

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ORSERDU 86 mg филмирани таблетки
ORSERDU 345 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

ORSERDU 86 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа елацестрантов дихидрохлорид (elacestrant dihydrochloride), еквивалентен на елацестрант 86,3 mg.

ORSERDU 345 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа елацестрантов дихидрохлорид (elacestrant dihydrochloride) еквивалентен на елацестрант 345 mg.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

ORSERDU 86 mg филмирани таблетки

Синя до светлосиня двойноизпъкнала филмирана таблетка с кръгла форма, с вдлъбнато релефно означение „МЕ“ от едната страна и гладка от обратната страна. Приблизителен диаметър: 8,8 mm.

ORSERDU 345 mg филмирани таблетки

Синя до светлосиня двойноизпъкнала филмирана таблетка с овална форма, с вдлъбнато релефно означение „МН“ от едната страна и гладка от обратната страна. Приблизителен размер: 19,2 mm (дължина), 10,8 mm (ширина).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

ORSERDU като монотерапия е показан за лечение на постменопаузални жени и на мъже с естроген-рецептор-позитивен (estrogen receptor, ER), HER2-негативен, локално авансирал или метастатичен рак на гърдата с активираща *ESR1* мутация, които имат прогресия на заболяването след най-малко една линия на ендокринна терапия, включително инхибитор на CDK 4/6.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с ORSERDU трябва да се започне от лекар с опит в употребата на противоракови лекарствени средства.

Пациентите с ER-позитивен, HER2-негативен авансирал рак на гърдата трябва да бъдат подбрани за лечение с ORSERDU въз основа на наличието на активираща *ESR1* мутация в плазмени проби, като се използва *in vitro* диагностичен тест (*in vitro diagnostic, IVD*) с „CE“ маркировка, със съответното предназначение. Ако не е наличен IVD с „CE“ маркировка, наличието на активираща *ESR1* мутация в плазмените проби трябва да бъде оценено посредством алтернативен валидиран тест.

Дозировка

Препоръчителната доза е 345 mg (една филмирана таблетка от 345 mg) веднъж дневно.

Максималната препоръчителна дневна доза ORSERDU е 345 mg.

Лечението трябва да продължи дотогава, докато се наблюдава клинична полза, или до възникване на неприемлива токсичност.

Пропусната доза

Ако бъде пропусната доза, тя може да се приеме незабавно в рамките на 6 часа след времето, когато обикновено се приема. След повече от 6 часа дозата трябва да бъде пропусната за този ден. На следващия ден ORSERDU трябва да се приеме в обичайното време.

Повръщане

Ако пациентът повърне след приемане на дозата ORSERDU, той не трябва да приема допълнителна доза в този ден, а да започне отново по обичайната си схема на прилагане на следващия ден в обичайното време.

Промени на дозата

Промените на препоръчителната доза елацестрант за пациенти с нежелани реакции (вж. точка 4.8) са дадени в Таблицы 1 и 2:

Таблица 1: Намаляване на дозата ORSERDU при нежелани реакции

Дозово ниво на ORSERDU	Доза и схема на прилагане	Брой на таблетките и количество на активното вещество в дозова единица
Намаляване на дозата	258 mg веднъж дневно	Три таблетки от 86 mg

Ако се налага по-нататъшно намаление на дозата под 258 mg веднъж дневно, спрете ORSERDU.

Таблица 2: Насоки за промяна на дозата ORSERDU при нежелани реакции

Тежест	Промяна на дозата
Степен 2	Обмислете прекъсване на ORSERDU до възстановяване до степен ≤ 1 или до изходното ниво. След това възобновете приложението на ORSERDU при същото дозово ниво.

Тежест	Промяна на дозата
Степен 3	Прекъснете ORSERDU до възстановяване до степен ≤ 1 или до изходното ниво. Дозата трябва да се намали до 258 mg при възобновяване на терапията. Ако проявата на токсичност степен 3 рецидивира, прекъснете ORSERDU до възстановяване до степен ≤ 1 или до изходното ниво. Приложението на намалената доза от 258 mg може да се възобнови по усмотрение на лекуващия лекар, ако пациентът има полза от лечението. Ако повторно възникне нежелана реакция степен 3 или непоносима нежелана реакция, спрете окончателно ORSERDU.
Степен 4	Прекъснете ORSERDU до възстановяване до степен ≤ 1 или до изходното ниво. Дозата трябва да се намали до 258 mg при възобновяване на терапията. Ако отново възникне нежелана реакция степен 4 или непоносима нежелана реакция, спрете окончателно ORSERDU.

Употреба на ORSERDU с инхибитори на CYP3A4

Съпътстващата употреба на силни или умерени инхибитори на CYP3A4 трябва да се избягва и да се обмисли алтернативен съпътстващ лекарствен продукт без или с минимален потенциал да инхибира CYP3A4.

Ако трябва да се използва силен инхибитор на CYP3A4, дозата елацестрант трябва да се понижи до 86 mg веднъж дневно с внимателно проследяване на поносимостта. Ако трябва да се използва умерен инхибитор на CYP3A4, дозата елацестрант трябва да се понижи до 172 mg веднъж дневно с внимателно проследяване на поносимостта. Може да се обмисли последващо понижение на дозата до 86 mg веднъж дневно с умерени инхибитори на CYP3A4 въз основа на поносимостта.

Ако инхибиторът на CYP3A4 бъде спрял, дозата елацестрант трябва да се повиши до дозата, използвана преди започване на инхибитора на CYP3A4 (след 5 полуживота на инхибитора на CYP3A4) (вж. точка 4.4, 4.5 и 5.2).

Не са необходими корекции на дозата при едновременно приложение на ORSERDU със слаби инхибитори на CYP3A4 (вж. точка 4.5).

Употреба на ORSERDU с индуктори на CYP3A4

Съпътстващата употреба на силни или умерени индуктори на CYP3A4 трябва да се избягва и да се обмисли алтернативен съпътстващ лекарствен продукт без или с минимален потенциал да индуцира CYP3A4.

Ако трябва за кратък период от време да се използва силен или умерен индуктор на CYP3A4 (напр. ≤ 3 дни) или периодично (напр. периоди на лечение ≤ 3 дни, разделени от най-малко 2 седмици или 1 седмица + 5 полуживота на индуктора на CYP3A4, което е по-продължително), продължете елацестрант без да повишавате дозата.

Не са необходими корекции на дозата при едновременно приложение на ORSERDU със слаби индуктори на CYP3A4 (вж. точка 4.4, 4.5 и 5.2).

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходима корекция на дозата въз основа на възрастта на пациента. Има налични ограничени данни при пациенти на възраст ≥ 75 години (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се препоръчва корекция на дозата при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (*Child-Pugh A*). При пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане (*Child-Pugh B*) дозата ORSERDU трябва да се намали до 258 mg. При пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (*Child-Pugh C*) дозата ORSERDU трябва да се намали до 86 mg (вж. точка 4.4 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходима корекция на дозата при лица с бъбречно увреждане. Елацестрант не е проучен при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане, ето защо не може да бъде направена препоръка за дозата при такива пациенти (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на ORSERDU при деца от раждането до 18-годишна възраст не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

ORSERDU е за перорално приложение.

Таблетките трябва да се поглъщат цели. Те не трябва да се дъвчат, разтрошават или разделят преди поглъщане. Пациентите трябва да приемат своята доза ORSERDU приблизително по едно и също време всеки ден. ORSERDU трябва да се прилага с лека храна. Приложението с храна може също да намали гаденето и повръщането (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Чернодробно увреждане

ORSERDU се метаболизира в черния дроб и нарушената чернодробна функция може да повиши риска от нежелани реакции. Ето защо ORSERDU трябва да се употребява предпазливо при пациенти с чернодробно увреждане и пациентите трябва да бъдат наблюдавани редовно и внимателно за нежелани реакции. Приложението на елацестрант трябва да започне с повишено внимание с доза 258 mg веднъж дневно при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане и с доза 86 mg веднъж дневно при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

Съпътстваща употреба с инхибитори на CYP3A4

Съпътстващото приложение на ORSERDU със силни инхибитори на CYP3A4, включително, но не ограничени до: кларитромицин, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир/ритонавир, нефазодон, нелфинавир, позаконазол, саквинавир, телапревир, телитромицин, вориконазол и грейпфрут или сок от грейпфрут, трябва да се избягва. Трябва да се обмисли алтернативен съпътстващ лекарствен продукт без или с минимален потенциал да инхибира CYP3A4. Ако не може да се избегне силният инхибитор на CYP3A4, трябва да се приложи корекция на дозата ORSERDU (вж. точка 4.2 и 4.5).

Съпътстващото приложение на ORSERDU с умерени инхибитори на CYP3A4, включително, но не ограничени до: апрепитант, ципрофлоксацин, кониваптан, кризотиниб, циклоспорин, дилтиазем, дронедарон, еритромицин, флуконазол, флувоксамин, сок от грейпфрут, иматиниб, изавуконазол, тофизопам и верапамил, трябва да се избягва. Трябва да се обмисли алтернативен съпътстващ лекарствен продукт без или с минимален потенциал да инхибира CYP3A4. Ако не може да се избегне умереният инхибитор на CYP3A4, трябва да се приложи корекция на дозата ORSERDU (вж. точка 4.2 и 4.5).

Съпътстваща употреба с индуктори на CYP3A4

Съпътстващото приложение на ORSERDU със силни индуктори на CYP3A4, включително, но не ограничени до: фенитоин, рифампицин, карбамазепин и жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), трябва да се избягва. Трябва да се обмисли алтернативен съпътстващ лекарствен продукт без или с минимален потенциал да индуцира CYP3A4. Ако не може да се избегне силният индуктор на CYP3A4, трябва да се приложи корекция на дозата ORSERDU (вж. точка 4.2 и 4.5).

Съпътстващото приложение на ORSERDU с умерени индуктори на CYP3A4, включително, но не ограничени до: бозентан, ценобамат, дабрафениб, ефавиренц, етравирин, лорлатиниб, фенобарбитал, примидон и соторазиб, трябва да се избягва. Трябва да се обмисли алтернативен съпътстващ лекарствен продукт без или с минимален потенциал да индуцира CYP3A4. Ако не може да се избегне умереният индуктор на CYP3A4, трябва да се приложи корекция на дозата ORSERDU (вж. точка 4.2 и 4.5).

Тромбоемболични събития

Тромбоемболични събития често се наблюдават при пациенти с авансирал рак на гърдата, като са наблюдавани и в клинични проучвания с ORSERDU (вж. точка 4.8). Това трябва да се вземе предвид, когато ORSERDU се предписва на пациенти в риск.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

ORSERDU се метаболизира предимно чрез CYP3A4 и е субстрат на транспортера на органични аниони 2B1 (Organic Anion Transporting Polypeptide 2B1, OATP2B1). ORSERDU е инхибитор на Р-гликопротеина (P-glycoprotein, P-gp) и на ефлуксните транспортери на протеина на резистентност на рака на гърдата (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP).

Ефект на други лекарствени продукти върху ORSERDU

Инхибитори на CYP3A4

Едновременното приложение на силния инхибитор на CYP3A4 итраконазол (200 mg веднъж дневно за 7 дни) с ORSERDU (172 mg веднъж дневно за 7 дни) повишава плазмената експозиция (AUC_{inf}) и пиковата концентрация (C_{max}) на елацестрант при здрави лица съответно 5,3 и 4,4 пъти.

Симулациите с физиологично базиран фармакокинетичен (Physiologically based pharmacokinetic, PBPK) модел при пациенти с рак предполагат, че съпътстващото приложение на многократни дневни дози елацестрант 345 mg и итраконазол 200 mg може да повиши AUC и C_{max} на елацестрант в стационарно състояние съответно 5,5 и 3,9 пъти, което може да увеличи риска от нежелани реакции.

PBPK симулациите при пациенти с рак предполагат, че съпътстващото приложение на многократни дневни дози елацестрант 345 mg с умерени инхибитори на CYP3A4 може да повиши AUC и C_{max} на елацестрант в стационарно състояние съответно 2,3 и 1,9 пъти с флуконазол (200 mg веднъж дневно), и съответно 3,9 и 3,0 пъти с еритромицин (500 mg четири пъти дневно), което може да увеличи риска от нежелана реакция

Индуктори на CYP3A4

Едновременното приложение на силния индуктор на CYP3A4 рифампицин (600 mg веднъж дневно за 7 дни) с единична доза ORSERDU 345 mg понижава плазмената експозиция (AUC_{inf}) и пиковата концентрация (C_{max}) на елацестрант при здрави лица съответно с 86% и 73%, което може да намали активността на елацестрант.

PBPK симулациите при пациенти с рак предполагат, че съпътстващото приложение на многократни дневни дози елацестрант 345 mg и рифампицин 600 mg може да понижи AUC и C_{max} на елацестрант в стационарно състояние съответно с 84% и 77%, което може да намали активността на елацестрант.

Симулациите при пациенти с рак предполагат, че съпътстващото приложение на многократни дневни дози елацестрант 345 mg и умерения индуктор на CYP3A4 ефавиренц (600 mg) може да понижи AUC и C_{max} на елацестрант в стационарно състояние съответно с 57% и 52%, което може да намали активността на елацестрант.

Инхибитори на OATP2B1

Елацестрант е субстрат на OATP2B1 *in vitro*. Тъй като не е възможно да се изключи, че едновременното приложение на инхибитори на OATP2B1 може да повиши експозицията на елацестрант, което може да повиши риска от нежелани реакции, се препоръчва повишено внимание в случай на съпътстващата употреба на ORSERDU с инхибитори на OATP2B1.

Ефект на ORSERDU върху други лекарствени продукти

Субстрати на P-гр

Едновременното приложение на ORSERDU (345 mg, единична доза) с дигоксин (0,5 mg, единична доза) повишава експозицията на дигоксин с 27% за C_{max} и 13% за AUC. Приложението на дигоксин трябва да се наблюдава и дозата да се намали според случая.

Съпътстващата употреба на ORSERDU с други субстрати на P-гр може да повиши техните концентрации, което може да увеличи нежеланите реакции, свързани със субстратите на P-гр. Дозата на едновременно прилаганите субстрати на P-гр трябва да се намали в съответствие с техните кратки характеристики на продукта.

Субстрати на BCRP

Едновременното приложение на ORSERDU (345 mg, единична доза) с розувастатин (20 mg, единична доза) повишава експозицията на розувастатин с 45% за C_{max} и 23% за AUC. Приложението на розувастатин трябва да се наблюдава и дозата да се намали според случая.

Съпътстващата употреба на ORSERDU с други субстрати на BCRP може да повиши техните концентрации, което може да увеличи нежеланите реакции, свързани със субстратите на BCRP. Дозата на едновременно прилаганите субстрати на BCRP трябва да се намали в съответствие с техните кратки характеристики на продукта.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

ORSERDU не трябва да се използва по време на бременност или при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция. На базата на механизма на действие на елацестрант и находките от проучванията за репродуктивна токсичност при животни ORSERDU може да увреди фетуса, когато се прилага на бременни жени. Жените с репродуктивен потенциал трябва да бъдат посъветвани да използват ефективна контрацепция по време на лечението с ORSERDU и една седмица след последната доза.

Бременност

Липсват данни от употребата на елацестрант при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). ORSERDU не трябва да се използва по време на бременност или при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция. Статусът по отношение на бременност на жените с репродуктивен потенциал трябва да бъде проверен преди започване на лечение с ORSERDU. Ако възникне бременност, докато се приема ORSERDU, пациентката трябва да бъде информирана за потенциалния риск за плода и потенциалния риск от спонтанен аборт.

Кърмене

Не е известно дали елацестрант/метаболитите се екскретират в кърмата. Поради потенциала за сериозни нежелани реакции при кърмачето се препоръчва жените в период на лактация да не кърмят по време на лечението с ORSERDU и в продължение на една седмица след последната доза ORSERDU.

Фертилитет

На базата на находките от проучванията при животни (вж. точка 5.3) и неговия механизъм на действие ORSERDU може да увреди фертилитета при жени и мъже с репродуктивен потенциал.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

ORSERDU не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Но тъй като при някои пациенти, приемащи елацестрант, се съобщават умора, астения и безсъние (вж. точка 4.8), пациентите, които получават тези нежелани реакции, трябва да внимават, когато шофират или работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-честите ($\geq 10\%$) нежелани реакции с ORSERDU са гадене, повишени триглицериди, повишен холестерол, повръщане, умора, диспепсия, диария, понижен калций, болка в гърба, повишен креатинин, артралгия, понижен натрий, запек, главоболие, горещи вълни, коремна болка, анемия, понижен калий и повишена аланин аминотрансфераза. Най-честите нежелани реакции от степен ≥ 3 ($\geq 2\%$) на елацестрант са гадене (2,7%), повишена AST (2,7%), повишена ALT (2,3%), анемия (2%), болка в гърба (2%) и болка в костите (2%).

Сериозните нежелани реакции, съобщавани при $\geq 1\%$ от пациентите, включват гадене, диспнея и тромбоемболия (венозна).

Нежеланите реакции, водещи до спиране при $\geq 1\%$ от пациентите, включват гадене и понижен апетит.

Нежеланите реакции, водещи до намаляване на дозата при $\geq 1\%$ от пациентите, включват гадене.

Нежелани реакции, водещи до прекъсване на дозата приложението при $\geq 1\%$ от пациентите, са гадене, коремна болка, повишена аланин аминотрансфераза, повръщане, обрив, болка в костите, понижен апетит, повишена аспартат аминотрансфераза и диария.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Нежеланите реакции, описани в списъка по-долу, отразяват експозицията на елацестрант при 301 пациенти с рак на гърдата в три открити проучвания (RAD1901-005, RAD1901-106 и RAD1901-308), в които пациентите получават елацестрант 400 mg веднъж дневно като единствено средство. Честотата на нежеланите реакции се базира на честотата на нежеланите събития поради всички причини, установени при пациенти с експозиция на елацестрант в препоръчителната доза при целевото показание, докато честотата на промените на лабораторните параметри се базира на влошаване от изходното ниво с най-малко 1 степен и промени до $\geq$ степен 3. Медианата на продължителност на лечението е 85 дни (диапазон 5 до 1 288).

Честотата на нежеланите реакции от клиничните изпитвания се базира на честотата на нежеланите събития поради всякакви причини, като част от събитията, свързани с дадена

нежелана реакция, може да имат други причини, различни от лекарството, като например заболяването, друго лекарство или несвързани причини.

Използвана е следната конвенция за класификация на честотата на дадена нежелана лекарствена реакция (НЛР), която се основава на насоките на Съвета на международните медицински научни организации (Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS): много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 3. Нежелани реакции при пациенти, лекувани с елацестрант монотерапия 345 mg при метастатичен рак на гърдата

	Елацестрант N= 301	
Инфекции и инфестации	Чести	Инфекция на пикочните пътища
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Анемия
	Чести	Намален брой лимфоцити
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Понижен апетит
Психични нарушения	Чести	Безсъние
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие
	Чести	Замайване, синкоп
Съдови нарушения	Много чести	Горещи вълни*
	Нечести	Тромбоемболия (венозна)*
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Диспнея, кашлица*
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Гадене, повръщане, диария, запек, коремна болка*, диспепсия*
	Чести	Стоматит
Хепатобилиарни нарушения	Нечести	Остра чернодробна недостатъчност
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив*
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Артралгия, болка в гърба
	Чести	Болка в крайник, мускулно-скелетна болка в гърдите *, болка в костите
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Умора
	Чести	Астения
Изследвания	Много чести	Повишена аспартат аминотрансфераза, повишени триглицериди, повишен холестерол, повишена аланин аминотрансфераза, понижен калций, повишен креатинин, понижен натрий, понижен калий
	Чести	Повишена алкална фосфатаза в кръвта

*Честотата представлява групиране на подобни термини.

НЛР са изброени по системо-органен клас и намаляваща честота.

Описание на избрани нежелани реакции

Гадене

Гадене се съобщава при 35% от пациентите. Събития на гадене степен 3-4 се съобщават при 2,5% от пациентите. Гадене обикновено се съобщава рано, с медиана на времето до първа поява 14 дни (диапазон: 1 до 490 дни). Гадене възниква по-често в първия цикъл и от цикъл 2 нататък, честотата на гаденето обикновено е по-ниска в последващите цикли (т.е. с течение на времето). Профилактично лечение за гадене е предписано на 12 (5%) от участниците в рамото на елацестрант, а 28 (11,8%) получават антиеметично средство за лечение на гаденето по време на периода на лечение.

Старческа възраст

В проучването RAD1901-308 104 пациентите, които получават елацестрант, са ≥ 65 години, а 40 пациенти са ≥ 75 години. Стомашно-чревни нарушения се съобщават по-често при пациенти на възраст ≥ 75 години. Проследяването на нежеланите реакции, възникващи в хода на лечението, от лекуващия лекар трябва да включва отчитане на възрастта и съпътстващите заболявания на пациента, когато се подбират персонализирани интервенции.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Най-високата доза ORSERDU, приложена в клиничните проучвания, е 1 000 mg дневно. Нежеланите лекарствени реакции, съобщавани във връзка с дози, по-високи от препоръчителната доза, съответстват на установения профил на безопасност (вж. точка 4.8). Честотата и тежестта на стомашно-чревните нарушения (коремна болка, гадене, диспепсия и повръщане) изглежда са свързани с дозата. Няма известен антидот при предозиране на ORSERDU. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно и лечението на предозирането трябва да бъде подкрепящо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Ендокринна терапия, антиестрогени, АТС код: L02BA04

Механизъм на действие

Елацестрант, производно на тетрахидронафталина, е мощен, селективен и перорално активен естроген-рецептор α (ER α) антагонист, който разгражда рецептора.

Фармакодинамични ефекти

Елацестрант инхибира естрадиол-зависимия и независимия растеж на клетките на ER α -позитивен рак на гърдата, включително модели, съдържащи генни мутации на естрогенния рецептор 1 (ESR1). Елацестрант демонстрира мощна антитуморна активност при получени от пациенти с предходна експозиция на многократни ендокринни терапии ксенографски модели, съдържащи „див тип“ ESR1 или ESR1 генни мутации в лиганд-свързващия домейн.

При пациенти с ER+ авансирал рак на гърдата, при медиана 2,5 предходни линии на ендокринна терапия, на които се прилага елацестрантов дихидрохлорид 400 mg (345 mg

елацестрант) дневно, медианата на намаляване на туморния ъптейк на 16α-18F-флуоро-17β-естрадиол (FES) от изходното ниво до Ден 14 е 88,7%, като се демонстрира понижена наличност на ER и антитуморна активност, измерени чрез FES-PET/CT, при пациенти с предходни ендокринни терапии.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на ORSERDU при пациенти с ER+/HER2- авансирал рак на гърдата след предходна ендокринна терапия в комбинация с инхибитор на CDK4/6 са оценени в RAD1901-308, рандомизирано, открито, активно контролирано, многоцентрово изпитване, което сравнява ORSERDU със стандартно лечение (standard of care, SOC) (фулвестрант за пациенти, които получават предходни ароматазни инхибитори при метастази, или ароматазни инхибитори за пациенти, които получават фулвестрант при метастази). Подходящите пациенти включват постменопаузални жени и мъже, чието заболяване е рецидивирало или прогресирало при най-малко 1 и не повече от 2 предходни линии на ендокринна терапия. За всички пациенти се изисква да имат функционален статус 0 или 1 според Източната кооперативна онкологична група (Eastern Cooperative Oncology Group, (ECOG) и оценяеми лезии според Критериите за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST), версия 1.1, т.е. измеримо заболяване или заболяване само на костите с оценени лезии. Предходната ендокринна терапия трябва да е включвала комбинация с терапия с инхибитор на CDK4/6 и не повече от 1 предходна линия цитотоксична химиотерапия за метастатичен рак на гърдата. Необходимо е било пациентите да са подходящи кандидати за ендокринна монотерапия. Пациентите с наличие на симптоматично метастатично висцерално заболяване, пациентите със съпътстващо сърдечно заболяване и пациентите с тежко чернодробно увреждане са изключени.

Общо 478 пациенти са рандомизирани 1:1 за ежедневно перорално приложение на 400 mg елацестрантов дихидрохлорид (345 mg елацестрант) или стандартно лечение (SOC) (239 на елацестрант и 239 на SOC), включително общо 228 пациенти (47,7%) с мутации на *ESR1* на изходното ниво (115 пациенти на елацестрант и 113 пациенти на SOC). Сред всичките 239 пациенти, рандомизирани в рамото на SOC, 166 получават фулвестрант, а 73 получават ароматазен инхибитор, който включва анастрозол, летрозол или екземестан. Рандомизацията е стратифицирана според мутационния статус на *ESR1* (*ESR1*-mut спрямо *ESR1*-mut-nd [без открити *ESR1* мутации]) преди лечението с фулвестрант („да“ спрямо „не“) и висцерални метастази („да“ спрямо „не“). Мутационният статус на *ESR1* е определен посредством циркулиращата в кръвта туморна дезоксирибонуклеинова киселина (цтДНК), като е използван тестът Guardant360 CDx и е ограничен до миссенс мутации на *ESR1* в лиганд-свързващия домейн (между кодони 310 до 547).

Медианата на възрастта на пациентите (ORSERDU спрямо стандартно лечение) на изходното ниво е 63,0 години (диапазон 24-89) спрямо 63,0 (диапазон 32-83), а 45,0% са над 65 години (43,5 спрямо 46,4). Повечето пациенти са жени (97,5% спрямо 99,6%) и повечето пациенти са от бялата раса (88,4% спрямо 87,2%), последвани от азиатската (8,4% спрямо 8,2%), чернокожи или афроамериканци (2,6% спрямо 4,1%) и други/неизвестно (0,5% спрямо 0,5%). Функционалният статус по ECOG на изходното ниво е 0 (59,8% спрямо 56,5%), 1 (40,2% спрямо 43,1%) или > 1 (0% спрямо 0,4%). Демографските данни на пациентите за онези от тях с *ESR1*-мутирали тумори е като цяло представителна за по-широката популация в проучването. Медианата на продължителността на експозицията на ORSERDU е 2,8 месеца (диапазон: 0,4 до 24,8).

Първичната крайна точка за ефикасност е преживяемост без прогресия (progression-free survival, PFS), оценена от Независима комисия за преглед (Independent Review Committee, IRC), при всички пациенти, т.е. включително пациенти с *ESR1* мутация, и при пациенти с *ESR1* мутации. Статистически значима полза по отношение на PFS се наблюдава при всички пациенти, с медиана на PFS 2,79 месеца в рамото на Orserdu в сравнение с 1,91 месеца в рамото

на стандартно лечение (HR = 0,70; 95% ДИ: 0,55; 0,88). Резултатите за ефикасност са представени в Таблица 4 и Фигура 1 за пациенти с *ESR1* мутации.

Таблица 4: Резултати за ефикасност при пациенти с *ESR1* мутации (оценени от заслепена комисия за преглед на изображенията)

	ORSERDU	Стандартно лечение
Преживяемост без прогресия (PFS)	N = 115	N = 113
Брой събития, свързани с PFS n (%)	62 (53,9)	78 (69,0)
Медиана на PFS месеци* (95% ДИ)	3,78 (2,17; 7,26)	1,87 (1,87; 2,14)
Коефициент на риск** (95% ДИ)	0,546 (0,387; 0,768)	
р-стойност (стратифициран log-rank)	0,0005	
Обща преживяемост (Overall survival, OS)	N = 115	N = 113
Брой събития, свързани с OS, n (%)	61 (53)	60 (53,1)
Медиана на OS месеци* (95% ДИ)	24,18 (20,53; 28,71)	23,49 (15,64; 29,90)
Коефициент на риск** (95% ДИ)	0,903 (0,629; 1,298)	

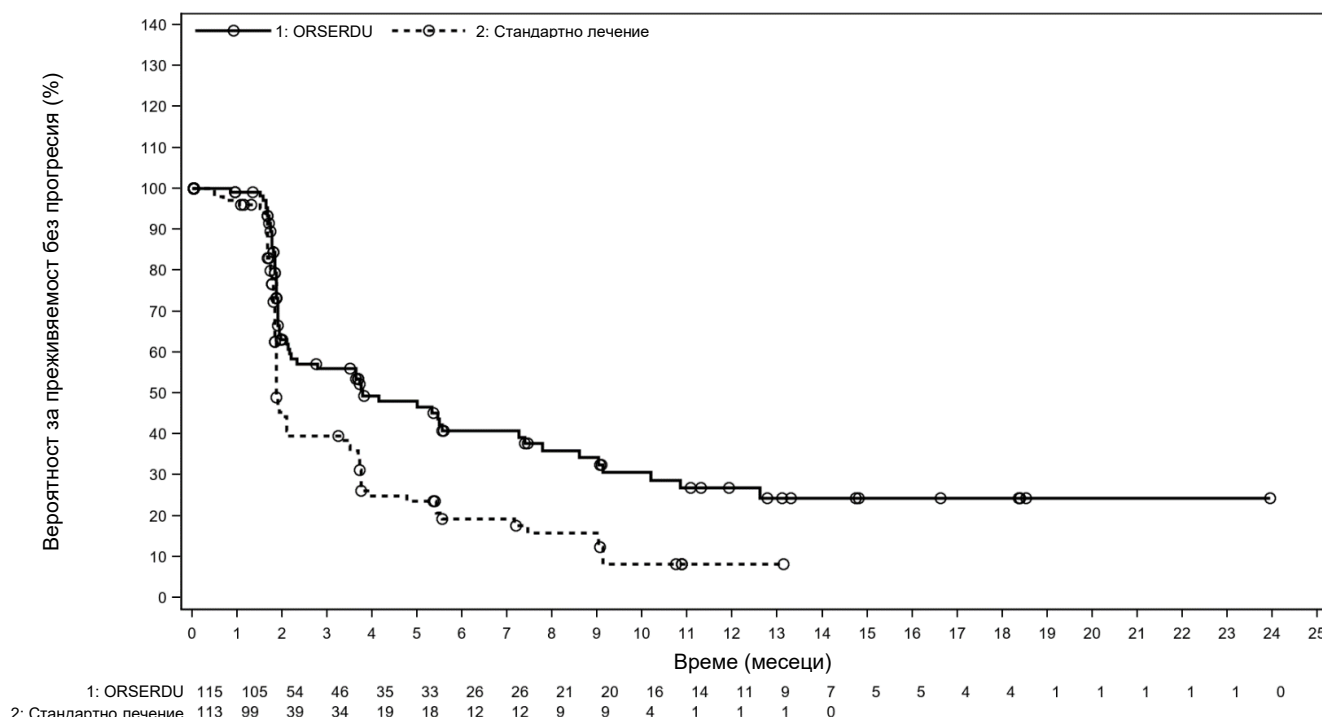
ДИ=доверителен интервал; *ESR1*=естрогенен рецептор 1; PFS=преживяемост без прогресия.

*Оценка по Kaplan-Meier; 95% ДИ на базата на метода Brookmeyer-Crowley с използване на линейна трансформация.

**От модел на Cox за пропорционалност на риска, стратифициран по предходно лечение с фулвестрант („да“ спрямо „не“) и висцерални метастази („да“ спрямо „не“).

Датите на заключение на данните са 06 септември 2021 г. за PFS и 02 септември 2022 г. за OS.

Фигура 1: PFS при пациенти с *ESR1* мутация на (оценена от заслепена комисия за преглед на изображенията)



Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с ORSERDU във всички подгрупи на педиатричната популация при рак на гърдата (вж. точка 4.2).

5.2 Фармакокинетични свойства

Пероралната бионаличност на елацестрант е приблизително 10%. Стационарно състояние се достига до Ден 6 след приложение веднъж дневно. $C_{\max}$ и AUC се повишават малко повече от пропорционалното на доза за дозите ≥ 50 mg (под формата на сол).

Абсорбция

След перорално приложение елацестрант се абсорбира бързо, като достига $C_{\max}$ в рамките на 1-4 часа. Средногеометричната стойност на $C_{\max}$ е 52,86 ng/ml (35,2% коефициент на вариация [CV%]), а AUC_{inf} е 1566 ng*h/ml (38,4% CV) след приложение на единична доза 345 mg елацестрант след храна. В стационарно състояние се прогнозира, че медианата [min, max] на плазмената концентрация 4 часа след приема (C_{4h}) и AUC са съответно 108 ng/ml [27,5 – 351] и 2190 ng*h/ml [461 – 8470].

Ефект на храната

Приложението на елацестрант 345 mg таблетка с храна с високо съдържание на мазнини и калории повишава $C_{\max}$ и AUC съответно с 40% и 20%, в сравнение с приложението на гладно. Когато таблетката се прилага едновременно с лека храна, $C_{\max}$ и AUC се повишават по подобен начин, т.е. съответно с 30 и 20%. Приемането с храна може да намали стомашно-чревните нежелани реакции.

Ефект на Р-гр транспорта върху елацестрант

Елацестрант е субстрат на Р-гр. Транспортът се насища при дози от 258 mg и 345 mg. Тъй като липсват клинични данни за едновременното приложение на по-ниските дози елацестрант, 86 mg и 172 mg, с инхибитор на Р-гр, не може да се изключи, че едновременното приложение с инхибитор на Р-гр може да увеличи абсорбцията на елацестрант, когато се прилага в по-ниски дози.

Разпределение

Свързването на елацестрант с плазмените протеини е $> 99\%$ и е независимо от концентрацията. Елацестрант преминава през кръвно-мозъчната бариера по дозозависим начин. След приложение на елацестрант веднъж дневно за 7 последователни дни медианата на концентрациите на елацестрант в гръбначномозъчната течност е 0,0966 ng/ml и 0,155 ng/ml съответно при дозите 200 и 500 mg.

На базата на популационен фармакокинетичен анализ елацестрант се разпределя екстензивно в тъканите с привиден периферен обем на разпределение 5411 l. Привидният централен обем на разпределение на елацестрант в стационарно състояние е 422 l.

Биотрансформация

Елацестрант е компонент с малък дял ($< 10\%$ от плазмената радиоактивност) в човешката плазма. Глюкуронидът 4-[2-(етиламино)етил]бензоената киселина (ЕАЕВА) е главен метаболит в човешката плазма (около 41% от плазмената радиоактивност). Елацестрант се метаболизира предимно чрез CYP3A4 с потенциално малък принос от CYP2A6 и CYP2C9.

Елиминиране

Полуживотът на елацестрант се прогнозира да бъде приблизително 30 часа. След еднократна доза средният (% CV) клирънс на елацестрант е 220,3 l/hr (38,4%). В стационарно състояние средният (% CV) клирънс на елацестрант се прогнозира да бъде 186 l/hr (43,5%).

След еднократна перорална доза 345 mg изотопно маркиран елацестрант 81,5% (по-голямата част като непроменено вещество) се откриват във фецеса, а 7,53% (следи като непроменено вещество) се откриват в урината. Бъбречният клирънс на елацестрант е много нисък ($\leq 2,3$ ml/min) и той се елиминира чрез оксидативен метаболизъм и фекална екскреция.

Специални популации

Ефект на възрастта, теллото и пола

От анализи на популационните фармакокинетични данни при раковоболни пациенти не се налага корекция на дозата на базата на телесното тегло, възрастта и пола.

Чернодробно увреждане

В клиничните проучвания при чернодробно увреждане стойностите на $C_{\max}$ и AUC са подобни между участниците в групата с леко чернодробно увреждане (Child-Pugh A) и групата с нормална чернодробна функция при приложение на еднократна доза елацестрант 172 mg. Има значителни повишения на AUC_{0-t} (76%) и $AUC_{0-\infty}$ (83%) в групата с умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh B) в сравнение с групата с нормална чернодробна функция. Стойностите на $C_{\max}$ са подобни между групите с нормална функция и с умерена степен на чернодробно увреждане.

Свързването с протеини не се влияе от лека (Child-Pugh A) или умерена (Child-Pugh B) степен на чернодробно увреждане. При пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh C) се наблюдава тенденция към намаляване на свързването с протеините, като средната фракция на несвързаното вещество е с 64 % по-висока в сравнение с пациенти с нормална чернодробна функция.

В групата с тежка степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh C) се наблюдава значително увеличение на експозицията на несвързаното вещество с по-високи стойности на AUC_{0-t} (385%) и $AUC_{0-\infty}$ (485%) в сравнение с групата с нормална чернодробна функция. Не се наблюдават значими разлики в стойностите на $C_{\max}$ на несвързаното вещество между пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане и пациенти с нормална чернодробна функция. Вижте точка 4.2 за препоръки за дозиране.

Средногеометричната стойност на елиминационния полуживот ($t_{1/2}$) има тенденция да се увеличава с увеличаване на тежестта на чернодробното увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Елацестрант демонстрира ниска остра токсичност. В проучвания за токсичност при многократно прилагане при плъхове и маймуни наблюдаваните ефекти, особено от страна на женската репродуктивна система, но също и на други органи, чувствителни към хормоните, като млечната жлеза, хипофизата и тестисите, са в резултат на антиестрогенната активност на елацестрант. При маймуните са регистрирани спорадично повръщане и диария. Освен това в дългосрочни проучвания (26 седмици при плъхове и 39 седмици при дългоопашати макаци), при плъховете се наблюдава повишена вакуолизация на лигавичния епител на негландуларния стомах, а инфилтрирати от вакуолизирани макрофаги в тънките черва са регистрирани и при плъховете, и при маймуните. При маймуните този ефект възниква при ниво на системна експозиция около 70% от експозицията при хора.

Елацестрант не показва генотоксичен потенциал при теста на Ames, теста за хромозомни аберации в човешки лимфоцити и при микронуклеарния тест при плъховете.

Не са провеждани проучвания за фертилитета при животни. В проучванията за токсичност при многократно прилагане се наблюдават ефекти, свързани с фертилитета, в женския

репродуктивен тракт при плъхове и маймуни; тези ефекти възникват под експозициите при хора при MRHD (максималната препоръчителна доза). При нива на експозиция 2,7 пъти по-високи от тези при хора се наблюдава и понижен целуларитет на клетките на Leydig в тестисите на плъхове.

В проучвания за ембриофеталното развитие при плъхове пероралното приложение на елацестрант води до токсичност при майките (загуба на телесно тегло, ниска консумация на храна, червен вагинален секрет) и повишена резорбция, повишена постимплантационна загуба и намален брой живи фетуси и вариации и малформации на фетуса под експозицията при максималната препоръчителна доза при хора (MRHD).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза [E460]
Силицидирана микрокристална целулоза
Кросповидон [E1202]
Магнезиев стеарат [E470b]
Колоиден силициев диоксид [E551]

Филмово покритие

Opadry II 85F105080 син, съдържащ поливинилов алкохол [E1203], титанов диоксид [E171], макрогол [E1521], талк [E553b] и брилянтно синьо FCF алуминиев лак [E133]

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

ORSERDU е опакован в алуминий-алуминиеви блистери, опаковани в картонена кутия.

ORSERDU 86 mg филмирани таблетки

Опаковки, съдържащи 28 филмирани таблетки: 4 блистера по 7 таблетки всеки

ORSERDU 345 mg филмирани таблетки

Опаковки, съдържащи 28 филмирани таблетки: 4 блистера по 7 таблетки всеки

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 15 септември 2023 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

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

Berlin Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Германия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ORSERDU 86 mg филмирани таблетки
елацестрант

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 86,3 mg елацестрант (като дихидрохлорид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка
28 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1757/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

ORSERDU 86 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ORSERDU 86 mg филмирани таблетки
елацестрант

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Stemline Therapeutics B.V.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ORSERDU 345 mg филмирани таблетки
елацестрант

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 345 mg елацестрант (като дихидрохлорид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка
28 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1757/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

ORSERDU 345 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ORSERDU 345 mg филмирани таблетки.
елацестрант

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Stemline Therapeutics B.V.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

ORSERDU 86 mg филмирани таблетки ORSERDU 345 mg филмирани таблетки елацестрант (elacestrant)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява ORSERDU и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете ORSERDU
3. Как да приемате ORSERDU
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате ORSERDU
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява ORSERDU и за какво се използва

Какво представлява ORSERDU

ORSERDU съдържа активното вещество елацестрант, което принадлежи към група лекарства, наречени селективни естроген-рецепторни антагонисти, които разграждат рецептора.

За какво се използва ORSERDU

Това лекарство се използва за лечение на постменопаузални жени и на възрастни мъже, които имат специфичен вид рак на гърдата, който е напреднал или се е разпространил в други части на тялото (метастатичен). То може да се използва за лечение на рак на гърдата, който е положителен за естрогенния рецептор (ER), което означава, че раковите клетки имат на своята повърхност рецептори за хормона естроген, и е отрицателен за рецептора на човешкия епидермален растежен фактор 2 (HER2), което означава, че раковите клетки нямат никакво или имат само малко количество от този рецептор на своята повърхност. ORSERDU се използва като монотерапия (използва се самостоятелно) при пациенти, чийто рак не се е повлиял или е прогресирал допълнително след една линия на хормонално лечение, включително инхибитор на CDK 4/6, и който има някои промени (мутации) в ген, наречен *ESR1*.

Вашият лекар ще Ви вземе кръвна проба, която ще бъде изследвана за тези мутации на *ESR1*. Нужен е положителен резултат за започване на лечение с ORSERDU.

Как действа ORSERDU

Естрогенните рецептори са група белтъци, намиращи се вътре в клетките. Те се активират, когато с тях се свърже хормонът естроген. Свързвайки се към тези рецептори, естрогенът може в някои случаи да стимулира раковите клетки да растат и да се размножават. ORSERDU съдържа активното вещество елацестрант, което се свързва към естрогенните рецептори в раковите клетки и прекратява функционирането им. Като блокира и разрушава естрогенните рецептори, ORSERDU може да намали растежа и разпространението на рака на гърдата и да помогне да се убият раковите клетки.

Ако имате някакви въпроси за това как действа ORSERDU или защо Ви е предписано това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете ORSERDU

Не използвайте ORSERDU, ако:

- сте алергични към елацестрант или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете ORSERDU

- ако имате някакво чернодробно заболяване (например цироза [образуване на съединителна тъкан в черния дроб], чернодробно увреждане или холестатична жълтеница [пожълтяване на кожата и очите, дължащо се на намалено оттичане на жлъчка от черния дроб]). Вашият лекар ще Ви наблюдава редовно и внимателно за нежелани реакции.

Ако имате напреднал рак на гърдата, Вие може да имате повишен риск от развитие на кръвни съсиреци във вените. Не е известно дали ORSERDU също повишава този риск.

Деца и юноши

ORSERDU не трябва да се дава на деца и юноши под 18-годишна възраст.

Други лекарства и ORSERDU

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това е така, защото ORSERDU може да повлияе начина, по който действат някои други лекарства. Някои други лекарства също могат да повлияят начина, по който действа ORSERDU.

Кажете на Вашия лекар, ако приемате някои от следните лекарства:

- антибиотици за лечение на бактериални инфекции (например ципрофлоксацин, кларитромицин, еритромицин, рифампицин, телитромицин)
- лекарство при ниско съдържание на натрий в кръвта (например кониваптан)
- лекарства за лечение на депресия (например нефазодон или флувоксамин)
- лекарство за лечение на тревожност и алкохолна абстиненция (например тофизопам).
- лекарства за лечение на други видове рак (например кризотиниб, дабрафениб, иматиниб, лорлатиниб или соторасиб)
- лекарства за високо кръвно налягане или болка в гърдите (например бозентан, дилтиазем или верапамил)
- лекарства против гъбични инфекции (например флуконазол, изавуконазол, итраконазол, кетоконазол, позаконазол или вориконазол)
- лекарства за ХИВ инфекция (например ефавиренц, етравирин, индинавир, лопинавир, ритонавир, нелфинавир, саквинавир или телапневир)
- лекарства за лечение на неравномерен сърдечен ритъм (например дигоксин, дронедазон или квинидин)

- лекарства, използвани при органна трансплантация за предотвратяване на отхвърлянето (например циклоспорин)
- лекарства за предотвратяване на сърдечносъдови събития и за лечение на високи нива на холестерол (например розувастатин)
- лекарства, използвани за предотвратяване на припадъци (например карбамазепин, ценобамат, фенобарбитал, фенитоин или примидон)
- лекарства за лечение на повръщане (например апрепитант)
- билкови лекарства, използвани за лечение на депресия, съдържащи жълт кантарион

ORSERDU с храна и напитки

Не пийте сок от грейпфрут и не яжте грейпфрут, докато сте на лечение с ORSERDU, тъй като може да се промени количеството ORSERDU в организма Ви и да се увеличат нежеланите реакции на ORSERDU (вижте точка 3 „Как да приемате ORSERDU“).

Бременност, кърмене и фертилитет

Това лекарство трябва да се използва само при постменопаузални жени и при мъже.

Бременност

ORSERDU може да увреди нероденото дете. Не трябва да приемате ORSERDU, ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност. Ако смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Ако сте жена, която е в състояние да забременее, трябва да използвате ефективна контрацепция, докато сте на лечение с ORSERDU и в продължение на една седмица след спиране на лечението с ORSERDU. Попитайте Вашия лекар за подходящи методи. Ако сте жена, която е в състояние да забременее, Вашият лекар ще изключи съществуваща бременност, преди да започнете лечение с ORSERDU. Това може да включва тест за бременност.

Кърмене

Вие не трябва да кърмите, докато сте на лечение с ORSERDU и в продължение на една седмица след последната доза ORSERDU. По време на лечението Вашият лекар ще обсъди потенциалните рискове от приемане на ORSERDU по време на бременност или кърмене.

Фертилитет

ORSERDU може да увреди фертилитета при жените и мъжете.

Шофиране и работа с машини

ORSERDU не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Но тъй като при някои пациенти, приемащи елацестрант, се съобщават умора, слабост и безсъние, пациенти, които получават тези нежелани реакции, трябва да внимават, когато шофират или работят с машини.

3. Как да приемате ORSERDU

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

ORSERDU трябва да се приема с храна, просто избягвайте грейпфрут по време на лечението с ORSERDU (вижте точка 2 „ORSERDU с храна и напитки“). Приемането на ORSERDU с храна може да намали гаденето и повръщането.

Приемайте Вашата доза от това лекарство приблизително по едно и също време всеки ден. Това ще Ви помогне да не забравяте да приемате лекарството си.

ORSERDU таблетки трябва да се поглъщат цели. Те не трябва да се дъвчат, разтрошават или разделят преди поглъщане. Не приемайте таблетка, която е счупена, пукната или по друг начин повредена.

Препоръчителната доза ORSERDU е 345 mg (една филмирана таблетка от 345 mg) веднъж дневно. Вашият лекар ще Ви каже колко точно таблетки да приемате. В определени ситуации (например в случай на чернодробни проблеми, нежелани реакции или ако използвате и някои други лекарства) Вашият лекар може да Ви посъветва да вземате по-малка доза ORSERDU, например 258 mg (3 таблетки по 86 mg) веднъж дневно, 172 mg (2 таблетки от 86 mg) веднъж дневно или 86 mg (1 таблетка от 86 mg) веднъж дневно.

Ако сте приели повече от необходимата доза ORSERDU

Кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако смятате, че случайно сте приели повече от необходимата доза ORSERDU. Той ще реши как да постъпи.

Ако сте пропуснали да приемете доза ORSERDU

Ако сте забравили да приемете доза ORSERDU, приемете я веднага, щом си спомните. Можете да приемете пропуснатата доза до 6 часа след времето, по което е трябвало да я приемете. Ако са изминали повече от 6 часа или ако повърнете след приемането на дозата, пропуснете дозата за този ден и приемете следващата доза по обичайното време на следващия ден. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на ORSERDU

Не спирайте да приемате това лекарство без да сте разговаряли с Вашия лекар или фармацевт. Ако лечението с ORSERDU бъде спряно, състоянието Ви може да се влоши.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако забележите някоя от следните нежелани реакции:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Понижен апетит
- Гадене
- Повишени нива на триглицериди и холестерол в кръвта
- Повръщане
- Отпадналост (умора)
- Лошо храносмилане (диспепсия)
- Диария
- Понижени нива на калций в кръвта
- Болка в гърба
- Повишени нива на креатинин в кръвта
- Болка в ставите (артралгия)
- Понижени нива на натрий в кръвта
- Запек
- Главоболие
- Горещи вълни
- Коремна болка
- Ниски нива на червените кръвни клетки, измерени с кръвни тестове (анемия)
- Понижени нива на калий в кръвта

- Нарушена чернодробна функция, установено при кръвни изследвания (повишена аланин аминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза)

Чести (може да засегнат до 1 на всеки 10 души)

- Болка в ръцете или краката (болка в крайник)
- Слабост (астения)
- Инфекция на пикочните пътища
- Кашлица
- Задух (диспнея)
- Трудно заспиване и често събуждане (безсъние)
- Нарушена чернодробна функция, установено при кръвни изследвания (повишена алкална фосфатаза в кръвта)
- Обрив
- Ниски нива на лимфоцитите (вид бели кръвни клетки), установено при кръвни изследвания (намален брой лимфоцити)
- Болка в костите
- Замайване
- Болка в гърдите, свързана с мускулите и костите на гръдния кош (мускулно-скелетна болка в гърдите)
- Възпаление на устата и устните (стоматит)
- Припадане (синкоп)

Нечести (може да засегнат до 1 на всеки 100 души)

- Повишен риск от образуване на съсиреци (тромбоемболия)
- Чернодробна недостатъчност (остра чернодробна недостатъчност)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате ORSERDU

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след „Годен до“ и „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не използвайте това лекарство, ако забележите някаква повреда на опаковката или ако има някакви признаци за нарушаване на целостта ѝ.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа ORSERDU

- Активно вещество: елацестрант.
 - * Всяка филмирана таблетка ORSERDU от 86 mg съдържа 86,3 mg елацестрант.
 - * Всяка филмирана таблетка ORSERDU от 345 mg съдържа 345 mg елацестрант

- * Други съставки:

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза [E460]
Силицизирана микрокристална целулоза
Кросповидон [E1202]
Магнезиев стеарат [E470b]
Колоиден силициев диоксид [E551]

Филмова обвивка

Opadry II 85F105080 син, съдържащ поливинилов алкохол [E1203], титанов диоксид [E171], макрогол [E1521], талк [E553b] и брилянтно синьо FCF алуминиев лак [E133]

Как изглежда ORSERDU и какво съдържа опаковката

ORSERDU се предоставя като филмирани таблетки в алуминиеви блистери.

ORSERDU 86 mg филмирани таблетки

Синя до светлосиня двойноизпъкнала филмирана таблетка с кръгла форма с вдлъбнато релефно означение „ME“ от едната страна и гладка от обратната страна. Приблизителен диаметър: 8,8 mm.

ORSERDU 345 mg филмирани таблетки

Синя до светлосиня двойноизпъкнала филмирана таблетка с овална форма с вдлъбнато релефно означение „MH“ от едната страна и гладка от обратната страна. Приблизителен размер: 19,2 mm (дължина), 10,8 mm (ширина).

Всяка опаковка съдържа 28 филмирани таблетки (4 блистера по 7 таблетки всеки).

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

или

Berlin Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien; България;
Danmark; Eesti;
Ελλάδα; Hrvatska; Ireland; Ísland;
Κύπρος; Latvija; Lietuva;
Luxembourg/Luxemburg;
Magyarország; Malta; Nederland;
Norge; Portugal;

Slovenija;

Suomi/Finland; Sverige

Stemline Therapeutics B.V.

Tel: +44 (0)800 047 8675

medicalinformation@menarinistemline.com

Česká republika

Berlin-Chemie/A.Menarini Ceska republika
s.r.o.

Tel: +420 267 199 333

office@berlin-chemie.cz

Deutschland

Menarini Stemline Deutschland GmbH

Tel: +49 (0)800 0008974

medicalinformation@menarinistemline.com

España

Menarini Stemline España, S.L.U.

Tel: +34919490327

medicalinformation@menarinistemline.com

France

Stemline Therapeutics B.V.

Tél: +33 (0)800 991014

medicalinformation@menarinistemline.com

Italia

Menarini Stemline Italia S.r.l.

Tel: +39 800776814

medicalinformation@menarinistemline.com

Österreich

Stemline Therapeutics B.V.

Tel: +43 (0)800 297 649

medicalinformation@menarinistemline.com

Polska

Berlin-Chemie/Menarini Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 566 21 00

biuro@berlin-chemie.com

România

Berlin-Chemie A. Menarini S.R.L.

Tel: +40 21 232 34 32

romania@berlin-chemie.com

Slovenská republika

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution

Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 544 30 730

slovakia@berlin-chemie.com

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.