

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

ORSERDU 86 mg filmdrasjerte tabletter  
ORSERDU 345 mg filmdrasjerte tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

### ORSERDU 86 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder elacestrantdihydroklorid tilsvarende elacestrant 86,3 mg.

### ORSERDU 345 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder elacestrantdihydroklorid tilsvarende elacestrant 345 mg.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

### ORSERDU 86 mg filmdrasjerte tabletter

Blå til lyseblå, bikonveks, rund, filmdrasjert tablett preget med ME på den ene siden og blank på den andre siden. Omtrentlig diameter: 8,8 mm.

### ORSERDU 345 mg filmdrasjerte tabletter

Blå til lyseblå, bikonveks, oval, filmdrasjert tablett preget med MH på den ene siden og blank på den andre siden. Omtrentlig størrelse: 19,2 mm (lengde), 10,8 mm (bredde).

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjon

ORSERDU monoterapi er indisert til behandling av postmenopausale kvinner, og menn, med østrogenreseptor (ER)-positiv, HER2-negativ, lokalt avansert eller metastatisk brystkreft med en aktiverende *ESR1*-mutasjon, og sykdomsprogresjon etter minst én linje med endokrin terapi, inkludert en CDK 4/6-hemmer.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med ORSERDU skal innledes av en lege med erfaring innen kreftbehandling.

Pasienter med ER-positiv, HER2-negativ, avansert brystkreft skal velges ut til behandling med ORSERDU basert på påvisning av en aktiverende *ESR1*-mutasjon i plasmaprøver, ved bruk av CE-merket utstyr til in vitro-diagnostikk (IVD) med tilsvarende tiltenkt formål. Dersom CE-merket IVD-utstyr ikke er tilgjengelig, skal forekomst av en aktiverende *ESR1*-mutasjon i plasmaprøver undersøkes med en alternativ validert analyse.

## Dosering

Den anbefalte dosen er 345 mg (én 345 mg filmdrasjert tablett), én gang daglig.

Maksimal anbefalt døgndose av ORSERDU er 345 mg.

Behandling skal fortsette så lenge klinisk nytte observeres eller til uakseptabel toksisitet oppstår.

### *Glemt dose*

Dersom en dose glemmes, kan den tas umiddelbart innen 6 timer etter tidspunktet den vanligvis tas. Etter mer enn 6 timer skal dosen utelates den dagen. Neste dag skal ORSERDU tas til vanlig tid.

### *Oppkast*

Dersom pasienten kaster opp etter inntak av ORSERDU-dosen, skal pasienten ikke ta en ny dose den dagen, men fortsette med vanlig doseringsplan neste dag til vanlig tid.

## Dosemodifiseringer

Anbefalte dosemodifiseringer for elacestrant hos pasienter med bivirkninger (se pkt. 4.8) gis i tabell 1 og 2:

**Tabell 1: ORSERDU dosereduksjon ved bivirkninger**

ORSERDU dosenivå	Dose og regime	Tablettantall og -styrke
Dosereduksjon	258 mg én gang daglig	Tre 86 mg tabletter

Ved behov for ytterligere dosereduksjon under 258 mg én gang daglig, seponer ORSERDU.

**Tabell 2: Retningslinjer for dosemodifisering av ORSERDU ved bivirkninger**

Alvorlighetsgrad	Dosemodifisering
Grad 2	Vurder å avbryte ORSERDU inntil bedring til grad $\leq 1$ eller baseline. Gjenoppta så ORSERDU med samme dosenivå.
Grad 3	Avbryt ORSERDU inntil bedring til grad $\leq 1$ eller baseline. Dosen bør reduseres med ett dosenivå når behandling gjenopptas.  Ved gjentatt toksisitet av grad 3, avbryt ORSERDU inntil bedring til grad $\leq 1$ eller baseline. Den reduserte dosen på 258 mg kan gjenopptas dersom den behandlende legen fastslår at pasienten har nytte av behandlingen. Hvis en grad 3 eller utålelig bivirkning gjentar seg, må du seponere ORSERDU permanent.
Grad 4	Avbryt ORSERDU inntil bedring til grad $\leq 1$ eller baseline. Dosen bør reduseres til 258 mg når behandling gjenopptas.  Ved gjentatt grad 4 eller intolerabel bivirkning, seponer ORSERDU permanent.

### *Bruk av ORSERDU sammen med CYP3A4-hemmere*

Samtidig bruk av sterke eller moderate CYP3A4-hemmere bør unngås, og et alternativt legemiddel til samtidig bruk, med ingen eller minimalt potensial til å hemme CYP3A4 bør vurderes.

Dersom en sterk CYP3A4-hemmer må brukes, bør elacestrantdosen reduseres til 86 mg én gang daglig med nøye overvåking av tolerabilitet. Dersom en moderat CYP3A4-hemmer må brukes, bør elacestrantdosen reduseres til 172 mg én gang daglig med nøye overvåking av tolerabilitet. Påfølgende dosereduksjon til 86 mg én gang daglig kan vurderes med moderate CYP3A4-hemmere basert på tolerabilitet.

Dersom en CYP3A4-hemmer seponeres, bør elacestrant-dosen økes til dosen brukt før oppstart med CYP3A4-hemmeren (etter 5 halveringstider for CYP3A4-hemmeren) (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.2).

Ingen dosejustering er nødvendig ved samtidig bruk av ORSERDU og svake CYP3A4-hemmere (se pkt. 4.5).

#### *Bruk av ORSERDU sammen med CYP3A4-induktorer*

Samtidig bruk av sterke eller moderate CYP3A4-induktorer bør unngås, og et alternativt legemiddel til samtidig bruk, med ingen eller minimalt potensial til å indusere CYP3A4 bør vurderes.

Dersom en sterk eller moderat CYP3A4-induktor må brukes i en kort periode (dvs.  $\leq 3$  dager) eller periodevis (dvs. behandlingsperioder  $\leq 3$  dager med minst 2 ukers mellomrom eller 1 uke + 5 halveringstider for CYP3A4-induktoren, det som er lengst), fortsettes elacestrant uten å øke dosen.

Ingen dosejustering er nødvendig ved samtidig bruk av ORSERDU og svake CYP3A4-induktorer (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.2).

#### Spesielle populasjoner

##### *Eldre*

Ingen dosejustering er nødvendig basert på pasientalder. Begrensede data er tilgjengelige hos pasienter  $\geq 75$  år (se pkt. 5.2).

##### *Nedsatt leverfunksjon*

Ingen dosejustering er anbefalt for pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (*Child-Pugh A*). Hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (*Child-Pugh B*), bør ORSERDU-dosen reduseres til 258 mg. Elacestrant har ikke blitt undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (*Child-Pugh C*), og derfor kan ingen doseanbefalinger gis for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4).

##### *Nedsatt nyrefunksjon*

Ingen dosejustering er nødvendig hos personer med nedsatt nyrefunksjon. Elacestrant har ikke blitt undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, og derfor kan ingen doseanbefalinger gis for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

##### *Pediatrisk populasjon*

Sikkerhet og effekt av ORSERDU hos barn fra fødsel til 18 års alder har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

#### Administrasjonsmåte

ORSERDU er til oral bruk.

Tablettene skal svelges hele. De skal ikke tygges, knuses eller deles før svelging. Pasienter skal ta sin dose av ORSERDU til omtrent samme tid hver dag. ORSERDU skal administreres sammen med et lett måltid. Administrering sammen med mat kan også redusere kvalme og oppkast (se pkt. 5.2).

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### *Nedsatt leverfunksjon*

ORSERDU metaboliseres i leveren, og nedsatt leverfunksjon kan øke risikoen for bivirkninger. ORSERDU skal derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, og pasienter skal overvåkes regelmessig og nøye for bivirkninger. Administrering av elacestrant skal foretas med

forsiktighet i en dose på 258 mg én gang daglig hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2). Da det ikke foreligger kliniske data, er elacestrant ikke anbefalt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C) (se pkt. 4.2).

#### *Samtidig bruk av CYP3A4-hemmere*

Samtidig bruk av ORSERDU og sterke CYP3A4-hemmere, inkludert men ikke begrenset til: klaritromycin, indinavir, itraconazol, ketokonazol, lopinavir/ritonavir, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, sakinavir, telaprevir, telitromycin, vorikonazol og grapefrukt eller grapefruktjuice, bør unngås. Et alternativt legemiddel til samtidig bruk, med ingen eller minimalt potensial til å hemme CYP3A4 bør vurderes. Dersom den sterke CYP3A4-hemmeren ikke kan unngås, bør det foretas dosejustering av ORSERDU (se pkt. 4.2 og 4.5).

Samtidig bruk av ORSERDU og moderate CYP3A4-hemmere, inkludert men ikke begrenset til: aprepitant, ciprofloksacin, konivaptan, krizotinib, ciklosporin, diltiazem, dronedaron, erytromycin, flukonazol, fluvoksamin, grapefruktjuice, imatinib, isavukonazol, tofisopam og verapamil, bør unngås. Et alternativt legemiddel til samtidig bruk, med ingen eller minimalt potensial til å hemme CYP3A4 bør vurderes. Dersom den moderate CYP3A4-hemmeren ikke kan unngås, bør det foretas dosejustering av ORSERDU (se pkt. 4.2 og 4.5).

#### *Samtidig bruk av CYP3A4-induktorer*

Samtidig bruk av ORSERDU og sterke CYP3A4-induktorer, inkludert men ikke begrenset til: fenytoin, rifampicin, karbamazepin og johannesurt (*Hypericum perforatum*), bør unngås. Et alternativt legemiddel til samtidig bruk, med ingen eller minimalt potensial til å indukere CYP3A4 bør vurderes. Dersom den sterke CYP3A4-induktoren ikke kan unngås, bør det foretas dosejustering av ORSERDU (se pkt. 4.2 og 4.5).

Samtidig bruk av ORSERDU og moderate CYP3A4-induktorer, inkludert men ikke begrenset til: bosentan, kenobamat, dabrafenib, efavirenz, etravirin, lorlatinib, fenobarbital, primidon og sotorasib, bør unngås. Et alternativt legemiddel til samtidig bruk, med ingen eller minimalt potensial til å indukere CYP3A4 bør vurderes. Dersom den moderate CYP3A4-induktoren ikke kan unngås, bør det foretas dosejustering av ORSERDU (se pkt. 4.2 og 4.5).

#### *Tromboemboliske hendelser*

Tromboemboliske hendelser er vanlig hos pasienter med avansert brystkreft og har blitt observert i kliniske studier med ORSERDU (se pkt. 4.8). Dette skal tas hensyn til ved forskrivning av ORSERDU til risikopasienter.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

ORSERDU metaboliseres primært av CYP3A4 og er et substrat for organisk aniontransportør-polyeptid 2B1 (OATP2B1). ORSERDU er en hemmer av P-glykoprotein (P-gp) og brystkreftresistensprotein (BCRP)-efflukstransportører.

### Effekt av andre legemidler på ORSERDU

#### *CYP3A4-hemmere*

Samtidig bruk av den sterke CYP3A4-hemmeren itraconazol (200 mg én gang daglig i 7 dager) og ORSERDU (172 mg én gang daglig i 7 dager) økte elacestrants plasmaeksponering ( $AUC_{inf}$ ) og maksimale plasmakonsentrasjon ( $C_{max}$ ) hos friske forsøkspersoner henholdsvis 5,3 og 4,4 ganger.

Fysiologisk baserte farmakokinetiske (PBPK)-simuleringer hos kreftpasienter indikerte at samtidig bruk av gjentatte daglige doser av elacestrant 345 mg og itraconazol 200 mg kan øke elacestrants AUC og  $C_{max}$  ved steady state henholdsvis 5,5 og 3,9 ganger, noe som kan øke risikoen for bivirkninger.

PBPK-simuleringer hos kreftpasienter indikerte at samtidig bruk av gjentatte daglige doser av elacestrant 345 mg og moderate CYP3A4-hemmere kan øke elacestrants AUC og  $C_{max}$  ved steady state

henholdsvis 2,3 og 1,9 ganger med flukonazol (200 mg én gang daglig), og henholdsvis 3,9 og 3,0 ganger med erytromycin (500 mg fire ganger daglig), noe som kan øke risikoen for bivirkninger.

#### *CYP3A4-induktorer*

Samtidig bruk av den sterke CYP3A4-induktoren rifampicin (600 mg én gang daglig i 7 dager) og en enkeltdose ORSERDU 345 mg reduserte elacestrants plasmaeksposering ( $AUC_{inf}$ ) og maksimale plasmakonsentrasjon ( $C_{max}$ ) hos friske forsøkspersoner henholdsvis 86 % og 73 %, noe som kan redusere elacestrants aktivitet.

PBPK-simuleringer hos kreftpasienter indikerte at samtidig bruk av gjentatte daglige doser av elacestrant 345 mg og rifampicin 600 mg kan redusere elacestrants AUC og  $C_{max}$  ved steady state henholdsvis 84 % og 77 %, noe som kan redusere elacestrants aktivitet.

PBPK-simuleringer hos kreftpasienter indikerte at samtidig bruk av gjentatte daglige doser av elacestrant 345 mg og den moderate CYP3A4-induktoren efavirenz (600 mg) kan redusere elacestrants AUC og  $C_{max}$  ved steady state henholdsvis 57 % og 52 %, noe som kan redusere elacestrants aktivitet.

#### *OATP2B1-hemmere*

Elacestrant er et substrat for OATP2B1 *in vitro*. Da det ikke kan utelukkes at samtidig bruk av OATP2B1-hemmere kan øke eksponeringen av elacestrant, noe som kan øke risikoen for bivirkninger, anbefales forsiktighet ved samtidig bruk av ORSERDU og OATP2B1-hemmere.

#### Effekt av ORSERDU på andre legemidler

##### *P-gp-substrater*

Samtidig bruk av ORSERDU (345 mg, enkeltdose) og digoksin (0,5 mg, enkeltdose) økte digoksineksponeringen med 27 % for  $C_{max}$  og 13 % for AUC. Digoksinadministrering skal overvåkes og dosen reduseres ved behov.

Samtidig bruk av ORSERDU og andre P-gp-substrater kan øke konsentrasjonen av disse, noe som kan øke bivirkninger forbundet med P-gp-substratene. Dosen av samtidig brukte P-gp-substrater skal reduseres i henhold til deres preparatomtaler.

##### *BCRP-substrater*

Samtidig bruk av ORSERDU (345 mg, enkeltdose) og rosuvastatin (20 mg, enkeltdose) økte rosuvastatineksponeringen med 45 % for  $C_{max}$  og 23 % for AUC. Rosuvastatinadministrering skal overvåkes og dosen reduseres ved behov.

Samtidig bruk av ORSERDU og andre BCRP-substrater kan øke konsentrasjonen av disse, noe som kan øke bivirkninger forbundet med BCRP-substratene. Dosen av samtidig brukte BCRP-substrater skal reduseres i henhold til deres preparatomtaler.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Kvinner i fertil alder / prevensjon hos menn og kvinner

ORSERDU skal ikke brukes under graviditet eller hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon. Basert på virkningsmekanismen til elacestrant og funn fra studier av reproduksjonstoksisitet hos dyr, kan ORSERDU forårsake fosterskade når det gis til gravide kvinner. Kvinner i fertil alder skal rådes til å bruke sikker prevensjon under behandling med ORSERDU og i én uke etter siste dose.

### Graviditet

Det er ingen data på bruk av elacestrant hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). ORSERDU skal ikke brukes under graviditet eller hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon. Graviditetsstatus hos fertile kvinner skal verifiseres før oppstart

av behandling med ORSERDU. Dersom graviditet oppstår ved bruk av ORSERDU, skal pasienten informeres om den mulige risikoen for fosteret og mulig risiko for spontanabort.

### Amming

Det er ukjent om elacestrant/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. På grunn av faren for alvorlige bivirkninger hos spedbarn som ammes, er det anbefalt at kvinner ikke ammer under behandling med ORSERDU og i én uke etter siste dose av ORSERDU.

### Fertilitet

Basert på funn fra dyrestudier (se pkt. 5.3) og virkningsmekanismen, kan ORSERDU påvirke fertilitet hos kvinner og menn i fertil alder.

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

ORSERDU har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Da fatigue, asteni og insomni har blitt rapportert hos enkelte pasienter som tar elacestrant (se pkt. 4.8), skal imidlertid pasienter som får disse bivirkningene utvise forsiktighet ved kjøring av bil eller bruk av maskiner.

## **4.8 Bivirkninger**

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste ( $\geq 10\%$ ) bivirkningene med ORSERDU var kvalme, økte triglyserider, økt kolesterol, oppkast, fatigue, dyspepsi, diaré, redusert kalsium, ryggsmerte, økt kreatinin, artralgi, redusert natrium, forstoppelse, hodepine, hetetokter, abdominalsmerter, anemi, redusert kalium og økt alaninaminotransferase. De vanligste bivirkningene av elacestrant av grad  $\geq 3$  ( $\geq 2\%$ ) var kvalme (2,7%), økt ASAT (2,7%), økt ALAT (2,3%), anemi (2%), ryggsmerte (2%) og skjelettsmerter (2%).

Alvorlige bivirkninger rapportert hos  $\geq 1\%$  av pasientene inkluderte kvalme, dyspné og tromboembolisme (venøs).

Bivirkninger som medførte seponering hos  $\geq 1\%$  av pasientene inkluderte kvalme og redusert appetitt.

Bivirkninger som medførte dosereduksjon hos  $\geq 1\%$  av pasientene inkluderte kvalme.

Bivirkninger som medførte doseavbrudd hos  $\geq 1\%$  av pasientene var kvalme, abdominalsmerter, økt alaninaminotransferase, oppkast, utslett, skjelettsmerter, redusert appetitt, økt aspartataminotransferase og diaré.

### Bivirkningstabell

Bivirkninger beskrevet i listen nedenfor gjenspeiler eksponering av elacestrant hos 301 pasienter med brystkreft i tre åpne studier (RAD1901-105, RAD1901-106 og RAD1901-308), hvor pasienter fikk elacestrant 400 mg én gang daglig som monoterapi. Bivirkningsfrekvensene er basert på bivirkningsfrekvens uavhengig av årsak identifisert hos pasienter eksponert for elacestrant i anbefalt dose ved målindikasjonen, mens frekvenser for endringer i laboratorieparametre er basert på minst 1 grads forverring fra baseline og endringer til  $\geq$  grad 3. Median varighet av behandling var 85 dager (variasjonsbredde 5 til 1288).

Bivirkningsfrekvensene fra kliniske studier er basert på bivirkningsfrekvenser fra alle typer årsaker, hvorav en andel av hendelsene for en bivirkning kan ha andre årsaker enn legemiddelet, slik som sykdom, andre legemidler eller urelaterte årsaker.

Følgende kriterier brukes ved klassifisering av frekvens av en bivirkning og er basert på CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences)-retningslinjene: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

**Tabell 3. Bivirkninger hos pasienter behandlet med elacestrant monoterapi 345 mg ved metastatisk brystkreft**

	<b>Elacestrant N = 301</b>	
<b>Infeksiøse og parasittære sykdommer</b>	Vanlige	Urinveisinfeksjon
<b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>	Svært vanlige	Anemi
	Vanlige	Redusert lymfocytall
<b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>	Svært vanlige	Redusert appetitt
<b>Psykiatriske lidelser</b>	Vanlige	Insomni
<b>Nevrologiske sykdommer</b>	Svært vanlige	Hodepine
	Vanlige	Svimmelhet, synkope
<b>Karsykdommer</b>	Svært vanlige	Hetetokter*
	Mindre vanlige	Tromboembolisme (venøs)*
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>	Vanlige	Dyspné, hoste*
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>	Svært vanlige	Kvalme, oppkast, diaré, forstoppelse, abdominalsmerter*, dyspepsi*
	Vanlige	Stomatitt
<b>Sykdom i lever og galleveier</b>	Mindre vanlige	Akutt leversvikt
<b>Hud- og underhudssykdommer</b>	Vanlige	Utslett*
<b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>	Svært vanlige	Artralgi, ryggsmerte
	Vanlige	Smerte i ekstremitet, muskel- og skjelettsmerter i brystet*, skjelettsmerter
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>	Svært vanlige	Fatigue
	Vanlige	Asteni
<b>Undersøkelser</b>	Svært vanlige	Økt aspartataminotransferase, økt triglyserid, økt kolesterol, økt alaninaminotransferase, redusert kalsium, økt kreatinin, redusert natrium, redusert kalium
	Vanlige	Økt alkalisk fosfatase i blod

\*Insidens representerer en gruppering av liknende betegnelser.

Bivirkninger listet opp etter organklassesystem og synkende frekvens.

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### *Kvalme*

Kvalme ble rapportert hos 35 % av pasientene. Kvalme av grad 3-4 ble rapportert hos 2,5 % av pasientene. Kvalme ble vanligvis rapportert tidlig, med en median tid til første forekomst på 14 dager (variasjonsbredde: 1 til 490 dager). Kvalme forekom hyppigere i første syklus, og fra og med syklus 2 var insidensen av kvalme vanligvis lavere i påfølgende sykluser (dvs. over tid). Profylaktisk behandling mot kvalme ble foreskrevet til 12 (5 %) forsøkspersoner i elacestrantgruppen og 28 (11,8 %) fikk et antiemetikum til behandling av kvalme i behandlingsperioden.



### *Eldre*

I RAD1901-308-studien var 104 pasienter som fikk elacestrant  $\geq 65$  år og 40 pasienter var  $\geq 75$  år. Gastrointestinale sykdommer ble rapportert hyppigere hos pasienter  $\geq 75$  år. Behandlende leges overvåking av behandlingsrelaterte bivirkninger bør omfatte vurdering av pasientens alder og komorbiditet, for valg av persontilpassede intervensjoner.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Høyeste dose av ORSERDU administrert i kliniske studier er 1000 mg per døgn. Bivirkninger rapportert i forbindelse med doser høyere enn anbefalt dose var sammenfallende med den fastslåtte sikkerhetsprofilen (se pkt. 4.8). Frekvens og alvorlighetsgrad av gastrointestinale sykdommer (abdominalsmerte, kvalme, dyspepsi og oppkast) synes å være doserelatert. Det er intet kjent antidot mot overdosering av ORSERDU. Pasienter skal overvåkes nøye og behandling av overdosering skal bestå av støttebehandling.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Endokrin terapi, antiøstrogen, ATC-kode: L02BA04

#### Virkningsmekanisme

Elacestrant, en tetrahydronaftalenforbindelse, er en potent, selektiv og oralt aktiv østrogenreseptor- $\alpha$  (ER $\alpha$ )-antagonist og -nedbryter.

#### Farmakodynamiske effekter

Elacestrant hemmer østradiolavhengig og -uavhengig vekst av ER $\alpha$ -positive brystkreftceller, inkludert modeller med østrogenreseptor 1 (*ESR1*)-genmutasjoner. Elacestrant viste potent antitumoraktivitet i xenograftmodeller fra pasienter tidligere eksponert for flere endokrine terapier, med villtype *ESR1*- eller *ESR1*-genmutasjoner i det ligandbindende domenet..

Hos pasienter med ER+ avansert brystkreft med median på 2,5 tidligere linjer med endokrin terapi, dosert med elacestrantdihydroklorid 400 mg (345 mg elacestrant) daglig, var median reduksjon i tumor  $16\alpha$ - $18F$ -fluoro- $17\beta$ -østradiol (FES)-opptak fra baseline til dag 14 88,7 %, og viser redusert ER-tilgjengelighet og antitumoraktivitet målt med FES-PET/CT hos pasienter med tidligere endokrine terapier.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt og sikkerhet av ORSERDU hos pasienter med ER+/HER2- avansert brystkreft etter tidligere endokrin terapi i kombinasjon med en CDK4/6-hemmer ble evaluert i RAD1901-308, en randomisert, åpen, multisenterstudie med aktiv kontroll som sammenlignet ORSERDU med standardbehandling (fulvestrant for pasienter som tidligere fikk aromatasehemmere i metastatisk setting og aromatasehemmere for pasienter som fikk fulvestrant i metastatisk setting). Inkluderbare pasienter omfattet postmenopausale kvinner og menn med sykdomsresidiv eller -progresjon ved minst 1 og ikke mer enn 2 tidligere linjer med endokrin terapi. Alle pasienter måtte ha ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group )-funksjonsstatus 0 eller 1 og evaluerbare lesjoner i henhold til RESIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors ) versjon 1.1, dvs. målbar sykdom eller sykdom kun i skjelett med

evaluerbare lesjoner. Tidligere endokrin terapi måtte ha inkludert en kombinasjon med CDK4/6-hemmerterapi og ikke mer enn 1 tidligere linje med cytotoksisk kjemoterapi mot metastatisk brystkreft. Pasienter måtte være egnede kandidater for endokrin monoterapi. Pasienter med symptomatisk metastatisk visceral sykdom, pasienter med samtidig hjertesykdom og pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon ble ekskludert.

Totalt 478 pasienter ble randomisert 1:1 til daglig oral administrering av 400 mg elacestrantdihydroklorid (345 mg elacestrant) eller standardbehandling (239 på elacestrant og 239 på standardbehandling), inkludert totalt 228 pasienter (47,7 %) med *ESR1*-mutasjoner ved baseline (115 pasienter på elacestrant og 113 pasienter på standardbehandling). Av de 239 pasientene randomisert til standardbehandlingsgruppen, fikk 166 fulvestrant og 73 fikk en aromatasehemmer som omfattet anastrozol, letrozol eller eksemestan. Randomiseringen var stratifisert etter *ESR1*-mutasjonsstatus (*ESR1*-mut vs. *ESR1*-mut-nd [ingen *ESR1*-mutasjoner påvist]), tidligere behandling med fulvestrant (ja vs. nei) og viscerale metastaser (ja vs. nei). *ESR1*-mutasjonsstatus ble fastslått via sirkulerende tumordeoksyribonukleinsyre (ctDNA) i blod ved bruk av Guardant360 CDx-analysen, og var begrenset til *ESR1*-missense-mutasjoner i ligandbindende domene (mellom kodon 310 og 547).

Pasientenes medianalder (ORSERDU vs. standardbehandling) ved baseline var 63,0 år (variasjonsbredde 24–89) vs. 63,0 år (variasjonsbredde 32–83) og 45,0 % var over 65 år (43,5 % vs. 46,4). De fleste pasientene var kvinner (97,5 % vs. 99,6 %) og de fleste pasientene var hvite (88,4 % vs. 87,2 %), asiatiske (8,4 % vs. 8,2 %), svart eller afroamerikaner (2,6 % vs. 4,1 %) og annet/ukjent (0,5 % vs. 0,5 %). Baseline ECOG-funksjonsstatus var 0 (59,8 % vs. 56,5 %), 1 (40,2 % vs. 43,1 %) eller > 1 (0 % vs. 0,4 %). Pasientdemografi for de med *ESR1*-muterte tumorer var generelt representativ for studiepopulasjonen. Median varighet av eksponering for ORSERDU var 2,8 måneder (variasjonsbredde: 0,43 til 24,87).

Det primære effektendepunktet var progresjonsfri overlevelse (PFS) vurdert av en uavhengig bedømmelseskommité (IRC, Independent Review Committee) hos alle pasienter, dvs. inkludert pasienter med en *ESR1*-mutasjon, og hos pasienter med *ESR1*-mutasjoner. En statistisk signifikant PFS-fordel ble observert hos alle pasienter og hos pasienter med en median PFS på 2,79 måneder i Orserdu-armen sammenlignet med 1,91 måneder i armen med standardbehandling (HR = 0,70, 95 % KI: 0,55, 0,88). Den største fordelene ble imidlertid observert i en forhåndsdefinert analyse hos pasienter med *ESR1*-mutasjoner. Effekteresultater er presentert i tabell 4 og figur 1 for pasienter med *ESR1*-mutasjoner.

**Tabell 4: Effekteresultater hos pasienter med *ESR1*-mutasjoner (evaluert av en blindet billedbedømmelseskommité)**

	<b>ORSERDU</b>	<b>Standardbehandling</b>
<b>Progresjonsfri overlevelse (PFS)</b>	<b>N = 115</b>	<b>N = 113</b>
Antall PFS-hendelser, n (%)	62 (53,9)	78 (69,0)
Median PFS måneder* (95 % KI)	3,78 (2,17, 7,26)	1,87 (1,87, 2,14)
Risikoforhold** (95 % KI)	0,546 (0,387, 0,768)	
p-verdi (stratifisert log-rang)	0,0005	
<b>Totaloverlevelse (OS)</b>	<b>N = 115</b>	<b>N = 113</b>
Antall OS-hendelser, n (%)	61 (53)	60 (53,1)
Median OS måneder* (95 % KI)	24,18 (20,53, 28,71)	23,49 (15,64, 29,90)

	ORSERDU	Standardbehandling
Risikoforhold** (95 % KI)	0,903 (0,629, 1,298)	

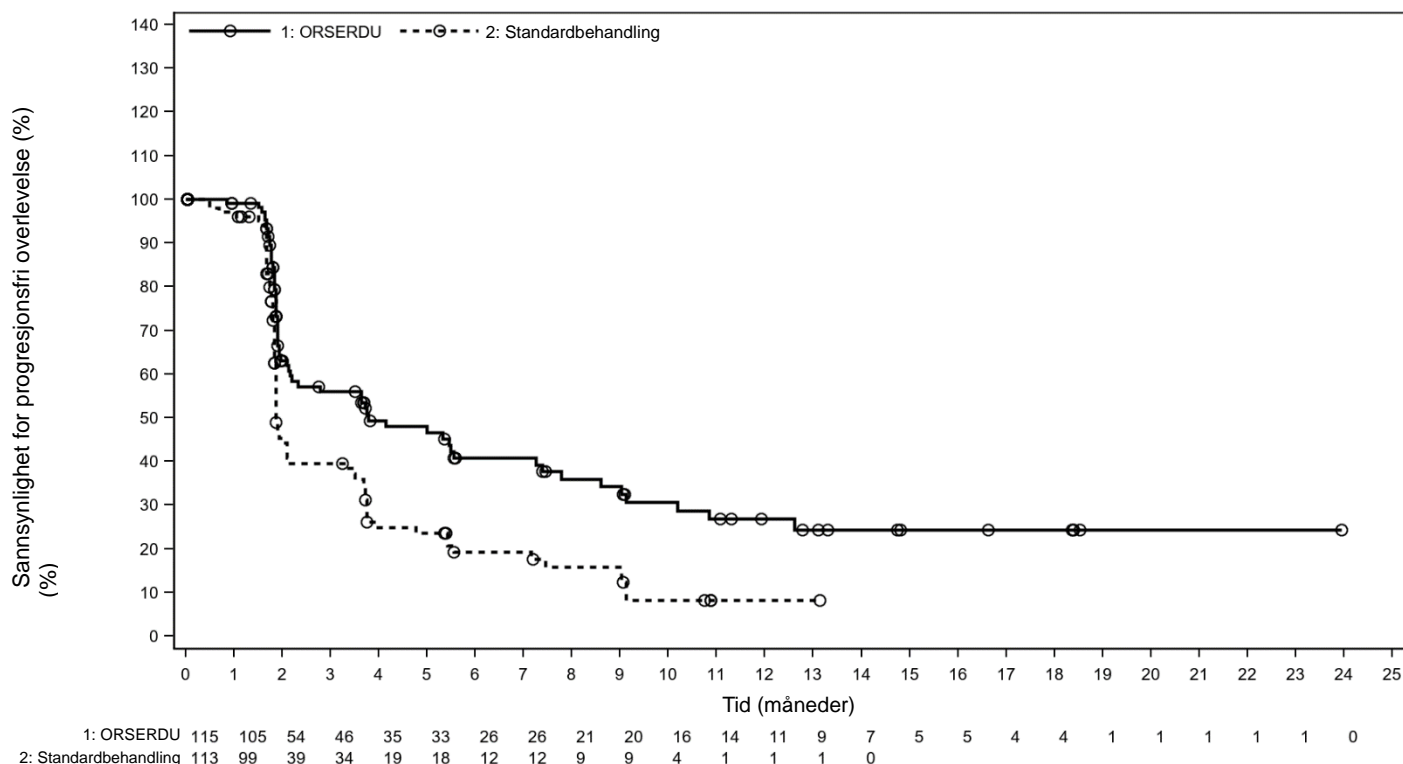
KI = konfidensintervall, *ESR1* = østrogenreseptor 1, PFS = progresjonsfri overlevelse.

\*Kaplan-Meier-estimat, 95 % KI basert på Brookmeyer-Crowley-metoden med bruk av lineær transformasjon.

\*\*Fra en Cox proporsjonal risikomodell stratifisert etter tidligere behandling med fulvestrant (ja vs. nei) og viscerale metastaser (ja vs. nei).

Datoer for avslutning er 6. september 2021 for PFS og 2. september 2022 for OS.

**Figur 1: PFS hos pasienter med en ESR1-mutasjon (evaluert av en blindet billedbedømmelseskommité)**



### Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med ORSERDU i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved brystkreft (se pkt. 4.2).

### **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Elacestrants orale biotilgjengelighet er ca. 10 %. Steady state nås innen dag 6 etter dosering én gang daglig.  $C_{max}$  og AUC øker litt mer enn proporsjonalt med dosen for doser  $\geq 50$  mg (saltform).

### Absorpsjon

Etter oral administrasjon ble elacestrant absorbert raskt, og nådde  $C_{max}$  innen 1–4 timer. Geometrisk gjennomsnitt for  $C_{max}$  var 52,86 ng/ml (35,2 % variasjonskoeffisient [CV %]) og  $AUC_{inf}$  var 1566 ng\*time/ml (38,4 % CV) etter administrering av enkeltdose på 345 mg elacestrant etter et måltid. Ved steady state forventes median [min., maks.] plasmakonsentrasjon 4 timer etter dose ( $C_{4h}$ ) og AUC å være henholdsvis 108 ng/ml [27,5 – 351] og 2190 ng\*time/ml [461 – 8470].

### *Effekt av mat*

Administrering av en elacestrant 345 mg tablett sammen med et fettrikt, kaloririkt måltid økte  $C_{max}$  og AUC henholdsvis 40 % og 20 %, sammenlignet med administrering i fastende tilstand. Når tablett ble administrert sammen med et lett måltid, økte  $C_{max}$  og AUC på tilsvarende måte, dvs. henholdsvis 30 og 20 %. Inntak sammen med mat kan redusere gastrointestinale bivirkninger.

### Distribusjon

Elacestrants plasmaproteinbinding er > 99 % og uavhengig av konsentrasjon og nedsatt leverfunksjonsstatus. Elacestrant penetrerer blod-hjernebarrieren på en doseavhengig måte. Etter administrering av elacestrant én gang daglig i 7 påfølgende dager, var median konsentrasjon av elacestrant i cerebrospinalvæske 0,0966 ng/ml og 0,155 ng/ml ved doser på henholdsvis 200 og 500 mg.

Basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse har elacestrant omfattende vevs-distribusjon med et tilsynelatende perifert distribusjonsvolum på 5411 liter. Tilsynelatende sentralt distribusjonsvolum av elacestrant ved steady state er 422 liter.

### Biotransformasjon

Elacestrant forelå i liten grad (< 10 % av radioaktivitet i plasma) i humant plasma. 4-[2-(Etylamino)etyl]benzoylsyre (EAEBA)-glukuronid var en vesentlig metabolitt i humant plasma (ca. 41 % av radioaktivitet i plasma). Elacestrant metaboliseres primært av CYP3A4, muligens med et lite bidrag fra CYP2A6 og CYP2C9.

### Eliminasjon

Halveringstiden til elacestrant forventes å være ca. 30 timer. Etter en enkeltdose var gjennomsnittlig (% CV) clearance av elacestrant 220,3 liter/time (38,4 %). Ved steady state forventes gjennomsnittlig (% CV) clearance av elacestrant å være 186 liter/time (43,5 %).

Etter en oral enkeltdose på 345 mg radiomerket elacestrant ble 81,5 % (mesteparten uendret) gjenfunnet i feces og 7,53 % (spormengder uendret) ble gjenfunnet i urin. Elacestrants nyreclearance er svært lav ( $\leq 2,3$  ml/minutt), og det elimineres ved oksidativ metabolisme og fekal utskillelse.

### Spesielle populasjoner

#### *Effekt av alder, vekt og kjønn*

Basert på analyser av populasjonsfarmakokinetiske data fra kreftpasienter er ingen dosejustering nødvendig basert på kroppsvekt, alder og kjønn.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

$C_{max}$ - og AUC-verdiene var like hos forsøkspersoner i gruppen med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A) og gruppen med normal leverfunksjon etter administrering av enkeltdose av elacestrant 176 mg. Det var signifikante økninger i  $AUC_{0-t}$  (76 %) og  $AUC_{0-\infty}$  (83 %) i gruppen med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B) sammenlignet med gruppen med normal leverfunksjon.  $C_{max}$ -verdiene var like i gruppene med normal og moderat nedsatt leverfunksjon.

Geometrisk gjennomsnitt for eliminasjonshalveringstiden ( $t_{1/2}$ ) tenderte til å øke med økende alvorlighetsgrad av nedsatt leverfunksjon. Elacestrant har ikke blitt undersøkt hos forsøkspersoner med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C).

Ved PBPK-modellsimulering for elacestrant 345 mg var steady state AUC og  $C_{max}$  forventet å øke henholdsvis 2,14 og 1,92 ganger hos forsøkspersoner med moderat nedsatt leverfunksjon sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Elacestrant viste lav akutt toksisitet. I toksisitetstester ved gjentatt dosering hos rotter og aper, forårsaket elacestrants antiøstrogene aktivitet de observerte effektene, spesielt i hunnens reproduksjonssystem, men også i andre hormonfølsomme organer, slik som brystkjertler, hypofyse og testikler. Sporadisk emese og diaré ble registrert hos aper. I tillegg ble det i langtidsstudier (26 uker hos rotter og 39 uker hos cynomolgusaper), registrert økt vakuoledannelse i slimhinneepitel i ikke-glandulær mage hos rotter, og vakuoler i makrofaginfiltrater i tynntarm hos både rotter og aper. Hos aper oppsto denne effekten ved et systemisk eksponeringsnivå på ca. 70 % av human eksponering.

Elacestrant viste ikke gentoksisitet i Ames-test, kromosomavvik i humane lymfocytter eller i mikronukleustest hos rotter.

Fertilitetsstudier hos dyr har ikke blitt utført. I toksisitetstester ved gjentatt dosering ble det hos rotter og aper observert effekter relatert til fertilitet i hunnens reproduksjonssystem. Disse effektene oppsto ved nivåer lavere enn human eksponering ved MRHD (maksimal anbefalt dose). Redusert cellularitet av Leydig-celler i rottetestikler ble også observert ved et eksponeringsnivå 2,7 ganger høyere enn hos mennesker.

I studier av embryo-føtal utvikling hos rotter medførte oral administrering av elacestrant maternal toksisitet (vekttap, lavt fødeinntak, rød vulvautflod) og økt resorpsjon, økt post-implantasjonstap og redusert antall levende fostre og fostervariasjoner og misdannelser ved nivåer lavere enn human eksponering ved MHRD.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpstoffer**

#### Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLINSK [E 460]  
Cellulose, silisifisert mikrokrySTALLINSK  
Krysspovidon [E 1202]  
Magnesiumstearat [E 470b]  
Kolloidal silisiumdioksid [E 551]

#### Filmdrasjering

Opadry II 85F105080 blå inneholder polyvinylalkohol [E 1203], titandioksid [E 171], makrogol [E 1521], talkum [E 553b] og briljantblå FCF aluminiumslakk [E 133]

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

ORSERDU er pakket i aluminium-aluminium blisterpakninger i en pappeske.

ORSERDU 86 mg filmdrasjerte tabletter

Pakninger med 28 filmdrasjerte tabletter: 4 blisterpakninger med 7 tabletter i hver

ORSERDU 345 mg filmdrasjerte tabletter

Pakninger med 28 filmdrasjerte tabletter: 4 blisterpakninger med 7 tabletter i hver

**6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

**7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 15. september 2023

**10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

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

Berlin Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin  
Tyskland

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

### **• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

### **• Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepæl (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.



**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**ESKE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

ORSERDU 86 mg filmdrasjerte tabletter  
elacestrant

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 86,3 mg elacestrant (som dihydroklorid).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett  
28 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Oral bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/23/1757/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

ORSERDU 86 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

ORSERDU 86 mg filmdrasjerte tabletter  
elacestrant

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Stemline Therapeutics B.V.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**ESKE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

ORSERDU 345 mg filmdrasjerte tabletter  
elacestrant

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 345 mg elacestrant (som dihydroklorid).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmdrasjert tablett  
28 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Oral bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/23/1757/002

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

ORSERDU 345 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

ORSERDU 345 mg filmdrasjerte tabletter  
elacestrant

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Stemline Therapeutics B.V.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**



## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

### ORSERDU 86 mg filmdrasjerte tabletter ORSERDU 345 mg filmdrasjerte tabletter elacestrant

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva ORSERDU er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker ORSERDU
3. Hvordan du bruker ORSERDU
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer ORSERDU
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva ORSERDU er og hva det brukes mot**

##### **Hva ORSERDU er**

ORSERDU inneholder virkestoffet elacestrant som tilhører en legemiddelgruppe kalt selektive østrogenreseptornedbrytere.

##### **Hva ORSERDU brukes mot**

Dette legemidlet brukes til behandling av postmenopausale kvinner og voksne menn som har en spesifikk type brystkreft som er langtkommen eller har spredd seg til andre deler av kroppen (metastatisk). Det kan brukes til behandling av brystkreft som er østrogenreseptor (ER)-positiv, som betyr at kreftcellene har reseptorer for hormonet østrogen på overflaten sin, og som er human epidermal vekstfaktorreseptor 2 (HER2)-negativ, som betyr at kreftcellene har ingen eller kun en liten mengde av denne reseptoren på overflaten sin. ORSERDU brukes som monoterapi (alene) hos pasienter med kreft som ikke har respondert eller som har blitt forverret etter minst én linje med hormonell behandling, inkludert en CDK 4/6-hemmer, og som har visse endringer (mutasjoner) i et gen kalt *ESR1*.

Legen vil ta en blodprøve som vil bli analysert for disse *ESR1*-mutasjonene. Resultatet må være positivt før du starter en behandling med ORSERDU.

##### **Hvordan ORSERDU virker**

Østrogenreseptorer er en gruppe proteiner som finnes inni cellene. De aktiveres når hormonet østrogen bindes til dem. Ved å bindes til disse reseptorene, kan østrogen i noen tilfeller stimulere kreftceller til å vokse og formere seg. ORSERDU inneholder virkestoffet elacestrant som bindes til østrogenreseptorer i kreftcellene og hindrer at de fungerer. Ved å blokkere og ødelegge østrogenreseptorer, kan ORSERDU redusere vekst og spredning av brystkreft, og bidra til å drepe kreftceller.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har spørsmål om hvordan ORSERDU virker eller hvorfor dette legemidlet har blitt foreskrevet til deg.

## **2. Hva du må vite før du bruker ORSERDU**

### **Bruk ikke ORSERDU dersom:**

- du er allergisk overfor elacestrant eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med lege eller apotek før du bruker ORSERDU

- Dersom du har leversykdom (eksempler på leversykdom er cirrhose (arrdannelse i leveren), nedsatt leverfunksjon og kolestatisk gulsott (gulfarget hud og øyne på grunn av redusert gallestrøm fra leveren)). Legen vil overvåke deg regelmessig og nøye for bivirkninger.

Ved å ha avansert brystkreft kan du ha økt risiko for å utvikle blodpropp i venene (en type blodåre). Det er ikke kjent om ORSERDU også øker denne risikoen.

### **Barn og ungdom**

ORSERDU skal ikke gis til barn og ungdom under 18 år.

### **Andre legemidler og ORSERDU**

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette fordi ORSERDU kan påvirke hvordan visse andre legemidler virker. Visse andre legemidler kan også påvirke hvordan ORSERDU virker.

Snakk med lege dersom du bruker noen av følgende legemidler:

- antibiotika til behandling av bakterieinfeksjoner (slik som ciprofloksacin, klaritromycin, erytromycin, rifampicin, telitromycin)
- legemidler mot lavt natriumnivå i blodet (slik som konivaptan)
- legemidler til behandling av depresjon (slik som nefazodon og fluvoksamin)
- legemidler til behandling av angst og alkoholabstinens (slik som tofisopam)
- legemidler til behandling av andre krefttyper (slik som krizotinib, dabrafenib, imatinib, lorlatinib og sotorasib)
- legemidler mot høyt blodtrykk eller brystsmerte (slik som bosentan, diltiazem og verapamil)
- legemidler mot soppinfeksjoner (slik som flukonazol, isavukonazol, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol og vorikonazol)
- legemidler mot hiv-infeksjon (slik som efavirenz, etravirin, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir og telaprevir)
- legemidler til behandling av uregelmessige hjerteslag (slik som digoksin, dronedaron og kinidin)
- legemidler som brukes ved organtransplantasjon for å hindre avstøtning (slik som ciklosporin)
- legemidler til forebygging av hjerte- og kartilfeller og til behandling av høyt kolesterolnivå (slik som rosuvastatin)
- legemidler til forebygging av krampeanfallet (slik som karbamazepin, kenobamat, fenobarbital, fenytoin og primidon)
- legemidler til behandling av oppkast (slik som aprepitant)
- naturlegemidler til behandling av depresjon, inneholdende johannesurt

### **ORSERDU med mat og drikke**

Ikke drikk grapefruktjuice eller spis grapefrukt samtidig som du er i behandling med ORSERDU. Dette kan endre mengden ORSERDU i kroppen din og øke bivirkningene ORSERDU forårsaker (se punkt 3 «Hvordan du bruker ORSERDU»).

## **Graviditet, amming og fertilitet**

Dette legemidlet skal kun brukes hos postmenopausale kvinner og hos menn.

### Graviditet

ORSERDU kan skade et ufødt barn. Du skal ikke ta ORSERDU dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Dersom du er en kvinne som kan bli gravid, skal du bruke sikker prevensjon mens du behandles med ORSERDU og i én uke etter avsluttet behandling med ORSERDU. Spør legen om egnede metoder. Dersom du er en kvinne som kan bli gravid, vil legen utelukke foreliggende graviditet før du får starte behandling med ORSERDU. Dette kan omfatte å ta en graviditetstest.

### Amming

Du skal ikke amme under behandling med ORSERDU og i én uke etter siste dose av ORSERDU. Under behandling vil legen informere om mulige risikoer ved bruk av ORSERDU under graviditet eller amming.

### Fertilitet

ORSERDU kan påvirke fertilitet hos kvinner og menn.

## **Kjøring og bruk av maskiner**

ORSERDU har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Da fatigue (tretthet), svakhet og søvnvansker har blitt rapportert hos enkelte pasienter som tar elacestrant, skal imidlertid pasienter som får disse bivirkningene utvise forsiktighet ved kjøring av bil eller bruk av maskiner.

## **3. Hvordan du bruker ORSERDU**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

ORSERDU skal tas sammen med mat, men unngå grapefrukt og grapefruktjuice mens du er i behandling med ORSERDU (se avsnitt 2 «ORSERDU med mat og drikke»).

Inntak av ORSERDU sammen med mat kan redusere kvalme og oppkast.

Unngå grapefrukt og grapefruktjuice mens du tar ORSERDU, da det kan øke bivirkningene av ORSERDU.

Ta din dose av dette legemidlet til omtrent samme tid hver dag. Dette vil hjelpe deg å huske å ta legemidlet.

ORSERDU tabletter skal svelges hele. De skal ikke tygges, knuses eller deles før svelging. Du skal ikke ta en tablett som er delt, knust eller skadet på annen måte.

Den anbefalte dosen av ORSERDU er 345 mg (én 345 mg filmdrasjert tablett) én gang daglig. Legen forteller deg nøyaktig hvor mange tabletter du skal ta. I visse situasjoner (dvs. ved leverproblemer, bivirkninger eller dersom du også bruker visse andre legemidler, kan legen be deg ta en lavere dose av ORSERDU, f.eks. 258 mg (3 tabletter på 86 mg) én gang daglig, 172 mg (2 tabletter på 86 mg) én gang daglig eller 86 mg (1 tablett på 86 mg) én gang daglig.

## **Dersom du tar for mye av ORSERDU**

Snakk med lege eller apotek dersom du tror at du utilsiktet har tatt for mye av ORSERDU. Legen bestemmer hva du skal gjøre.

### **Dersom du har glemt en dose av ORSERDU**

Dersom du har glemt å ta en dose av ORSERDU, ta den så snart du husker det. Du kan fortsatt ta en glemt dose opptil 6 timer etter tidspunktet du skulle ha tatt den. Dersom det har gått mer enn 6 timer, eller dersom du kaster opp etter inntak av dosen, skal du utelate dosen denne dagen og ta neste dose til vanlig tid neste dag. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

### **Dersom du avbryter behandling med ORSERDU**

Ikke avbryt behandling med dette legemidlet uten å snakke med lege eller apotek. Dersom behandling med ORSERDU avbrytes, kan tilstanden din forverres.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Snakk med lege eller sykepleier dersom du merker noen av følgende bivirkninger:

### **Svært vanlige** (kan oppstå hos flere enn 1 av 10 personer)

- Nedsatt appetitt
- Kvalme
- Økt nivå av triglyserider og kolesterol i blodet
- Oppkast
- Tretthet (fatigue)
- Fordøyelsesbesvær (dyspepsi)
- Diaré
- Redusert kalsiumnivå i blodet
- Ryggsmerte
- Økt kreatininnivå i blodet
- Leddsmerte (artragi)
- Redusert natriumnivå i blodet
- Forstoppelse
- Hodepine
- Hetetokter
- Magesmerte
- Lavt nivå av røde blodceller, målt i blodprøver (anemi)
- Redusert kaliumnivå i blodet
- Forhøyet leverfunksjon, målt i blodprøver (økt alaninaminotransferase, økt aspartataminotransferase)

### **Vanlige** (kan oppstå hos opptil 1 av 10 personer)

- Smerte i hender eller ben (smerter i ekstremiteter)
- Svakhet (asteni)
- Infeksjon i de delene av kroppen som samler og slipper ut urin (urinveisinfeksjon)
- Hoste
- Kortpustethet (dyspné)
- Vansker med å sovne eller fortsette å sove (insomni)
- Forhøyet leverfunksjon, målt i blodprøver (økt alkalisk fosfatase i blod)
- Utslett
- Lavt nivå av lymfocytter (en type hvite blodceller), målt i blodprøver (reduert lymfocytall)
- Skjelettsmerte
- Svimmelhet
- Brystsmerte relatert til muskler og skjelett i brystet (muskel- og skjelettsmerte i brystet)
- Betennelse i munn og lepper (stomatitt)
- Besvimelse (synkope)

**Mindre vanlige** (kan oppstå hos opptil 1 av 100 personer)

- Økt risiko for blodpropp (tromboembolisme)
- Leversvikt (akutt leversvikt)

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer ORSERDU**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager skader på pakningen eller tegn på manipulering.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av ORSERDU**

- Virkestoff er elacestrant.
- \* Hver 86 mg ORSERDU filmdrasjerte tablett inneholder 86,3 mg elacestrant.
- \* Hver 345 mg ORSERDU filmdrasjerte tablett inneholder 345 mg elacestrant

\* Andre innholdsstoffer er:

#### Tablettkjerne

Mikrokrystallinsk cellulose [E 460]  
Silisifisert mikrokrystallinsk cellulose  
Krysspovidon [E 1202]  
Magnesiumstearat [E 470b]  
Kolloidal silisiumdioksid [E 551]

#### Filmdrasjering

Opadry II 85F105080 blå inneholder polyvinylalkohol [E 1203], titandioksid [E 171], makrogol [E 1521], talkum [E 553b] og briljantblå FCF aluminiumslakk [E 133]

### **Hvordan ORSERDU ser ut og innholdet i pakningen**

ORSERDU leveres som filmdrasjerte tabletter i blisterpakninger av aluminium.

#### ORSERDU 86 mg filmdrasjerte tabletter

Blå til lyseblå, bikonveks, rund, filmdrasjert tablett preget med med "ME" på den ene siden og blank på den andre siden. Omtrentlig diameter: 8,8 mm.

### ORSERDU 345 mg filmdrasjerte tabletter

Blå til lyseblå, bikonveks, oval, filmdrasjert tablett preget med "MH" på den ene siden og blank på den andre siden. Omtrentlig størrelse: 19,2 mm (lengde), 10,8 mm (bredde).

Hver pakning inneholder 28 filmdrasjerte tabletter (4 blisterpakninger med 7 tabletter i hver).

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

### **Tilvirker**

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

eller

Berlin Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin  
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

**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](mailto:EUmedinfo@menarinistemline.com)

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

**España**  
Menarini Stemline España, S.L.U.  
Tel: +34919490327  
[EUmedinfo@menarinistemline.com](mailto:EUmedinfo@menarinistemline.com)

**France**  
Stemline Therapeutics B.V.  
Tél: +33 (0)800 991014  
[EUmedinfo@menarinistemline.com](mailto:EUmedinfo@menarinistemline.com)

**Italia**  
Menarini Stemline Italia S.r.l.  
Tel: +39 800776814  
[EUmedinfo@menarinistemline.com](mailto:EUmedinfo@menarinistemline.com)

**Österreich**  
Stemline Therapeutics B.V.  
Tel: +43 (0)800 297 649  
[EUmedinfo@menarinistemline.com](mailto:EUmedinfo@menarinistemline.com)

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Stemline Therapeutics B.V.  
Tel: +44 (0)800 047 8675  
[EUmedinfo@menarinistemline.com](mailto:EUmedinfo@menarinistemline.com)

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.