterapiji

	Elacestrant N = 301	
Infekcije i infestacije	često	infekcija mokraćnog sustava
Poremećaji krvi i limfnog sustava	vrlo često	anemija
	često	smanjen broj limfocita
Poremećaji metabolizma i prehrane	vrlo često	smanjen apetit
Psihijatrijski poremećaji	često	nesanica
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	glavobolja
	često	omaglica, sinkopa
Krvožilni poremećaji	vrlo često	navala vrućine*
	manje često	tromboembolija (venska)*
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	često	dispneja, kašalj*
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	mučnina, povraćanje, proljev, konstipacija, bol u abdomenu*, dispepsija*
	često	stomatitis
Poremećaji jetre i žuči	manje često	akutno zatajenje jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	osip*

	Elacestrant N = 301	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	vrlo često	artralgija, bol u leđima
	često	bol u udovima, mišićno-koštana bol prsišta*, bol u kostima
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	umor
	često	astenija
Pretrage	vrlo često	povišena aspartat aminotransferaza, povišeni trigliceridi, povišen kolesterol, povišena alanin aminotransferaza, snižen kalcij, povišen kreatinin, snižen natrij, snižen kalij
	često	povišena alkalna fosfataza u krvi

*Incidencija predstavlja grupiranje sličnih pojmova.

Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i padajućoj učestalosti.

Opis odabranih nuspojava

Mučnina

Mučnina je zabilježena u 35 % bolesnika. Događaji mučnine 3. do 4. stupnja zabilježeni su u 2,5 % bolesnika. Mučnina je većinom zabilježena rano, s medijanom vremena do prve pojave od 14 dana (raspon: od 1 do 490 dana). Mučnina se pojavljivala češće u 1. ciklusu i od 2. ciklusa nadalje, no incidencija mučnine bila je uglavnom niža u kasnijim ciklusima (tj. tijekom vremena). Profilaktičko liječenje mučnine propisano je u 12 (5 %) ispitanika u skupini koja je uzimala elacestrant, a 28 (11,8 %) ispitanika primalo je antiemetike za liječenje mučnine tijekom razdoblja liječenja u ispitivanju.

Starije osobe

U ispitivanju RAD1901-308, 104 bolesnika koji su primali elacestrant bilo je u dobi ≥ 65 godina, a 40 bolesnika ≥ 75 godina. Poremećaji probavnog sustava češće su zabilježeni u bolesnika u dobi ≥ 75 godina. Pri praćenju nuspojava nastalih tijekom liječenja koje provodi nadležni liječnik, kad se odabiru individualno prilagođene intervencije, potrebno je uzeti u obzir bolesnikovu dob i komorbiditete.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Najviša primijenjena doza lijeka ORSERDU u kliničkim ispitivanjima iznosila je 1000 mg dnevno. Nuspojave povezane s primjenom doza viših od preporučene doze bile su u skladu s utvrđenim sigurnosnim profilom lijeka (vidjeti dio 4.8). Čini se da su učestalost i težina poremećaja probavnog sustava (bol u abdomenu, mučnina, dispepsija i povraćanje) bile ovisne o dozi. Nema poznatog antidota za predoziranje lijekom ORSERDU. Bolesnik se mora pomno pratiti, a u slučaju predoziranja potrebno je uvesti potpuno liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Endokrina terapija, antiestrogeni, ATK oznaka: L02BA04

Mehanizam djelovanja

Elacestrant, tetrahidronaftalenski spoj, snažan je, selektivni i peroralno aktivan antagonist estrogenskih receptora- α (ER α) koji dovodi do njihove razgradnje.

Farmakodinamički učinci

Elacestrant inhibira rast o estradiolu ovisnih i neovisnih ER α -pozitivnih stanica raka dojke, uključujući modele koji sadrže mutacije gena za estrogenski receptor 1 (*ESR1*). U bolesnika prethodno izlaganih višestrukim endokrinim terapijama, elacestrant je pokazao snažnu antitumorsku aktivnost u modelima ksenografta koji su sadržavali gen *ESR1* divljeg tipa ili mutacije gena *ESR1* u domeni vezivanja liganda.

U bolesnika s ER+ uznapredovalim rakom dojke s medijanom od 2,5 prethodnih linija endokrine terapije koji su primali elacestrantdiklorid u dozi od 400 mg (345 mg elacestranta) dnevno, medijan smanjenja preuzimanja analoga estrogena 16 α -18F-fluoro-17 β -estradiol (FES) u tumorske stanice od početka ispitivanja do 14. dana iznosio je 88,7 %, što pokazuje smanjenu raspoloživost estrogenskog receptora i antitumorsku aktivnost mjereno metodom FES-PET/CT u bolesnika koji su prethodno primali endokrine terapije.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost primjene lijeka ORSERDU u bolesnika s ER+/HER2- uznapredovalim rakom dojke nakon prethodne endokrine terapije u kombinaciji s inhibitorom CDK4/6 procijenjene su u ispitivanju RAD1901-308, randomiziranom, otvorenom multicentričnom, aktivnim komparatorom kontroliranom ispitivanju u kojemu se lijek ORSERDU uspoređivao sa standardnom skrbi (engl. *standard of care*, SOC) (fulvestrant za bolesnike s metastatskom bolešću koji su prethodno primali inhibitore aromataze ili inhibitori aromataze za one s metastatskom bolešću koji su primali fulvestrant). Prikladni bolesnici bile su žene u postmenopauzi i muškarci u kojih je bolest recidivirala ili napredovala uz najmanje 1 i ne više od 2 prethodne linije endokrine terapije. U svih je bolesnika procjena općeg stanja prema Istočnoj suradnoj skupini za onkologiju (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) morala biti 0 ili 1 i morali su imati procjenjive lezije prema kriterijima za procjenu terapijskog odgovora kod solidnih tumora (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST) verzija 1.1, tj. mjerljivu bolest ili samo bolest kostiju s procjenjivim lezijama. Prethodne endokrine terapije morale su uključivati kombinaciju terapije inhibitorom CDK4/6 i ne više od 1 prethodne linije citotoksične kemoterapije za liječenje metastatskog raka dojke. Bolesnici su morali biti prikladni za endokrinu monoterapiju. Bolesnici sa simptomatskom metastatskom visceralnom bolešću, bolesnici sa srčanim komorbiditetima i oni s teškim oštećenjem funkcije jetre bili su isključeni.

Ukupno 478 bolesnika randomizirano je u omjeru 1:1 na peroralnu primjenu 400 mg elacestrantdiklorida dnevno (345 mg elacestranta) ili na liječenje standardnom skrbi (SOC) (239 je primalo elacestrant, a 239 SOC), uključujući ukupno 228 bolesnika (47,7 %) s mutacijama *ESR1* na početku (115 bolesnika primalo je elacestrant, a 113 bolesnika SOC). Od 239 bolesnika randomiziranih u skupinu SOC, 166 ih je primalo fulvestrant, a 73 inhibitor aromataze koji je uključivao anastrozol, letrozol ili eksemestan. Randomizacija je bila stratificirana na temelju statusa mutacija *ESR1* (*ESR1*-mut naspram *ESR1*-mut-nd [nisu detektirane mutacije *ESR1*]), prethodnog liječenja fulvestrantom („da“ naspram „ne“) i visceralnih metastaza („da“ naspram „ne“). Mutacijski status gena *ESR1* određen je pomoću cirkulirajuće tumorske deoksiribonukleinske kiseline (ctDNA) u krvi upotrebom testa Guardant360 CDx i bio je ograničen na *ESR1* pogrešne (engl. *missense*) mutacije u domeni vezivanja liganda (između kodona 310 i 547).

Medijan dobi bolesnika (ORSERDU naspram standardna skrb) iznosio je na početku ispitivanja 63,0 godina (raspon: 24 - 89) naspram 63,0 (raspon: 32 - 83), dok je 45,0 % bolesnika bilo starije od 65 godina (43,5 naspram 46,4). Većina bolesnika bile su žene (97,5 % naspram 99,6 %) i većinu su činili bijelci (88,4 % naspram 87,2 %), a zatim Azijci (8,4 % naspram 8,2 %), crnci ili Afroamerikanci (2,6 % naspram 4,1 %) i ostali/nepoznato (0,5 % naspram 0,5 %). Opće stanje bolesnika prema

ECOG-u iznosilo je na početku 0 (59,8 % naspram 56,5 %), 1 (40,2 % naspram 43,1 %) ili > 1 (0 % naspram 0,4 %). Demografski podaci bolesnika s *ESRI*-mutiranim tumorima bili su većinom reprezentativni za širu populaciju u ispitivanju. Medijan trajanja izloženosti lijeku ORSERDU bio je 2,8 mjeseci (raspon: od 0,4 do 24,87).

Mjera primarnog ishoda djelotvornosti bilo je preživljenje bez progresije bolesti (engl. *Progression-free survival*, PFS), prema procjeni neovisnog povjerenstva (engl. *Independent Review Committee*, IRC) u svih bolesnika, tj. uključujući bolesnike s mutacijom gena *ESRI*, i u bolesnika s mutacijama gena *ESRI*. Statistički značajna korist s obzirom na PFS opažena je u svih bolesnika s medijanom PFS-a od 2,79 mjeseci u skupini koja je uzimala ORSERDU, u usporedbi s 1,91 mjesecom u skupini na standardnoj skrbi (HR = 0,70, 95 % CI: 0,55; 0,88). Rezultati djelotvornosti u bolesnika s mutacijama gena *ESRI* prikazani su u tablici 4 i slici 1.

Tablica 4: Rezultati djelotvornosti u bolesnika s mutacijama gena *ESRI* (prema zaslijepljenom povjerenstvu za procjenu slikovnih podataka)

	ORSERDU	Standardna skrb
Preživljenje bez progresije bolesti (PFS)	N = 115	N = 113
Broj PFS događaja, n (%)	62 (53,9)	78 (69,0)
Medijan PFS, mjeseci* (95 % CI)	3,78 (2,17; 7,26)	1,87 (1,87; 2,14)
Omjer hazarda** (95 % CI)	0,546 (0,387; 0,768)	
p-vrijednost (stratificirani log-rang test)	0,0005	
Ukupno preživljenje (OS)	N = 115	N = 113
Broj OS događaja, n (%)	61 (53)	60 (53,1)
Medijan OS, mjeseci* (95 % CI)	24,18 (20,53; 28,71)	23,49 (15,64; 29,90)
Omjer hazarda** (95 % CI)	0,903 (0,629; 1,298)	

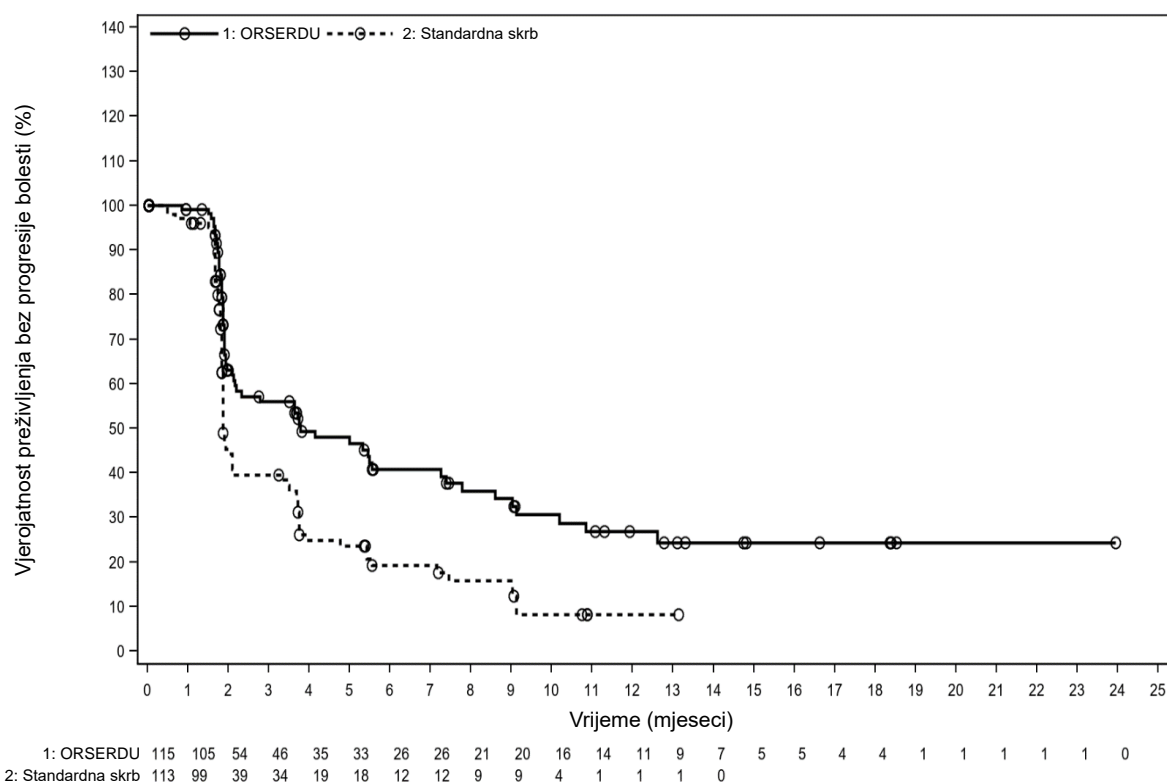
CI = interval pouzdanosti; *ESRI* = estrogenski receptor 1; PFS = preživljenje bez progresije bolesti

*Kaplan-Meirova procjena; 95 % CI na temelju Brookmeyer-Crowleyeve metode pomoću linearne transformacije.

**Stratifikacija prema prethodnom liječenju fulvestrantom („da“ naspram „ne“) i visceralnim metastazama („da“ naspram „ne“) na temelju Coxova modela proporcionalnih hazarda.

Datum prestanka prikupljanja podataka: 6. rujna 2021. za PFS i 2. rujna 2022. za OS.

Slika 1: Preživljenje bez progresije bolesti u bolesnika s mutacijom *ESR1* (prema zaslijepljenom povjerenstvu za procjenu slikovnih podataka)



Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka ORSERDU u svim podskupinama pedijatrijske populacije za liječenje raka dojke (vidjeti dio 4.2).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Peroralna bioraspoloživost elacestranta iznosi približno 10 %. Nakon doziranja jednom dnevno, stanje dinamičke ravnoteže postignuto je do 6. dana. C_{max} i AUC povećavaju se neznatno više nego proporcionalno dozi za doze ≥ 50 mg (u obliku soli).

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene, elacestrant se brzo apsorbirao i postigao C_{max} unutar 1 - 4 sata. Nakon primjene jednokratne doze elacestranta od 345 mg u sitom stanju, geometrijska sredina C_{max} iznosila je 52,86 ng/ml (35,2 % koeficijent varijacije [CV %]), a AUC_{inf} 1566 ng*h/ml (38,4 % CV). Predviđa se da će u stanju dinamičke ravnoteže medijan [min, maks] koncentracije u plazmi 4 h nakon primjene doze (C_{4h}) iznositi 108 ng/ml [27,5; 351], a AUC 2190 ng*h/ml [461; 8470].

Utjecaj hrane

U usporedbi s primjenom natašte, primjena tablete elacestranta od 345 mg uz visokokaloričan obrok s visokim udjelom masti povećala je C_{max} i AUC za 40 % odnosno 20 %. Kada je tableta primjenjena uz lagani obrok, vrijednosti C_{max} i AUC povećale su se na sličan način, tj. za 30% odnosno 20 %. Ingestija s hranom može smanjiti gastrointestinalne nuspojave.

Distribucija

Vezivanje elacestranta na proteine plazme iznosi > 99 % i ne ovisi o koncentraciji i statusu oštećenja funkcije jetre. Elacestrant prolazi kroz krvno-moždanu barijeru ovisno o dozi. Nakon primjene

elacestranta u dozama od 200 mg odnosno 500 mg jednom dnevno tijekom 7 uzastopnih dana, medijan koncentracija elacestranta u cerebrospinalnoj tekućini iznosio je 0,0966 ng/ml odnosno 0,155 ng/ml.

Na temelju analize populacijske farmakokinetike, elacestrant se opsežno raspodjeljuje u tkiva s prividnim perifernim volumenom distribucije od 5411 l. Prividni centralni volumen distribucije elacestranta u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 422 l.

Biotransformacija

Elacestrant je bio manje zastupljena komponenta u ljudskoj plazmi (< 10 % radioaktivnosti u plazmi). Glavni metabolit u ljudskoj plazmi bio je glukuronid 4-[2-(etilamino)etil]benzoatne kiseline (EAEBA) (približno 41 % radioaktivnosti u plazmi). Elacestrant se primarno metabolizira putem CYP3A4, uz mogući mali doprinos enzima CYP2A6 i CYP2C9.

Eliminacija

Predviđa se da je poluvrijeme elacestranta približno 30 sati. Nakon primjene jednokratne doze, srednja vrijednost (% CV) klirensa elacestranta iznosila je 220,3 l/h (38,4 %). U stanju dinamičke ravnoteže, predviđa se da je srednja vrijednost (% CV) klirensa elacestranta 186 l/h (43,5 %).

Nakon jednokratne peroralne doze od 345 mg radioaktivno obilježenog elacestranta, 81,5 % (većinom nepromijenjenog) pronađeno je u stolici, a 7,53 % (nepromijenjenog u tragovima) pronađeno je u urinu. Klirens elacestranta putem bubrega vrlo je nizak ($\leq 2,3$ ml/min) i eliminira se oksidativnim metabolizmom i izlučivanjem u stolici.

Posebne populacije

Utjecaj dobi, tjelesne težine i spola

Na temelju podataka analize populacijske farmakokinetike u bolesnika s rakom, nije potrebna prilagodba doze na temelju tjelesne težine, dobi i spola.

Oštećenje funkcije jetre

Nakon primjene jednokratne doze elacestranta od 176 mg, vrijednosti C_{max} i AUC u ispitanika iz skupine s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A) bile su slične onima u ispitanika iz skupine s normalnom funkcijom jetre. U skupini s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B) zabilježena su značajna povećanja vrijednosti AUC_{0-t} (76 %) i $AUC_{0-\infty}$ (83 %) u odnosu na skupinu s normalnom funkcijom jetre. Vrijednosti C_{max} u skupini s normalnom funkcijom i onoj s umjerenim oštećenjem funkcije bile su slične.

Geometrijska sredina poluvremena eliminacije ($t_{1/2}$) imala je tendenciju povećanja s povećanjem težine oštećenja funkcije jetre. Elacestrant nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C).

U simulaciji pomoću PBPK modela elacestranta primjenjivanog u dozi od 345 mg, očekivalo se da će se u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre AUC i C_{max} u stanju dinamičke ravnoteže povećati za 2,14 odnosno 1,92 puta u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom jetre.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Elacestrant je pokazao nisku razinu akutne toksičnosti. U ispitivanju toksičnosti ponovljenih doza u štakora i majmuna, za opažene učinke bilo je odgovorno antiestrogensko djelovanje elacestranta, osobito u reproduktivnom sustavu ženki, ali i u drugim organima osjetljivim na hormone kao što su mliječne žlijezde, hipofiza i testisi. Sporadična emeza i proljev zabilježeni su u majmuna. Nadalje, u dugotrajnim ispitivanjima (26 tjedana u štakora i 39 tjedana u *cynomolgus* majmuna), opažena je povećana vakuolizacija epitela sluznice neželjdanog dijela želuca u štakora, a infiltrati vakuoliziranih makrofaga u tankom crijevu zabilježeni su i u štakora i majmuna. U majmuna je ovaj učinak opažen pri razini sistemske izloženosti koja je bila približno 70 % izloženosti u ljudi.

Elacestrant nije pokazao genotoksičan potencijal u Amesovom testu, testu kromosomskih aberacija u ljudskim limfocitima i u mikronukleusnom testu u štakora.

Nisu provedena ispitivanja plodnosti u životinja. U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza, učinci povezani s plodnošću opaženi su u reproduktivnom sustavu ženki štakora i majmuna; do tih je učinaka došlo pri izloženostima nižim od izloženosti ljudi pri maksimalnoj preporučenoj dozi za čovjeka (engl. *maximum recommended human dose*, MRHD). Pri razinama izloženosti 2,7 puta većim od onih u ljudi, opažena je i smanjena celularnost Leydigovih stanica u testisima štakora.

U ispitivanjima embriofetalnog razvoja u štakora, peroralna primjena elacestranta rezultirala je toksičnošću u majki (gubitak tjelesne težine, slaba konzumacija hrane, crveni iscjedak iz vulve) i povećanim resorpcijama, povećanim postimplantacijskim gubitkom i smanjenim brojem živih fetusa i fetalnim varijacijama i malformacijama pri izloženostima nižim od izloženosti ljudi pri MRHD-u.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

mikrokristalična celuloza [E460]
silicificirana mikrokristalična celuloza
krospovidon [E1202]
magnezijev stearat [E470b]
koloidni silicijev dioksid [E551]

Film ovojnica

Opadry II 85F105080 Blue, sadrži poli(vinilni alkohol) [E1203], titanijev dioksid [E171], makrogol [E1521], talk [E553b] i bojilo *Brilliant Blue FCF Aluminium Lake* [E133].

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

ORSERDU je pakiran u aluminij-aluminij blisterima koji se nalaze u kartonskoj kutiji.

ORSERDU 86 mg filmom obložene tablete

Pakiranje koje sadrži 28 filmom obloženih tableta: 4 blistera, svaki sa 7 tableta

ORSERDU 345 mg filmom obložene tablete

Pakiranje koje sadrži 28 filmom obloženih tableta: 4 blistera, svaki sa 7 tableta

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15. rujna 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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

Berlin Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Njemačka

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

ORSERDU 86 mg filmom obložene tablete
elacestrant

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 86,3 mg elacestranta (u obliku diklorida).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta
28 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1757/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

ORSERDU 86 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

ORSERDU 86 mg filmom obložene tablete
elacestrant

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Stemline Therapeutics B.V.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

ORSERDU 345 mg filmom obložene tablete
elacestrant

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 345 mg elacestranta (u obliku diklorida).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta
28 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/23/1757/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

ORSERDU 345 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

ORSERDU 345 mg filmom obložene tablete
elacestrant

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Stemline Therapeutics B.V.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

ORSERDU 86 mg filmom obložene tablete ORSERDU 345 mg filmom obložene tablete elacestrant

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je ORSERDU i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek ORSERDU
3. Kako uzimati lijek ORSERDU
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek ORSERDU
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je ORSERDU i za što se koristi

Što je ORSERDU

ORSERDU sadrži djelatnu tvar elacestrant koja pripada skupini lijekova koji dovode do selektivne razgradnje estrogenskih receptora.

Za što se koristi lijek ORSERDU

Ovaj se lijek upotrebljava za liječenje žena u postmenopauzi i odraslih muškaraca sa specifičnom vrstom raka dojke koji je napredovao ili se proširio na druge dijelove tijela (metastazirao). Može se primjenjivati za liječenje raka dojke koji je pozitivan na receptor estrogena, što znači da stanice raka imaju na svojoj površini receptore za hormon estrogen, i koji je negativan na receptor za ljudski epidermalni čimbenik rasta 2 (HER2), što znači da stanice raka na svojoj površini nemaju ovaj receptor ili je on prisutan samo u maloj količini. ORSERDU se primjenjuje kao monoterapija (primjenjuje se sam) u bolesnika u kojih rak nije reagirao ili je dalje napredovao nakon najmanje jedne linije hormonskog liječenja koje je uključivalo inhibitor CDK 4/6 i koji imaju određene promjene (mutacije) u genu pod nazivom *ESR1*.

Liječnik će Vam uzeti uzorak krvi koji će se testirati na te mutacije gena *ESR1*. Da bi se započelo liječenje lijekom ORSERDU, rezultat mora biti pozitivan.

Kako djeluje lijek ORSERDU

Receptori estrogena skupina su proteina koji se nalaze unutar stanice. Oni se aktiviraju kada se na njih veže hormon estrogen. Vezivanjem za te receptore, estrogen može u nekim slučajevima poticati rast i umnažanje stanica raka. ORSERDU sadrži djelatnu tvar elacestrant koja se vezuje na receptore estrogena u stanicama raka i zaustavlja njihovo djelovanje. Blokiranjem i uništavanjem receptora estrogena, ORSERDU može smanjiti rast i širenje raka dojke i pomoći ubiti stanice raka.

Ako imate bilo kakvih pitanja o tome kako ORSERDU djeluje ili zašto Vam je propisan ovaj lijek, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek ORSERDU

Nemojte primjenjivati ORSERDU ako:

- ako ste alergični na elacestrant ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete lijek ORSERDU.

- ako imate bolest jetre (primjeri bolesti jetre uključuju cirozu [nastanak ožiljaka na jetri], oštećenje funkcije jetre ili kolestatsku žuticu [žučkasto obojena koža i bjeloočnice zbog smanjenog istjecanja žuči iz jetre]). Liječnik će Vas redovito i pomno pratiti zbog nuspojava.

Time što imate uznapredovali rak dojke možete biti pod povećanim rizikom od nastanka krvnih ugrušaka u venama (vrsta krvnih žila). Nije poznato povećava li ORSERDU taj rizik.

Djeca i adolescenti

ORSERDU se ne smije davati djeci i adolescentima mlađima od 18 godina.

Drugi lijekovi i ORSERDU

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Tako je zbog toga što ORSERDU može utjecati na način djelovanja nekih drugih lijekova. Osim toga, neki drugi lijekovi mogu utjecati na način na koji djeluje ORSERDU.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

- antibiotike za liječenje bakterijskih infekcija (kao što su ciprofloksacin, klaritromicin, eritromicin, rifampicin, telitromicin)
- lijekove za liječenje niske razine natrija u krvi (kao što je konivaptan)
- lijekove za liječenje depresije (kao što su nefazodon ili fluvoksamin)
- lijekove za liječenje tjeskobe i ustezanja od alkohola (kao što je tofisopam)
- lijekove za liječenje drugih vrsta raka (kao što su krizotinib, dabrafenib, imatinib, lorlatinib ili sotorasib)
- lijekove za liječenje visokog krvnog tlaka ili bola u prsištu (kao što su bozentan, diltiazem ili verapamil)
- lijekove za liječenje gljivičnih infekcija (kao što su flukonazol, izavukonazol, itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol ili vorikonazol)
- lijekove za liječenje HIV infekcije (kao što su efavirenz, etravirin, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, sakvinavir ili telaprevir)
- lijekove za liječenje nepravilnih otkucaja srca (kao što su digoksin, dronedaron ili kinidin)
- lijekove koji se primjenjuju kod transplantacije organa kako bi se spriječilo odbacivanje (kao što je ciklosporin)
- lijekove za sprječavanje kardiovaskularnih događaja i liječenje visokih razina kolesterola (kao što je rosuvastatin)
- lijekove za sprječavanje napadaja (kao što su karbamazepin, cenobamat, fenobarbital, fenitoin ili primidon)
- lijekove za liječenje povraćanja (kao što je aprepitant)

- biljne lijekove za liječenje depresije koji sadrže gospinu travu

ORSERDU s hranom i pićem

Dok se liječite lijekom ORSERDU, nemojte piti sok od grejpa ili jesti grejp jer to može promijeniti količinu lijeka ORSERDU u tijelu i pojačati nuspojave lijeka ORSERDU (pogledajte dio 3. „Kako uzimati lijek ORSERDU“).

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ovaj lijek smiju uzimati samo žene u postmenopauzi i muškarci.

Trudnoća

ORSERDU može naštetiti nerođenom djetetu. Ne smijete uzimati ORSERDU ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete. Ako mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ako ste žena koja bi mogla zatrudnjati, morate primjenjivati učinkovitu kontracepciju dok uzimate lijek ORSERDU i još jedan tjedan nakon prestanka liječenja lijekom ORSERDU. Upitajte liječnika koje su prikladne metode. Ako ste žena koja bi mogla zatrudnjati, liječnik će isključiti mogućnost da ste trudni prije nego što započnete liječenje lijekom ORSERDU. To može uključivati testiranje na trudnoću.

Dojenje

Ne smijete dojit za vrijeme liječenja lijekom ORSERDU i još tjedan dana nakon posljednje doze lijeka ORSERDU. Tijekom liječenja liječnik će Vam objasniti moguće rizike uzimanja lijeka ORSERDU tijekom trudnoće i u razdoblju dojenja.

Plodnost

ORSERDU može štetno utjecati na plodnost žena i muškaraca.

Upravljanje vozilima i strojevima

ORSERDU ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, kako su u nekih bolesnika koji su uzimali elacestrant zabilježeni umor, slabost i poteškoće sa spavanjem, bolesnici kojima se pojave te nuspojave moraju postupati s oprezom kada upravljaju vozilima ili strojevima.

3. Kako uzimati lijek ORSERDU

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

ORSERDU treba uzimati s hranom, ali dok se liječite lijekom ORSERDU izbjegavajte grejp i sok od grejpa (pogledajte dio 2 „ORSERDU s hranom i pićem“). Primjena s hranom može također smanjiti mučninu i povraćanje.

Dozu ovoga lijeka uzimajte svakoga dana u približno isto vrijeme. To će Vam pomoći da se sjetite uzeti lijek.

Tablete lijeka ORSERDU treba progutati cijele. Prije gutanja, tablete se ne smije žvakati, drobiti ili lomiti. Nemojte uzeti tabletu koja je razlomljena, napukla ili oštećena na drugi način.

Preporučena doza lijeka ORSERDU iznosi 345 mg (jedna filmom obložena tableta od 345 mg) jednom dnevno. Liječnik će Vam reći koliko točno tableta trebate uzeti. U određenim situacijama (tj. u slučaju problema s jetrom, nuspojava ili ako uzimate i određene druge lijekove), liječnik Vam može reći da uzimate manje doze lijeka ORSERDU, npr. 258 mg (3 tablete od 86 mg) jednom dnevno, 172 mg (2 tablete od 86 mg) jednom dnevno ili 86 mg (1 tableta od 86 mg) jednom dnevno.

Ako uzmete više lijeka ORSERDU nego što ste trebali

Ako mislite da ste slučajno uzeli više lijeka ORSERDU nego što ste trebali, obratite se liječniku ili ljekarniku. Oni će odlučiti što je potrebno poduzeti.

Ako zaboravite uzeti ORSERDU

Ako ste zaboravili uzeti dozu lijeka ORSERDU, uzmite je čim se sjetite. Zaboravljenu dozu možete uzeti ako je od vremena kada ste je trebali uzeti prošlo manje od 6 sati. Ako je prošlo više od 6 sati ili ako ste nakon uzimanja doze povraćali, toga dana preskočite dozu, a sljedeću uzmite u uobičajeno vrijeme sljedećeg dana. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati lijek ORSERDU

Nemojte prestati uzimati ovaj lijek prije nego što o tome porazgovarate s liječnikom ili ljekarnikom. Ako se prestanete liječiti lijekom ORSERDU, stanje Vam se može pogoršati.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Obratite se liječniku ili medicinskoj sestri ako opazite neku od sljedećih nuspojava:

Vrlo često (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba)

- smanjen apetit
- mučnina
- povišene razine triglicerida i kolesterola u krvi
- povraćanje
- umor
- probavne smetnje (dispepsija)
- proljev
- smanjene razine kalcija u krvi
- bol u leđima
- povišene razine kreatinina u krvi
- bol u zglobovima (artralgija)
- smanjena razina natrija u krvi
- zatvor
- glavobolja
- navale vrućine
- bol u trbuhu
- niske razine crvenih krvnih stanica izmjerene krvnim pretragama (anemija)
- smanjena razina kalija u krvi
- pojačana funkcija jetre izmjerena krvnim pretragama (povišena alanin aminotransferaza, povišena aspartat aminotransferaza)

Često (mogu se pojaviti u manje od 1 na 10 osoba)

- bol u rukama ili nogama (bol u udovima)
- slabost (astenija)
- infekcija dijelova tijela u kojima se skuplja i kroz koje prolazi mokraćna (infekcija mokraćnog sustava)
- kašalj
- nedostatak zraka (dispneja)
- otežano usnivanje i održavanje spavanja (nesanica)
- pojačana funkcija jetre izmjerena krvnim pretragama (povišena alkalna fosfataza u krvi)
- osip

- niske razine limfocita (vrsta bijelih krvnih stanica) izmjerene krvnim pretragama (snižen broj limfocita)
- bolovi u kostima
- omaglica
- bol u prsnom košu povezana s mišićima i kostima prsnog koša (mišićno-koštana bol prsnog koša)
- upala usta i usana (stomatitis)
- nesvjestica (sinkopa)

Manje često (mogu se pojaviti u manje od 1 na 100 osoba)

- povećan rizik od stvaranja krvnih ugrušaka (tromboembolija)
- zatajenje jetre (akutno zatajenje jetre)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek ORSERDU

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blister pakiranju iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite bilo kakvo oštećenje pakiranja ili znakove neovlaštenog otvaranja pakiranja lijeka.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što ORSERDU sadrži

- Djelatna tvar je elacestrant.
 - * Jedna filmom obložena tableta lijeka ORSERDU od 86 mg sadrži 86,3 mg elacestranta.
 - * Jedna filmom obložena tableta lijeka ORSERDU od 345 mg sadrži 345 mg elacestranta.
- * Drugi sastojci su:

Jezgra tablete

mikrokristalična celuloza [E460]
 silicificirana mikrokristalična celuloza
 krospovidon [E1202]
 magnezijev stearat [E470b]
 koloidni silicijev dioksid [E551]

Film ovojnica

Opadry II 85F105080 Blue, sadrži poli(vinilni alkohol) [E1203], titanijev dioksid [E171], makrogol [E1521], talk [E553b] i bojilo *Brilliant Blue FCF Aluminium Lake* [E133].

Kako ORSERDU izgleda i sadržaj pakiranja

ORSERDU je dostupan u obliku filmom obloženih tableta u aluminijskim blisterima.

ORSERDU 86 mg filmom obložene tablete

Plava do svijetlo plava bikonveksna okrugla filmom obložena tableta s utisnutom oznakom „ME“ na jednoj strani i bez oznake na suprotnoj strani. Približan promjer: 8,8 mm.

ORSERDU 345 mg filmom obložene tablete

Plava do svijetlo plava, bikonveksna, ovalna filmom obložena tableta s utisnutom oznakom „MH“ na jednoj strani i bez oznake na suprotnoj strani. Približna veličina: 19,2 mm (duljina), 10,8 mm (širina).

Jedno pakiranje sadrži 28 filmom obloženih tableta (4 blistera, svaki sa 7 tableta).

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Stemline Therapeutics B.V.

Basisweg 10

1043 AP Amsterdam

Nizozemska

Proizvođač

Stemline Therapeutics B.V.

Basisweg 10

1043 AP Amsterdam

Nizozemska

ili

Berlin Chemie AG

Glienicker Weg 125

12489 Berlin

Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien ; България ;

Česká republika ; Danmark ; Eesti ;

Ελλάδα ; Hrvatska ; Ireland ; Ísland ;

Κύπρος ; Latvija ; Lietuva ;

Luxembourg/Luxemburg ;

Magyarország ; Malta ; Nederland ;

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.

Tél: +33 (0)800 991014

EUmedinfo@menarinistemline.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.