

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ORSERDU 86 mg potahované tablety
ORSERDU 345 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

ORSERDU 86 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje elacestrant-dihydrochlorid odpovídající 86,3 mg elacestrantu.

ORSERDU 345 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje elacestrant-dihydrochlorid odpovídající 345 mg elacestrantu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

ORSERDU 86 mg potahované tablety

Modré až světle modré bikonvexní kulaté potahované tablety s vyraženým ME na jedné straně a hladké na straně druhé. Přibližný průměr: 8,8 mm.

ORSERDU 345 mg potahované tablety

Modré až světle modré bikonvexní oválné potahované tablety s vyraženým MH na jedné straně a hladké na straně druhé. Přibližná velikost: 19,2 mm (délka), 10,8 mm (šířka).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek ORSERDU v monoterapii je indikován k léčbě žen po menopauze a mužů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím HER2-negativním karcinomem prsu pozitivním na estrogenový receptor (*estrogen receptor*, ER) s aktivační mutací *ESR1*, u kterých došlo k progresi onemocnění po alespoň jedné linii endokrinní léčby zahrnující inhibitor CDK 4/6.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem ORSERDU zahajuje lékař se zkušenostmi s protinádorovou terapií.

Pacienti s pokročilým HER2-negativním karcinomem prsu pozitivním na ER mají být vybráni pro léčbu přípravkem ORSERDU na základě přítomnosti aktivační mutace *ESR1* ve vzorcích plazmy s použitím *in vitro* diagnostiky (*in vitro diagnostic*, IVD) s označením CE a odpovídajícím účelem použití. Pokud není k dispozici IVD s označením CE, má být přítomnost aktivační mutace *ESR1* ve vzorcích plazmy posouzena pomocí alternativního validovaného testu.

Dávkování

Doporučená dávka je 345 mg (jedna 345mg potahovaná tableta) jednou denně.

Maximální doporučená denní dávka přípravku ORSERDU je 345 mg.

Léčba má pokračovat, dokud je pozorován klinický přínos nebo dokud se neobjeví nepříjemná toxicita.

Vynechaná dávka

Pokud je dávka vynechána, lze ji užít ihned do 6 hodin od doby, kdy se obvykle užívá. Po více než 6 hodinách má být dávka daný den vynechána. Další den je třeba užít přípravek ORSERDU v obvyklou dobu.

Zvracení

Pokud pacient po užití dávky přípravku ORSERDU zvrací, nemá ten den užívat další dávku a má pokračovat v obvyklém dávkovacím schématu následující den v obvyklou dobu.

Úpravy dávky

Doporučené úpravy dávky elacestrantu u pacientů s nežádoucími účinky (viz bod 4.8) jsou uvedeny v tabulkách 1 a 2:

Tabulka 1: Snížení dávky přípravku ORSERDU z důvodu nežádoucích účinků

Úroveň dávky přípravku ORSERDU	Dávkování a harmonogram	Počet a síla tablet
Snížení dávky	258 mg jednou denně	Tři 86mg tablety

Pokud je nutné další snížení dávky pod 258 mg jednou denně, ukončete podávání přípravku ORSERDU.

Tabulka 2: Pokyny pro úpravu dávky přípravku ORSERDU z důvodu nežádoucích účinků

Závažnost	Úprava dávky
2. stupeň	Zvažte přerušení podávání přípravku ORSERDU až do zotavení na $\leq$ 1. stupeň nebo výchozí hodnotu. Poté pokračujte v podávání přípravku ORSERDU ve stejné dávce.
3. stupeň	Přerušete podávání přípravku ORSERDU až do zotavení na $\leq$ 1. stupeň nebo výchozí hodnotu. Při obnovení léčby má být dávka snížena na 258 mg. Pokud se toxicita 3. stupně opakuje, přerušete podávání přípravku ORSERDU až do zotavení na $\leq$ 1. stupeň nebo výchozí hodnotu. Snížená dávka 258 mg může být dle uvážení ošetřujícího lékaře obnovena, pokud má pacient z léčby prospěch. Pokud se znovu vyskytne nežádoucí účinek 3. stupně nebo nepříjemný nežádoucí účinek, trvale ukončete podávání přípravku ORSERDU.
4. stupeň	Přerušete podávání přípravku ORSERDU až do zotavení na $\leq$ 1. stupeň nebo výchozí hodnotu. Při obnovení léčby má být dávka snížena na 258 mg. Pokud se znovu vyskytne nežádoucí účinek 4. stupně nebo nepříjemný nežádoucí účinek, trvale ukončete podávání přípravku ORSERDU.

Použití přípravku ORSERDU s inhibitory CYP3A4

Je třeba se vyhnout souběžnému používání silných nebo středně silných inhibitorů CYP3A4 a zvážit alternativní souběžné používání léčivého přípravku, který nemá žádný nebo má minimální potenciál inhibovat CYP3A4.

Pokud je nutné použít silný inhibitor CYP3A4, je třeba dávku elacestrantu snížit na 86 mg jednou denně a pečlivě sledovat snášenlivost. Pokud je nutné použít středně silný inhibitor CYP3A4, je třeba dávku elacestrantu snížit na 172 mg jednou denně a pečlivě sledovat snášenlivost. Následné snížení dávky na 86 mg jednou denně lze u středně silných inhibitorů CYP3A4 zvážit na základě snášenlivosti.

Pokud se inhibitor CYP3A4 vysadí, má se dávka elacestrantu zvýšit na dávku používanou před zahájením léčby inhibitorem CYP3A4 (po 5 poločasech inhibitoru CYP3A4) (viz body 4.4, 4.5 a 5.2).

Při souběžném podávání přípravku ORSERDU se slabými inhibitory CYP3A4 není nutná úprava dávky (viz bod 4.5).

Použití přípravku ORSERDU s induktory CYP3A4

Je třeba se vyhnout souběžnému používání silných nebo středně silných induktorů CYP3A4 a zvážit alternativní souběžné používání léčivého přípravku, který nemá žádný nebo má minimální potenciál indukovat CYP3A4.

Pokud je nutné použít silný nebo středně silný induktor CYP3A4 po krátkou dobu (tj. ≤ 3 dny) nebo přerušovaně (tj. období léčby ≤ 3 dny oddělená od sebe nejméně 2 týdny nebo 1 týdnem + 5 poločasů induktoru CYP3A4, podle toho, co je delší), pokračujte v podávání elacestrantu bez zvýšení dávky.

Při souběžném podávání přípravku ORSERDU se slabými induktory CYP3A4 není nutná úprava dávky (viz body 4.4, 4.5 a 5.2).

Zvláštní populace

Starší pacienti

Není nutná úprava dávkování na základě pacientova věku. U pacientů ve věku ≥ 75 let jsou k dispozici omezené údaje (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou poruchou funkce jater (*třída A dle Childa a Pugh*) se nedoporučuje žádná úprava dávky. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (*třída B dle Childa a Pugh*) má být dávka přípravku ORSERDU snížena na 258 mg. Elacestrant nebyl zkoumán u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (*třída C dle Childa a Pugh*), proto nelze u těchto pacientů poskytnout doporučení ohledně dávkování (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin

U subjektů s poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky. Elacestrant nebyl zkoumán u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, proto nelze u těchto pacientů poskytnout doporučení ohledně dávkování (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku ORSERDU u dětí ve věku od narození do 18 let nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek ORSERDU je určen k perorálnímu podání.

Tablety se mají polykat vcelku. Nemají se před spolknutím žvýkat, drtit ani dělit. Pacienti mají užívat svou dávku přípravku ORSERDU každý den přibližně ve stejnou dobu. Přípravek ORSERDU má být podáván s lehkým jídlem. Podávání s jídlem může také omezit nauzeu a zvracení (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Porucha funkce jater

Přípravek ORSERDU je metabolizován játry a porucha funkce jater může zvýšit riziko nežádoucích účinků. Proto má být přípravek ORSERDU u pacientů s poruchou funkce jater používán s opatrností a pacienti mají být pravidelně a pečlivě sledováni kvůli nežádoucím účinkům. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater je třeba elacestrant podávat s opatrností v dávce 258 mg jednou denně (viz bod 4.2). Vzhledem k absenci klinických údajů se podávání elacestrantu nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Childa a Pugh) (viz bod 4.2).

Souběžné použití s inhibitory CYP3A4

Je třeba se vyhnout souběžnému podávání přípravku ORSERDU se silnými inhibitory CYP3A4, mezi které mimo jiné patří: klarithromycin, indinavir, itraconazol, ketokonazol, lopinavir/ritonavir, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, sachinavir, telaprevir, telithromycin, vorikonazol a grapefruit nebo grapefruitová šťáva. Je třeba zvážit alternativní souběžné používání léčivého přípravku, který nemá žádný nebo má minimální potenciál inhibovat CYP3A4. Pokud se nelze vyhnout použití silného inhibitoru CYP3A4, je třeba dávku přípravku ORSERDU upravit (viz body 4.2 a 4.5).

Je třeba se vyhnout souběžnému podávání přípravku ORSERDU se středně silnými inhibitory CYP3A4, mezi které mimo jiné patří: aprepitant, ciprofloxacin, konivaptan, krizotinib, cyklosporin, diltiazem, dronedaron, erythromycin, flukonazol, fluvoxamin, grapefruitová šťáva, imatinib, isavukonazol, tofisopam a verapamil. Je třeba zvážit alternativní souběžné používání léčivého přípravku, který nemá žádný nebo má minimální potenciál inhibovat CYP3A4. Pokud se nelze vyhnout použití středně silného inhibitoru CYP3A4, je třeba dávku přípravku ORSERDU upravit (viz body 4.2 a 4.5).

Souběžné použití s induktory CYP3A4

Je třeba se vyhnout souběžnému podávání přípravku ORSERDU se silnými induktory CYP3A4, mezi které mimo jiné patří: fenytoin, rifampicin, karbamazepin a třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*). Je třeba zvážit alternativní souběžné používání léčivého přípravku, který nemá žádný nebo má minimální potenciál indukovat CYP3A4. Pokud se nelze vyhnout použití silného induktoru CYP3A4, je třeba dávku přípravku ORSERDU upravit (viz body 4.2 a 4.5).

Je třeba se vyhnout souběžnému podávání přípravku ORSERDU se středně silnými induktory CYP3A4, mezi které mimo jiné patří: bosentan, cenobamát, dabrafenib, efavirenz, etravirin, lorlatinib, fenobarbital, primidon a sotorasib. Je třeba zvážit alternativní souběžné používání léčivého přípravku, který nemá žádný nebo má minimální potenciál indukovat CYP3A4. Pokud se nelze vyhnout použití středně silného induktoru CYP3A4, je třeba dávku přípravku ORSERDU upravit (viz body 4.2 a 4.5).

Tromboembolické příhody

Tromboembolické příhody se běžně vyskytují u pacientů s pokročilým karcinomem prsu a byly zaznamenány v klinických studiích s přípravkem ORSERDU (viz bod 4.8). Toto je třeba vzít v úvahu při předepisování přípravku ORSERDU rizikovým pacientům.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Přípravek ORSERDU se primárně metabolizuje prostřednictvím CYP3A4 a je substrátem polypeptidu 2B1 transportujícího organické anionty (*organic anion transporting polypeptide 2B1*, OATP2B1).

Přípravek ORSERDU je inhibitor efluxních transportérů P-glykoproteinu (P-gp) a proteinu rezistence u karcinomu prsu (*breast cancer resistance protein*, BCRP).

Účinek jiných léčivých přípravků na přípravek ORSERDU

Inhibitory CYP3A4

Souběžné podávání silného inhibitoru CYP3A4 itrakonazolu (200 mg jednou denně po dobu 7 dnů) s přípravkem ORSERDU (172 mg jednou denně po dobu 7 dnů) zvýšilo plazmatickou expozici elacestrantu (AUC_{inf}) a maximální koncentraci (C_{max}) u zdravých subjektů 5,3krát, resp. 4,4krát.

Fyziologicky založené farmakokinetické (*physiologically based pharmacokinetic*, PBPK) modelování u pacientů s nádorovým onemocněním naznačilo, že souběžné podávání více denních dávek elacestrantu 345 mg a itrakonazolu 200 mg může zvýšit AUC a C_{max} elacestrantu v ustáleném stavu 5,5krát, resp. 3,9krát, což může zvýšit riziko nežádoucích účinků.

PBPK modelování u pacientů s nádorovým onemocněním naznačuje, že souběžné podávání více denních dávek elacestrantu 345 mg se středně silnými inhibitory CYP3A4 může zvýšit AUC a C_{max} elacestrantu v ustáleném stavu 2,3krát, resp. 1,9krát v případě flukonazolu (200 mg jednou denně), a 3,9krát, resp. 3,0krát v případě erythromycinu (500 mg čtyřikrát denně), což může zvýšit riziko nežádoucích účinků.

Induktory CYP3A4

Souběžné podávání silného induktoru CYP3A4 rifampicinu (600 mg jednou denně po dobu 7 dnů) s jednou dávkou přípravku ORSERDU 345 mg snížilo plazmatickou expozici elacestrantu (AUC_{inf}) a maximální koncentraci (C_{max}) u zdravých subjektů o 86 %, resp. 73 %, což může snížit aktivitu elacestrantu.

PBPK modelování u pacientů s nádorovým onemocněním naznačuje, že souběžné podávání více denních dávek elacestrantu 345 mg a rifampicinu 600 mg může snížit AUC a C_{max} elacestrantu v ustáleném stavu o 84 %, resp. 77 %, což může snížit aktivitu elacestrantu.

PBPK modelování u pacientů s nádorovým onemocněním naznačuje, že souběžné podávání více denních dávek elacestrantu 345 mg a středně silného induktoru CYP3A efavirenzu (600 mg) může snížit AUC a C_{max} elacestrantu v ustáleném stavu o 57 %, resp. 52 %, což může snížit aktivitu elacestrantu.

Inhibitory OATP2B1

In vitro je elacestrant substrátem OATP2B1. Protože nelze vyloučit, že souběžné podávání inhibitorů OATP2B1 může zvýšit expozici elacestrantu, což může zvýšit riziko nežádoucích účinků, doporučuje se v případě souběžného používání přípravku ORSERDU s inhibitory OATP2B1 postupovat s opatrností.

Účinek přípravku ORSERDU na jiné léčivé přípravky

Substráty P-gp

Souběžné podávání přípravku ORSERDU (jedna dávka 345 mg) s digoxinem (jedna dávka 0,5 mg) zvýšilo expozici digoxinu o 27 % (C_{max}) a o 13 % (AUC). Podávání digoxinu se má sledovat a jeho dávka podle potřeby snížit.

Souběžné používání přípravku ORSERDU s jinými substráty P-gp může zvýšit jejich koncentrace, což může zvýšit výskyt nežádoucích účinků spojených s podáváním substrátů P-gp. Dávka souběžně podávaných substrátů P-gp se má snížit podle jejich souhrnu údajů o přípravku.

Substráty BCRP

Souběžné podávání přípravku ORSERDU (jedna dávka 345 mg) s rosuvastatinem (jedna dávka 20 mg) zvýšilo expozici rosuvastatinu o 45 % (C_{max}) a o 23 % (AUC). Podávání rosuvastatinu se má sledovat a jeho dávka podle potřeby snížit.

Souběžné používání přípravku ORSERDU s jinými substráty BCRP může zvýšit jejich koncentrace, což může zvýšit výskyt nežádoucích účinků spojených s podáváním substrátů BCRP. Dávka souběžně podávaných substrátů BCRP se má snížit podle jejich souhrnu údajů o přípravku.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u mužů a žen

Přípravek ORSERDU se nemá používat v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci. Na základě mechanismu účinku elacestrantu a výsledků studií reprodukční toxicity u zvířat bylo zjištěno, že přípravek ORSERDU může při podávání těhotným ženám způsobit poškození plodu. Ženy ve fertilním věku musí během léčby přípravkem ORSERDU a jeden týden po podání poslední dávky používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Údaje o podávání elacestrantu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3) Přípravek ORSERDU se nemá používat v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci. U žen ve fertilním věku je třeba před zahájením léčby přípravkem ORSERDU vyloučit těhotenství. Pokud během užívání přípravku ORSERDU dojde k otěhotnění, musí být pacientka informována o možném nebezpečí pro plod a o možném riziku potratu.

Kojení

Není známo, zda se elacestrant/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Vzhledem k možnosti výskytu závažných nežádoucích účinků u kojenců se kojícím matkám během léčby přípravkem ORSERDU a jeden týden po poslední dávce přípravku ORSERDU nedoporučuje kojit.

Fertilita

Na základě zjištění ze studií na zvířatech (viz bod 5.3) a mechanismu účinku bylo zjištěno, že přípravek ORSERDU může narušit plodnost u žen a mužů ve fertilním věku.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek ORSERDU nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Protože však u některých pacientů užívajících elacestrant byly hlášeny únava, astenie a insomnie (viz bod 4.8), mají pacienti, u nichž se tyto nežádoucí účinky vyskytly, dbát zvýšené opatrnosti při řízení vozidel nebo obsluze strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími (≥ 10 %) nežádoucími účinky při podávání přípravku ORSERDU byly nauzea, zvýšení hladiny triacylglycerolů, zvýšení hladiny cholesterolu, zvracení, únava, dyspepsie, průjem, snížení hladiny vápníku, bolest zad, zvýšení hladiny kreatininu, artralgie, snížení hladiny sodíku, zácpa, bolest hlavy, návaly horka, bolest břicha, anemie, snížení hladiny draslíku a zvýšení hladiny alaninaminotransferázy. Nejčastějšími nežádoucími účinky ≥ 3 . stupně (≥ 2 %) při podávání elacestrantu byly nauzea (2,7 %), zvýšení hladiny AST (2,7 %), zvýšení hladiny ALT (2,3 %), anemie (2 %), bolest zad (2 %) a bolest kostí (2 %).

Závažné nežádoucí účinky hlášené u ≥ 1 % pacientů zahrnovaly nauzeu, dyspnoe a tromboembolismus (žilní).

Nežádoucí účinky, které vedly k ukončení léčby u ≥ 1 % pacientů, zahrnovaly nauzeu a sníženou chuť k jídlu.

Nežádoucí účinky, které vedly ke snížení dávky u ≥ 1 % pacientů, zahrnovaly nauzeu.

Nežádoucími účinky, které vedly k přerušení podávání u ≥ 1 % pacientů, byly nauzea, bolest břicha, zvýšení hladiny alaninaminotransferázy, zvracení, vyrážka, bolest kostí, snížená chuť k jídlu, zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy a průjem.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky popsané v seznamu níže odrážejí expozici elacestrantu u 301 pacientů s karcinomem prsu ve třech otevřených studiích (RAD1901-005, RAD1901-106 a RAD1901-308), v nichž byl pacientům podáván elacestrant v dávce 400 mg jednou denně jako jediná látka. Frekvence nežádoucích účinků jsou založeny na frekvencích nežádoucích příhod ze všech příčin zjištěných u pacientů vystavených elacestrantu v doporučené dávce v cílové indikaci, zatímco frekvence změn laboratorních parametrů jsou založeny na zhoršení oproti výchozímu stavu alespoň o 1 stupeň a posunu na ≥ 3 . stupeň. Medián délky léčby byl 85 dní (rozmezí 5 dní až 1 288 dní).

Frekvence nežádoucích účinků z klinických studií jsou založeny na frekvencích nežádoucích účinků ze všech příčin, přičemž část příhod nežádoucích účinků může mít jiné příčiny než lék, například onemocnění, jiné léky nebo nesouvisející příčiny.

Následující konvence se používá pro klasifikaci frekvence nežádoucích účinků léčiv (*adverse drug reaction*, ADR) a vychází z pokynů Rady pro mezinárodní organizace lékařských věd (*Council for International Organizations of Medical Sciences*, CIOMS): velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/100$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 3. Nežádoucí účinky u pacientů s metastazujícím karcinomem prsu léčených elacestrantem v monoterapii v dávce 345 mg

	Elacestrant N = 301	
Infekce a infestace	Časté	Infekce močových cest
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Anemie
	Časté	Snížený počet lymfocytů
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Snížená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy	Časté	Insomnie
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy
	Časté	Závratě, synkopa
Cévní poruchy	Velmi časté	Návaly horka*
	Méně časté	Tromboembolismus (žilní)*
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Dyspnoe, kašel*
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Nauzea, zvracení, průjem, zácpa, bolest břicha*, dyspepsie*
	Časté	Stomatitida
Poruchy jater a žlučových cest	Méně časté	Akutní selhání jater
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	Vyrážka*
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté	Artralgie, bolest zad
	Časté	Bolest v končetině, muskuloskeletální bolest hrudníku*, bolest kostí

	Elacestrant N = 301	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Únava
	Časté	Astenie
Vyšetření	Velmi časté	Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina triacylglycerolů, zvýšená hladina cholesterolu, zvýšená hladina alaninaminotransferázy, snížená hladina vápníku, zvýšená hladina kreatininu, snížená hladina sodíku, snížená hladina draslíku
	Časté	Zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi

*Incidence představuje seskupení podobných pojmů.

ADR uvedené podle tříd orgánových systémů a podle klesající frekvence.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nauzea

Nauzea byla hlášena u 35 % pacientů. Příhody nauzey 3.-4. stupně byly hlášeny u 2,5 % pacientů. Nauzea byla obecně hlášena záhy po zahájení léčby, s mediánem doby do prvního výskytu 14 dní (rozmezí: 1 den až 490 dní). Nauzea se častěji vyskytovala v prvním cyklu a od 2. cyklu byl výskyt nauzey v dalších cyklech obecně nižší (tj. v průběhu času). Profylaktická léčba nauzey byla předepsána 12 (5 %) subjektům v rameni s elacestrantem a 28 (11,8 %) subjektům bylo k léčbě nauzey podáno antiemetikum během léčebného období.

Starší pacienti

Ve studii RAD1901-308 bylo 104 pacientů, kterým byl podáván elacestrant, ve věku ≥ 65 let a 40 pacientů ve věku ≥ 75 let. Gastrointestinální poruchy byly častěji hlášeny u pacientů ve věku ≥ 75 let. Sledování nežádoucích účinků souvisejících s léčbou ošetřujícím lékařem má při volbě individuální intervence zahrnovat zohlednění věku pacienta a komorbidit.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Nejvyšší dávka přípravku ORSERDU podávaná v klinických studiích byla 1 000 mg denně. Nežádoucí účinky hlášené v souvislosti s dávkami vyššími, než je doporučená dávka, byly v souladu se stanoveným bezpečnostním profilem (viz bod 4.8). Frekvence a závažnost gastrointestinálních poruch (bolesti břicha, nauzey, dyspepsie a zvracení) zřejmě souvisely s dávkou. Pro případ předávkování přípravkem ORSERDU neexistuje žádné antidotum. Pacienti mají být pečlivě sledováni a léčba předávkování má spočívat v podpůrné léčbě.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Hormonální léčiva používaná v onkologii, antiestrogeny, ATC kód: L02BA04

Mechanismus účinku

Elacestrant, tetrahydronaftalenová sloučenina, je silný, selektivní a perorálně aktivní antagonist a degradátor estrogenového receptoru- α (ER α).

Farmakodynamické účinky

Elacestrant inhibuje na estradiolu závislý a nezávislý růst buněk ER α -pozitivního karcinomu prsu, včetně modelů s mutací genu pro estrogenový receptor 1 (*ESR1*). Elacestrant vykazoval silnou protinádorovou aktivitu na xenograftových modelech odvozených od pacientů, kteří byli dříve vystaveni mnohonásobné endokrinní terapii a kteří měli mutace genu *ESR1* divokého typu nebo *ESR1* ve vazebné doméně ligandu.

U pacientů s ER+ pokročilým karcinomem prsu s mediánem 2,5 předchozích linií endokrinní léčby, kterým byl podáván elacestrant-dihydrochlorid v dávce 400 mg (345 mg elacestrantu) denně, byl medián snížení vychytávání 16 α -18F-fluoro-17 β -estradiolu (FES) v nádoru od výchozího stavu do 14. dne 88,7 %, což prokazuje sníženou dostupnost ER a protinádorovou aktivitu měřenou pomocí FES-PET/CT u pacientů s předchozí endokrinní léčbou.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost přípravku ORSERDU u pacientů s ER+/HER2-pokročilým karcinomem prsu po předchozí endokrinní léčbě v kombinaci s inhibitory CDK4/6 byly hodnoceny v randomizované, otevřené, aktivně kontrolované, multicentrické studii RAD1901-308, která srovnávala přípravek ORSERDU se standardní léčbou (*standard of care*, SOC) (fulvestrant u pacientů, kterým byly předtím podávány inhibitory aromatázy v metastatické fázi, nebo inhibitory aromatázy u pacientů, kterým byl podáván fulvestrant v metastatické fázi). Vhodní pacienti zahrnovali ženy po menopauze a muže, u nichž došlo k recidivě nebo progresi onemocnění po nejméně 1 a nejvýše 2 předchozích liniích endokrinní léčby. Všichni pacienti museli mít výkonnostní skóre 0 nebo 1 podle východní kooperativní skupiny pro onkologii (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) a hodnotitelné léze podle systému hodnotícího odpověď pro solidní tumory (*response evaluation criteria in solid tumors*, RECIST) verze 1.1, tj. měřitelné onemocnění nebo pouze onemocnění kostí s hodnotitelnými lézemi. Předchozí endokrinní léčba musela zahrnovat kombinaci s léčbou inhibitory CDK4/6 a ne více než 1 předchozí linii cytotoxické chemoterapie metastazujícího karcinomu prsu. Pacienti museli být vhodnými kandidáty na endokrinní monoterapii. Vyloučení byli pacienti s přítomností symptomatického metastazujícího viscerálního onemocnění, pacienti s kardiální komorbiditou a pacienti s těžkou poruchou funkce jater.

Celkem 478 pacientů bylo randomizováno v poměru 1:1 k dennímu perorálnímu podávání elacestrant-dihydrochloridu v dávce 400 mg (345 mg elacestrantu) nebo standardní léčby (*standard of care*, SOC) (239 pacientům byl podáván elacestrant a 239 pacientům SOC), včetně celkem 228 pacientů (47,7 %) s mutací *ESR1* na počátku studie (115 pacientům byl podáván elacestrant a 113 pacientům SOC). Z 239 pacientů randomizovaných do ramene SOC byl 166 pacientům podáván fulvestrant a 73 pacientům inhibitor aromatázy, který zahrnoval anastrozol, letrozol nebo exemestan. Randomizace byla stratifikována podle stavu mutací *ESR1* (*ESR1*-mut vs. *ESR1*-mut-nd [nebyly zjištěny mutace *ESR1*]), předchozí léčby fulvestrantem (ano vs. ne) a výskytu viscerálních metastáz (ano vs. ne). Stav mutace *ESR1* byl stanoven na základě nádorové deoxyribonukleové kyseliny (ctDNA) cirkulující v krvi pomocí testu Guardant360 CDx a byl omezen na *ESR1* mutace měnící smysl (missense) v ligandové vazebné doméně (mezi kodony 310 až 547).

Medián věku pacientů (používajících přípravky ORSERDU vs. standardní léčbu) na začátku studie byl 63,0 let (rozmezí 24 let - 89 let) vs. 63,0 let (rozmezí 32 let - 83 let) a 45,0 % pacientů bylo starších 65 let (43,5 vs. 46,4). Většina pacientů byly ženy (97,5 % vs. 99,6 %) a většina pacientů byli běloši (88,4 % vs. 87,2 %), dále pak Asijci (8,4 % vs. 8,2 %), černošská populace nebo Afroameričané (2,6 % vs. 4,1 %) a ostatní/neznámí (0,5 % vs. 0,5 %). Výchozí výkonnostní skóre podle ECOG bylo 0 (59,8 % vs. 56,5 %), 1 (40,2 % vs. 43,1 %) nebo ≥ 1 (0 % vs. 0,4 %). Demografické údaje pacientů s *ESR1*-mutovanými nádory byly obecně reprezentativní pro širší studijní populaci. Medián délky expozice přípravku ORSERDU byl 2,8 měsíce (rozmezí: 0,4 měsíce až 24,8 měsíce).

Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo přežití bez progresu (*progression-free survival*, PFS) podle hodnocení nezávislé hodnotící komise (*Independent Review Committee*, IRC) u všech pacientů,

tzn. včetně pacientů s mutací *ESR1*, a u pacientů s mutací *ESR1*. Statisticky významný přínos pro PFS byl zaznamenán u všech pacientů s mediánem PFS 2,79 měsíce v rameni s přípravkem ORSERDU ve srovnání s 1,91 měsíce v rameni se standardní léčbou (HR = 0,70; 95% CI: 0,55; 0,88). Výsledky účinnosti pro pacienty s mutacemi *ESR1* jsou uvedeny v tabulce 4 a na obrázku 1.

Tabulka 4: Výsledky účinnosti u pacientů s mutacemi *ESR1* (hodnoceno komisí pro zaslepené hodnocení zobrazovacích metod)

	ORSERDU	Standardní léčba
Přežití bez progresu (PFS)	n = 115	n = 113
Počet příhod PFS, n (%)	62 (53,9)	78 (69,0)
Medián PFS v měsících* (95% CI)	3,78 (2,17; 7,26)	1,87 (1,87; 2,14)
Poměr rizika** (95% CI)	0,546 (0,387; 0,768)	
p-hodnota (stratifikovaný log-rank)	0,0005	
Celkové přežití (<i>overall survival</i>, OS)	n = 115	n = 113
Počet příhod OS, n (%)	61 (53)	60 (53,1)
Medián OS v měsících* (95% CI)	24,18 (20,53; 28,71)	23,49 (15,64; 29,90)
Poměr rizika** (95% CI)	0,903 (0,629; 1,298)	

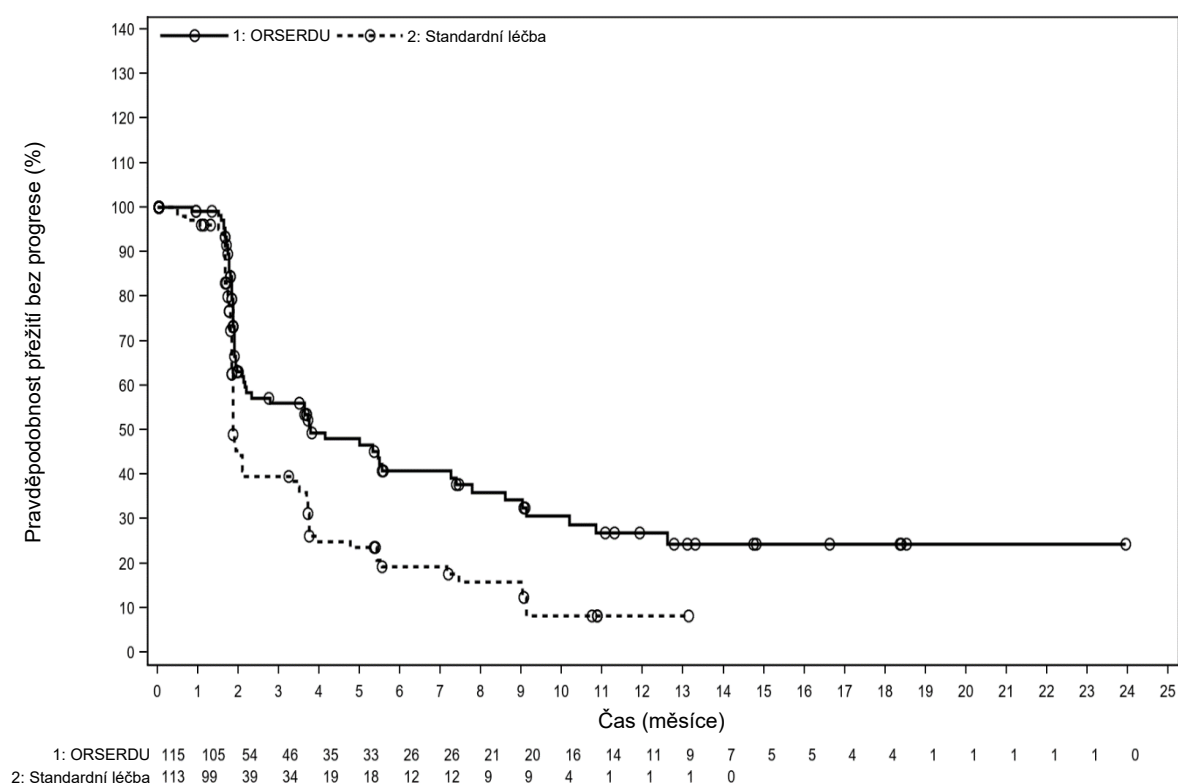
CI = interval spolehlivosti (*confidence interval*); *ESR1* = estrogenový receptor 1; PFS = přežití bez progresu.

*Kaplanův-Meierův odhad; 95% CI na základě Brookmeyerovy-Crowleyho metody s použitím lineární transformace.

**Z Coxova modelu proporcionálních rizik stratifikovaného podle předchozí léčby fulvestrantem (ano vs. ne) a viscerálních metastáz (ano vs. ne).

Datum uzavěrky údajů pro PFS 6. září 2021 a pro OS 2. září 2022.

Obrázek 1: PFS u pacientů s mutací *ESR1* (hodnoceno komisí pro zaslepené hodnocení zobrazovacích metod)



Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem ORSERDU u všech podskupin pediatrické populace s karcinomem prsu (viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Perorální biologická dostupnost elacestrantu je přibližně 10 %. Při dávkování jednou denně je ustáleného stavu dosaženo do 6. dne. $C_{\max}$ a AUC se při dávkách ≥ 50 mg (forma soli) zvyšují o trochu více než úměrně dávce.

Absorpce

Po perorálním podání se elacestrant rychle absorboval a dosáhl $C_{\max}$ během 1 - 4 hodin. Geometrický průměr $C_{\max}$ byl 52,86 ng/ml (variační koeficient [CV%] 35,2 %) a AUC_{inf} byla 1 566 ng*h/ml (CV 38,4 %) po podání jedné dávky 345 mg elacestrantu v sytém stavu (po jídle). V ustáleném stavu se předpokládá, že medián [min; max] plazmatické koncentrace po 4 hodinách po podání (C_{4h}) bude 108 ng/ml [27,5 - 351] a AUC bude 2 190 ng*h/ml [461 - 8 470].

Vliv jídla

Podání 345mg tablety elacestrantu s vysoce kalorickým jídlem s vysokým obsahem tuku zvýšilo $C_{\max}$ a AUC o 40 %, resp. 20 %, v porovnání s podáním nalačno. Při souběžném podání tablety s lehkým jídlem se $C_{\max}$ a AUC zvýšily podobně, tj. o 30 %, resp. 20 %. Užití s jídlem může snížit výskyt gastrointestinálních nežádoucích účinků.

Účinek transportéru P-gp na elacestrant

Elacestrant je substrátem P-gp. Transport je při dávkách 258 mg a 345 mg nasycen. Jelikož nejsou k dispozici žádné klinické údaje o souběžném podávání elacestrantu v nižších dávkách 86 mg a 172 mg spolu s inhibitorem P-gp, nelze vyloučit, že souběžné podávání s inhibitorem P-gp může zvýšit absorpci při nižších dávkách elacestrantu.

Distribuce

Vazba elacestrantu na plazmatické bílkoviny je $> 99\%$ a nezávisí na koncentraci ani stavu poruchy funkce jater. Elacestrant proniká přes hematoencefalickou bariéru v závislosti na dávce. Po podávání elacestrantu jednou denně po dobu 7 po sobě jdoucích dnů byl medián koncentrací elacestrantu v mozkomíšním moku 0,0966 ng/ml a 0,155 ng/ml při dávkách 200 mg, resp. 500 mg.

Na základě populační farmakokinetické analýzy je elacestrant rozsáhle distribuován v tkáních se zdánlivým periferním distribučním objemem 5 411 l. Zdánlivý centrální distribuční objem elacestrantu v ustáleném stavu je 422 l.

Biotransformace

Elacestrant byl v lidské plazmě nevýznamnou složkou ($< 10\%$ radioaktivity v plazmě). Glukuronid kyseliny 4-[2-(ethylamino)ethyl]benzoové (EAEBGA) byl hlavním metabolitem v lidské plazmě (přibližně 41 % radioaktivity v plazmě). Elacestrant je primárně metabolizován prostřednictvím CYP3A4 s možným malým přispěním CYP2A6 a CYP2C9.

Eliminace

Předpokládaný eliminační poločas elacestrantu je přibližně 30 hodin. Po podání jedné dávky byla průměrná (CV %) clearance elacestrantu 220,3 l/hod (38,4 %). V ustáleném stavu je průměrná (CV %) předpokládaná clearance elacestrantu 186 l/hod (43,5 %).

Po jedné perorální dávce 345 mg radioaktivně značeného elacestrantu bylo 81,5 % (většina v nezměněné formě) zjištěno ve stolici a 7,53 % (stopové množství v nezměněné formě) v moči. Renální clearance elacestrantu je velmi nízká ($\leq 2,3$ ml/min), eliminace probíhala oxidativním metabolismem a vylučováním stolicí.

Zvláštní populace

Vliv věku, tělesné hmotnosti a pohlaví

Z analýz populačních farmakokinetických údajů u pacientů s nádorovým onemocněním vyplývá, že na základě tělesné hmotnosti, věku a pohlaví není úprava dávky opodstatněná.

Porucha funkce jater

Hodnoty $C_{\max}$ a AUC byly po podání jedné 176mg dávky elacestrantu podobné u subjektů ve skupině s mírnou poruchou funkce jater (třída A dle Childa a Pugh) a ve skupině s normální funkcí jater. Ve skupině se středně těžkou poruchou funkce jater (třída B dle Childa a Pugh) došlo k významnému zvýšení AUC_{0-t} (76 %) a AUC_{0-∞} (83 %) ve srovnání se skupinou s normální funkcí jater. Hodnoty $C_{\max}$ byly podobné ve skupině s normální funkcí jater a ve skupině se středně těžkou poruchou funkce jater.

Geometrický průměr eliminačního poločasu ($t_{1/2}$) měl tendenci se zvyšovat s rostoucí závažností poruchy funkce jater. Elacestrant nebyl zkoumán u subjektů s těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Childa a Pugh).

V PBPK modelové simulaci elacestrantu podávaného v dávce 345 mg bylo předpovězeno, že AUC a $C_{\max}$ v ustáleném stavu se u subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater zvyšuje 2,14krát, resp. 1,92krát ve srovnání s pacienty s normální funkcí jater.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Elacestrant vykazoval nízkou akutní toxicitu. Ve studiích toxicity po opakovaném podání u potkanů a opic byla antiestrogenní aktivita elacestrantu zodpovědná za pozorované účinky, zejména na samičí reprodukční systém, ale také na další orgány citlivé na hormony, jako je mléčná žláza, hypofýza a varlata. U opic byly zaznamenány sporadické emeze a průjmy. V dlouhodobých studiích (26 týdnů u potkanů a 39 týdnů u makaka jávského) byla navíc u potkanů zaznamenána zvýšená vakuolizace slizničního epitelu nežlaznaté části žaludku a u potkanů i makaků byly zaznamenány vakuolizované infiltráty makrofágů v tenkém střevě. U makaků se tento účinek projevil při systémové expozici na úrovni přibližně 70 % expozice člověka.

Elacestrant nevykazoval genotoxický potenciál v Amesově testu, testu chromozomálních aberací v lidských lymfocytech a v mikrojádrovém testu u potkanů.

Studie fertility u zvířat nebyly provedeny. Ve studiích toxicity po opakovaných dávkách byly na reprodukčních orgánech samic potkanů a opic pozorovány účinky související s plodností; tyto účinky se objevily u dávky nižší než je expozice u člověka při maximální doporučené dávce pro člověka (*maximum recommended human dose*, MRHD). Snížení celularity Leydigových buněk ve varlatech potkanů bylo také pozorováno při hladině expozice 2,7krát vyšší než u lidí.

Ve studiích embryofetálního vývoje u potkanů vedlo perorální podávání elacestrantu k toxicitě pro matku (úbytek tělesné hmotnosti, nízká spotřeba potravy, červený výtok z vulvy) a ke zvýšené resorpci, zvýšené postimplantační ztrátě a sníženému počtu živých plodů a fetálním odchylkám a malformacím pod úrovní expozice u člověka při MRHD.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrytalická celulóza [E 460]
Silicifikovaná mikrokrytalická celulóza
Krospovidon [E 1202]
Magnesium-stearát [E 470b]
Koloidní bezvodý oxid křemičitý [E 551]

Potahová vrstva

Potahová soustava Opadry II 85F105080 modrá obsahující polyvinylalkohol [E 1203], oxid titaničitý [E 171], makrogol [E 1521], mastek [E 553b] a hlinitý lak brilantní modře FCF [E 133]

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Přípravek ORSERDU je dodáván v Al/Al blistrech zabalených do papírové krabičky.

ORSERDU 86 mg potahované tablety

Balení obsahuje 28 potahovaných tablet: 4 blistry se 7 tabletami v každém z nich

ORSERDU 345 mg potahované tablety

Balení obsahuje 28 potahovaných tablet: 4 blistry se 7 tabletami v každém z nich

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/23/1757/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. září 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

Berlin Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Německo

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

ORSERDU 86 mg potahované tablety
elacestrant

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 86,3 mg elacestrantu (ve formě dihydrochloridu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahovaná tableta
28 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/23/1757/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

ORSERDU 86 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

ORSERDU 86 mg potahované tablety
elacestrant

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Stemline Therapeutics B.V.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

ORSERDU 345 mg potahované tablety
elacestrant

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 345 mg elacestrantu (ve formě dihydrochloridu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahovaná tableta
28 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/23/1757/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

ORSERDU 345 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**BLISTR****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

ORSERDU 345 mg potahované tablety
elacestrant

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Stemline Therapeutics B.V.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

ORSERDU 86 mg potahované tablety ORSERDU 345 mg potahované tablety elacestrant

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek ORSERDU a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek ORSERDU užívat
3. Jak se přípravek ORSERDU užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek ORSERDU uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek ORSERDU a k čemu se používá

Co je přípravek ORSERDU

Přípravek ORSERDU obsahuje léčivou látku elacestrant, která patří do skupiny léčivých přípravků nazývaných selektivní degradátory estrogenových receptorů.

K čemu se přípravek ORSERDU používá

Tento léčivý přípravek se používá k léčbě žen po menopauze a dospělých mužů s určitým typem nádoru prsu, který je pokročilý nebo se rozšířil do jiných částí těla (metastázy). Lze jej použít k léčbě nádoru prsu, který je pozitivní na estrogenové receptory (ER), což znamená, že nádorové buňky mají na svém povrchu receptory pro hormon estrogen, a který je negativní na receptor pro lidský epidermální růstový faktor 2 (HER2), což znamená, že nádorové buňky nemají na svém povrchu žádný receptor nebo mají jen malé množství tohoto receptoru. Přípravek ORSERDU se používá v monoterapii (samostatně) u pacientů, jejichž nádor nereagoval na alespoň jednu linii hormonální léčby zahrnující inhibitor CDK 4/6 nebo nádor po hormonální léčbě dále postoupil, a kteří mají určité změny (mutace) v genu zvaném *ESR1*.

Lékař Vám odebere vzorek krve, který bude testován na přítomnost těchto mutací *ESR1*. Pro zahájení léčby přípravkem ORSERDU je vyžadován pozitivní výsledek testu.

Jak funguje přípravek ORSERDU

Estrogenové receptory jsou skupinou bílkovin, které se nacházejí uvnitř buněk. Aktivují se, když se na ně naváže hormon estrogen. Vazbou na tyto receptory může estrogen v některých případech stimulovat růst a množení nádorových buněk. Přípravek ORSERDU obsahuje léčivou látku elacestrant, která se

váže na estrogenové receptory v nádorových buňkách a zastavuje jejich činnost. Blokováním a ničením estrogenových receptorů může přípravek ORSERDU omezit růst a šíření nádoru prsu a pomáhat ničit nádorové buňky.

Máte-li jakékoli otázky k tomu, jak přípravek ORSERDU účinkuje nebo proč Vám byl předepsán, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek ORSERDU užívat

Neužívejte přípravek ORSERDU:

- jestliže jste alergický(á) na elacestrant nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku ORSERDU se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem:

- pokud máte jakékoli onemocnění jater (příklady jaterních onemocnění zahrnují cirhózu (zjizvení jater), poruchu funkce jater nebo cholestatickou žloutenku (zežloutnutí kůže a očí v důsledku sníženého odtoku žluči z jater)). Lékař Vás bude pravidelně a pečlivě sledovat, zda se neobjevují nežádoucí účinky.

V případě pokročilého nádorového onemocnění prsu může hrozit zvýšené riziko vzniku krevních sraženin v žilách (typ krevních cév). Není známo, zda toto riziko zvyšuje také přípravek ORSERDU.

Děti a dospívající

Přípravek ORSERDU se nemá podávat dětem a dospívajícím ve věku do 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek ORSERDU

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech přípravcích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Je to proto, že přípravek ORSERDU může ovlivnit účinek některých jiných přípravků. Také některé další přípravky mohou ovlivnit účinek přípravku ORSERDU.

Informujte svého lékaře, pokud užíváte kterýkoli z následujících léků:

- antibiotika používaná k léčbě bakteriálních infekcí (jako jsou ciprofloxacin, klarithromycin, erythromycin, rifampicin, telithromycin);
- lék na léčbu nízké hladiny sodíku v krvi (jako je konivaptan);
- léky používané k léčbě deprese (jako jsou nefazodon nebo fluvoxamin);
- léky používané k léčbě úzkosti a odvykání alkoholu (jako je tofisopam);
- léky používané k léčbě jiných nádorových onemocnění (jako jsou krizotinib, dabrafenib, imatinib, lorlatinib nebo sotorasib);
- léky na léčbu vysokého krevního tlaku nebo bolesti na hrudi (např. bosentan, diltiazem nebo verapamil);
- léky na léčbu plísňových infekcí (jako jsou flukonazol, isavukonazol, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol nebo vorikonazol);
- léky na léčbu infekce HIV (jako jsou efavirenz, etravirin, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, sachinavir nebo telaprevir);
- léky používané k léčbě nepravidelného srdečního rytmu (jako jsou digoxin, dronedaron nebo chinidin);
- léky používané k prevenci rejekce (odvržení transplantátu) při transplantaci orgánů (jako je cyklosporin);
- léky používané k prevenci kardiovaskulárních příhod a k léčbě vysoké hladiny cholesterolu (jako je rosuvastatin);
- léky používané k prevenci záchvatů (jako jsou karbamazepin, cenobamát, fenobarbital, fenytoin nebo primidon);
- léky používané k léčbě zvracení (jako je aprepitant);

- rostlinné léky používané k léčbě deprese obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*).

Přípravek ORSERDU s jídlem a pitím

Během léčby přípravkem ORSERDU nepijte grapefruitovou šťávu ani nejezte grapefruit, protože to může změnit množství přípravku ORSERDU v těle a zvýšit nežádoucí účinky přípravku ORSERDU (viz bod 3 „Jak se přípravek ORSERDU užívá“).

Těhotenství, kojení a plodnost

Tento přípravek lze použít pouze u žen po menopauze a u mužů.

Těhotenství

Přípravek ORSERDU může poškodit nenarozené dítě. Přípravek ORSERDU nesmíte užívat, pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět. Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Pokud jste žena, která by mohla otěhotnět, používejte během léčby přípravkem ORSERDU a jeden týden po ukončení léčby přípravkem ORSERDU účinnou antikoncepci. Poraďte se se svým lékařem ohledně vhodných metod. Pokud jste žena, která by mohla otěhotnět, Váš lékař před zahájením léčby přípravkem ORSERDU vyloučí možné těhotenství. To může zahrnovat provedení těhotenského testu.

Kojení

Během léčby přípravkem ORSERDU a jeden týden po podání poslední dávky přípravku ORSERDU nesmíte kojit. Během léčby s Vámi lékař probere možná rizika užívání přípravku ORSERDU během těhotenství nebo v období kojení.

Plodnost

Přípravek ORSERDU může u žen a mužů narušit plodnost.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek ORSERDU nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Protože však u některých pacientů užívajících elacestrant byla hlášena únava, slabost a obtíže se spaním, mají pacienti, u nichž se tyto nežádoucí účinky vyskytly, dbát zvýšené opatrnosti při řízení vozidel nebo obsluze strojů.

3. Jak se přípravek ORSERDU užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Přípravek ORSERDU se má užívat s jídlem, jen se během léčby přípravkem ORSERDU vyhněte konzumaci grapefruitů a grapefruitové šťávy (viz bod 2 „Přípravek ORSERDU s jídlem a pitím“). Užívání přípravku ORSERDU s jídlem může omezit výskyt pocitu na zvracení a zvracení.

Užívejte svou dávku tohoto léku každý den přibližně ve stejnou dobu. To Vám pomůže zapamatovat si užití léku.

Tablety přípravku ORSERDU se mají polykat vcelku. Nemají se před spolknutím žvýkat, drtit ani dělit. Neužívejte tablety, které jsou zlomené, prasklé nebo jinak poškozené.

Doporučená dávka přípravku ORSERDU je 345 mg (jedna 345mg potahovaná tableta) jednou denně. Lékař Vám sdělí, kolik tablet máte přesně užívat. V určitých situacích (tj. v případě problémů s játry, nežádoucích účinků, nebo pokud užíváte i některé další přípravky) Vám může lékař nařídit, abyste užíval(a) nižší dávku přípravku ORSERDU, např. 258 mg (3 tablety po 86 mg) jednou denně, 172 mg (2 tablety po 86 mg) jednou denně nebo 86 mg (1 tableta po 86 mg) jednou denně.

Jestliže jste užil(a) více přípravku ORSERDU, než jste měl(a)

Pokud si myslíte, že jste omylem užil(a) více přípravku ORSERDU, než jste měl(a), sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Ten rozhodne o dalším postupu.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek ORSERDU

Pokud jste zapomněl(a) užít dávku přípravku ORSERDU, užijte ji hned, jakmile si vzpomenete. Zapomenutou dávku můžete užít až 6 hodin po době, kdy jste ji měl(a) užít. Pokud uplynulo více než 6 hodin nebo pokud po podání dávky zvracíte, dávku pro tento den vynechejte a další dávku si vezměte následující den v obvyklou dobu. Nezdvoujnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek ORSERDU

Neukončujte užívání tohoto přípravku, aniž byste se předtím poradil(a) se svým lékařem nebo lékárníkem. Pokud se léčba přípravkem ORSERDU přeruší, Váš stav se může zhoršit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud zaznamenáte kterýkoli z následujících nežádoucích účinků:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- Snížená chuť k jídlu
- Pocit na zvracení (nauzea)
- Zvýšená hladina triacylglycerolů a cholesterolu v krvi
- Zvracení
- Únava (vyčerpanost)
- Špatné trávení (dyspepsie)
- Průjem
- Snížená hladina vápníku v krvi
- Bolest zad
- Snížená hladina kreatininu v krvi
- Bolest kloubů (artralgie)
- Snížená hladina sodíku v krvi
- Zácpa
- Bolest hlavy
- Návaly horka
- Bolest břicha
- Nízká hladina červených krvinek zjištěná v krevních testech (anemie)
- Snížená hladina draslíku v krvi
- Zvýšená funkce jater zjištěná v krevních testech (zvýšená hladina alaninaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy).

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- Bolest v ruce a nohou (bolest končetiny)
- Slabost (astenie)
- Infekce částí těla, které shromažďují a vylučují moč (infekce močových cest)
- Kašel
- Dušnost (dyspnoe)
- Potíže s usínáním a udržením spánku (insomnie)

- Zvýšená funkce jater zjištěná v krevních testech (zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi)
- Vyrážka
- Nízká hladina lymfocytů (typ bílých krvinek) zjištěná v krevních testech (snížený počet lymfocytů)
- Bolest kostí
- Závratě
- Bolest na hrudi související se svaly a kostmi na hrudi (muskuloskeletální bolest hrudníku)
- Zánět dutiny ústní a rtů (stomatitida)
- Mdloby (synkopa)

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- Zvýšené riziko tvorby krevních sraženin (tromboembolismus)
- Selhání jater (akutní selhání jater)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek ORSERDU uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za "EXP". Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete jakéhokoli poškození obalu nebo jakýchkoli známek nedovolené manipulace.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek ORSERDU obsahuje

- Léčivou látkou je elacestrant.
 - * Jedna 86mg tableta přípravku ORSERDU potahované tablety obsahuje 86,3 mg elacestrantu.
 - * Jedna 345mg tableta přípravku ORSERDU potahované tablety obsahuje 345 mg elacestrantu.
- * Dalšími složkami jsou:

Jádro tablety

Mikrokrystalická celulóza [E 460]
 Silicifikovaná mikrokrystalická celulóza
 Krospovidon [E 1202]
 Magnesium-stearát [E 470b]

Koloidní bezvodý oxid křemičitý [E 551]

Potahová vrstva

Potahová soustava Opadry II 85F105080 modrá obsahující polyvinylalkohol [E 1203], oxid titaničitý [E 171], makrogol [E 1521], mastek [E 553b] a hlinitý lak brilantní modře FCF [E 133]

Jak přípravek ORSERDU vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek ORSERDU se dodává jako potahované tablety v Al blistrech.

ORSERDU 86 mg potahované tablety

Modré až světle modré bikonvexní kulaté potahované tablety s vyraženým „ME“ na jedné straně a hladké na straně druhé. Přibližný průměr: 8,8 mm.

ORSERDU 345 mg potahované tablety

Modré až světle modré bikonvexní oválné potahované tablety s vyraženým „MH“ na jedné straně a hladké na straně druhé. Přibližná velikost: 19,2 mm (délka), 10,8 mm (šířka).

Jedno balení obsahuje 28 potahovaných tablet (4 blistry se 7 tabletami v každém z nich).

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

nebo

Berlin Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien; България;

Danmark; Eesti;

Ελλάδα; Hrvatska; Ireland; Ísland;

Κύπρος; Latvija; Lietuva;

Luxembourg/Luxemburg

Magyarország; Malta; Nederland;

Norge; Portugal;

Slovenija; Slovenská republika;

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.