

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ORSERDU 86 mg filmovertrukne tabletter
ORSERDU 345 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

ORSERDU 86 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder elacestrantdihydrochlorid svarende til 86,3 mg elacestrant.

ORSERDU 345 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder elacestrantdihydrochlorid svarende til 345 mg elacestrant.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet

ORSERDU 86 mg filmovertrukne tabletter

Blå til lyseblå bikonveks, rund filmovertrukket tablet med ME præget på den ene side og en glat overflade på den modsatte side. Omtrentlig diameter: 8,8 mm.

ORSERDU 345 mg filmovertrukne tabletter

Blå til lyseblå bikonveks oval filmovertrukket tablet med MH præget på den ene side og en glat overflade på den modsatte side. Omtrentlig størrelse: 19,2 mm (længde), 10,8 mm (bredde).

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

ORSERDU-monoterapi er indiceret til behandling af postmenopausale kvinder og mænd med østrogenreceptor (ER)-positiv, HER2-negativ, lokalt fremskreden eller metastatisk brystcancer med en aktiverende *ESR1*-mutation, som har sygdomsprogression efter mindst én linje af endokrin behandling, herunder en CDK 4/6-hæmmer.

4.2 Dosering og administration

Behandling med ORSERDU skal påbegyndes af en læge med erfaring i at anvende behandlinger mod cancer.

Patienter med ER-positiv, HER2-negativ fremskreden brystkræft skal udvælges til behandling med ORSERDU baseret på tilstedeværelsen af en aktiverende *ESR1*-mutation i plasmaprøver ved hjælp af en CE-mærket in vitro-diagnostisk (IVD) test med det tilsvarende tilsigtede formål. Hvis den CE-

mærkede IVD ikke er tilgængelig, bør tilstedeværelsen af en aktiverende *ESR1*-mutation i plasmaprøver vurderes ved en alternativ valideret test.

Dosering

Den anbefalede dosis er 345 mg (en 345 mg filmovertrukket tablet) én gang dagligt.

Den maksimale anbefalede daglige dosis af ORSERDU er 345 mg.

Behandlingen bør fortsætte, så længe der observeres klinisk fordel, eller indtil der opstår uacceptabel toksicitet.

Glemte doser

Hvis en dosis glemmes, kan den tages med det samme inden for 6 timer efter det tidspunkt, den normalt tages på. Efter mere end 6 timer skal dosen springes over for den pågældende dag. Den næste dag skal ORSERDU tages på det sædvanlige tidspunkt.

Opkastning

Hvis patienten kaster op efter at have taget ORSERDU-dosen, må patienten ikke tage en ekstra dosis den dag, men skal genoptage den sædvanlige doseringsplan den næste dag på det sædvanlige tidspunkt.

Dosismodifikationer

De anbefalede dosismodifikationer af elacestrant til patienter med bivirkninger (se pkt. 4.8) er angivet i tabel 1 og 2:

Tabel 1: ORSERDU dosisreduktion for bivirkninger

ORSERDU dosisniveau	Dosis og tidsplan	Antal tabletter og styrken af disse
Dosisreduktion	258 mg én gang dagligt	Tre 86 mg tabletter

Hvis yderligere dosisreduktion til under 258 mg én gang dagligt er nødvendig, seponeres ORSERDU.

Tabel 2: ORSERDU retningslinjer for dosismodifikation for bivirkninger

Sværhedsgrad	Dosismodifikation
Grad 2	Overvej at afbryde behandlingen med ORSERDU indtil bedring til grad ≤ 1 eller baseline. Genoptag derefter ORSERDU på samme dosisniveau.
Grad 3	Afbryd ORSERDU indtil bedring til grad ≤ 1 eller baseline. Dosis bør reduceres til 258 mg, når behandlingen genoptages. Hvis grad 3-toksiciteten vender tilbage, afbrydes behandlingen med ORSERDU indtil bedring til grad ≤ 1 eller baseline. Den reducerede dosis på 258 mg kan genoptages, hvis patienten efter den behandlende læges skøn drager fordel af behandlingen. Hvis der igen opstår en grad 3 eller intolerabel bivirkning, skal ORSERDU seponeres permanent.
Grad 4	Afbryd ORSERDU indtil bedring til grad ≤ 1 eller baseline. Dosis bør reduceres til 258 mg, når behandlingen genoptages. Hvis en grad 4 eller en intolerabel bivirkning vender tilbage, seponeres ORSERDU permanent.

Anvendelse af ORSERDU sammen med CYP3A4-hæmmere

Samtidig brug af potente eller moderate CYP3A4-hæmmere bør undgås, og et alternativt samtidigt lægemiddel med intet eller minimalt potentiale til at hæmme CYP3A4 bør overvejes.

Hvis der skal anvendes en potent CYP3A4-hæmmer, skal dosis af elacestrant reduceres til 86 mg én gang dagligt med nøje overvågning af tolerabiliteten. Hvis der skal anvendes en moderat CYP3A4-hæmmer, skal dosis af elacestrant reduceres til 172 mg én gang dagligt med nøje overvågning af tolerabiliteten. Efterfølgende dosisreduktion til 86 mg én gang dagligt kan overvejes med moderate CYP3A4-hæmmere baseret på tolerabilitet.

Hvis CYP3A4-hæmmeren seponeres, skal dosis af elacestrant øges til den dosis, der blev anvendt før påbegyndelse af CYP3A4-hæmmeren (efter 5 halveringstider for CYP3A4-hæmmeren) (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.2).

Dosisjustering er ikke nødvendig ved samtidig administration af ORSERDU og lette CYP3A4-hæmmere (se pkt. 4.5).

Anvendelse af ORSERDU sammen med CYP3A4-induktorer

Samtidig brug af potente eller moderate CYP3A4-induktorer bør undgås, og et alternativt samtidigt lægemiddel med intet eller minimalt potentiale til at inducere CYP3A4 bør overvejes.

Hvis en potent eller moderat CYP3A4-induktor skal anvendes i en kort periode (dvs. ≤ 3 dage) eller periodisk (dvs. behandlingsperioder ≤ 3 dage med et mellemrum på mindst 2 uger eller 1 uge + 5 halveringstider for CYP3A4-induktoren, alt efter hvad der er længst), fortsættes elacestrant uden at øge dosis.

Dosisjustering er ikke nødvendig ved samtidig administration af ORSERDU og lette CYP3A4-induktorer (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.2).

Specielle populationer

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig på baggrund af patientens alder. Der er begrænsede data tilgængelige for patienter ≥ 75 år (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Ingen dosisjustering anbefales for patienter med let nedsat leverfunktion (*Child-Pugh A*). Hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (*Child-Pugh B*) skal ORSERDU-dosen reduceres til 258 mg. Elacestrant er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (*Child-Pugh C*), og der kan derfor ikke gives dosisbefalinger for patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering hos personer med nedsat nyrefunktion er ikke nødvendig. Elacestrant er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, og der kan derfor ikke gives dosisbefalinger for patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

ORSERDU's sikkerhed og virkning hos børn fra fødslen til 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

ORSERDU er til oral anvendelse.

Tabletterne skal synkes hele. De må ikke tygges, knuses eller deles, før de synkes. Patienterne skal tage deres dosis af ORSERDU på omtrent samme tidspunkt hver dag. ORSERDU skal administreres sammen med et let måltid. Administration sammen med mad kan muligvis også reducere kvalme og opkastning (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Nedsat leverfunktion

ORSERDU metaboliseres i leveren, og nedsat leverfunktion kan øge risikoen for bivirkninger. Derfor bør ORSERDU anvendes med forsigtighed til patienter med nedsat leverfunktion, og patienterne bør overvåges regelmæssigt og nøje for bivirkninger. Administration af elacestrant bør ske med forsigtighed ved en dosis på 258 mg én gang dagligt til patienter med moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2). Da der ikke foreligger kliniske data, bør elacestrant ikke anvendes til patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C) (se pkt. 4.2).

Anvendelse sammen med CYP3A4-hæmmere

Samtidig administration af ORSERDU og potente CYP3A4-hæmmere, herunder, men ikke begrænset til: clarithromycin, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir/ritonavir, nefazodon, nelfinavir, posaconazol, saquinavir, telaprevir, telithromycin, voriconazol og grapefrugt eller grapefrugtjuice, bør undgås. Et alternativt samtidigt lægemiddel med intet eller minimalt potentiale til at hæmme CYP3A4 bør overvejes. Hvis den potente CYP3A4-hæmmer ikke kan undgås, skal dosis af ORSERDU justeres (se pkt. 4.2 og 4.5).

Samtidig administration af ORSERDU og moderate CYP3A4-hæmmere, herunder, men ikke begrænset til: aprepitant, ciprofloxacin, conivaptan, crizotinib, ciclosporin, diltiazem, dronedaron, erythromycin, fluconazol, fluvoxamin, grapefrugtjuice, imatinib, isavuconazol, tofisopam og verapamil, bør undgås. Et alternativt samtidigt lægemiddel med intet eller minimalt potentiale til at hæmme CYP3A4 bør overvejes. Hvis den moderate CYP3A4-hæmmer ikke kan undgås, skal dosis af ORSERDU justeres (se pkt. 4.2 og 4.5).

Anvendelse sammen med CYP3A4-induktorer

Samtidig administration af ORSERDU og potente CYP3A4-induktorer, herunder, men ikke begrænset til: phenytoin, rifampicin, carbamazepin og perikon (*Hypericum perforatum*), bør undgås. Et alternativt samtidigt lægemiddel med intet eller minimalt potentiale til at inducere CYP3A4 bør overvejes. Hvis den potente CYP3A4-induktor ikke kan undgås, skal dosis af ORSERDU justeres (se pkt. 4.2 og 4.5).

Samtidig administration af ORSERDU og moderate CYP3A4-induktorer, herunder, men ikke begrænset til: bosentan, cenobamat, dabrafenib, efavirenz, etravirin, lorlatinib, phenobarbital, primidon og sotorasib, bør undgås. Et alternativt samtidigt lægemiddel med intet eller minimalt potentiale til at inducere CYP3A4 bør overvejes. Hvis den moderate CYP3A4-induktor ikke kan undgås, skal dosis af ORSERDU justeres (se pkt. 4.2 og 4.5).

Tromboemboliske hændelser

Tromboemboliske hændelser er almindeligt forekommende hos patienter med fremskreden brystcancer og er blevet observeret i kliniske studier med ORSERDU (se pkt. 4.8). Dette bør tages i betragtning, når ORSERDU ordineres til risikopatienter.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

ORSERDU metaboliseres primært af CYP3A4 og er et substrat for det organiske aniontransporterende polypeptid 2B1 (OATP2B1). ORSERDU er en hæmmer af P-glykoprotein (P-gp) og brystcancer-resistensprotein (BCRP) efflukstransportere.

Andre lægemidlers virkning på ORSERDU

CYP3A4-hæmmere

Samtidig administration af den potente CYP3A4-hæmmer itraconazol (200 mg én gang dagligt i 7 dage) og ORSERDU (172 mg én gang dagligt i 7 dage) øgede plasmaeksponeringen (AUC_{inf}) og den maksimale koncentration (C_{max}) af elacestrant hos raske forsøgspersoner hhv. 5,3 og 4,4 gange.

Fysiologisk baserede farmakokinetiske (PBPK) simuleringer hos cancerpatienter tydede på, at samtidig administration af flere daglige doser af elacestrant 345 mg og itraconazol 200 mg kan øge steady-state AUC og C_{max} for elacestrant hhv. 5,5 og 3,9 gange, hvilket kan øge risikoen for bivirkninger.

PBPK-simuleringer hos cancerpatienter tydede på, at samtidig administration af flere daglige doser af elacestrant 345 mg med moderate CYP3A4-hæmmere kan øge AUC og C_{max} for elacestrant ved steady-state hhv. 2,3 og 1,9 gange med fluconazol (200 mg én gang dagligt) og hhv. 3,9 og 3,0 gange med erythromycin (500 mg fire gange dagligt), hvilket kan øge risikoen for bivirkning.

CYP3A4-induktorer

Samtidig administration af den potente CYP3A4-induktor rifampicin (600 mg én gang dagligt i 7 dage) med en enkelt dosis ORSERDU 345 mg reducerede plasmaeksponeringen (AUC_{inf}) og den maksimale koncentration (C_{max}) af elacestrant hos raske forsøgspersoner med hhv. 86 % og 73 %, hvilket kan nedsætte elacestrants aktivitet.

PBPK-simuleringer hos cancerpatienter tydede på, at samtidig administration af flere daglige doser af elacestrant 345 mg og rifampicin 600 mg kan reducere steady-state AUC og C_{max} for elacestrant med hhv. 84 % og 77 %, hvilket kan nedsætte elacestrants aktivitet.

PBPK-simuleringer hos cancerpatienter tydede på, at samtidig administration af flere daglige doser af elacestrant 345 mg og den moderate CYP3A4-induktor efavirenz (600 mg) kan reducere steady-state AUC og C_{max} for elacestrant med hhv. 57 % og 52 %, hvilket kan nedsætte elacestrants aktivitet.

OATP2B1-hæmmere

Elacestrant er et substrat for OATP2B1 *in vitro*. Da det ikke kan udelukkes, at samtidig administration af OATP2B1-hæmmere kan øge eksponeringen for elacestrant, hvilket kan øge risikoen for bivirkninger, anbefales forsigtighed ved samtidig anvendelse af ORSERDU og OATP2B1-hæmmere.

ORSERDU's virkning på andre lægemidler

P-gp-substrater

Samtidig administration af ORSERDU (345 mg, enkeltdosis) og digoxin (0,5 mg, enkeltdosis) øgede eksponeringen for digoxin med 27 % for C_{max} og 13 % for AUC. Administrationen af digoxin skal overvåges, og dosis heraf reduceres efter behov.

Samtidig anvendelse af ORSERDU og andre P-gp-substrater kan øge koncentrationerne af disse, hvilket kan øge bivirkningerne forbundet med P-gp-substraterne. Dosen af samtidigt administrerede P-gp-substrater skal reduceres **i henhold til deres produktresuméer.**

BCRP-substrater

Samtidig administration af ORSERDU (345 mg, enkeltdosis) og rosuvastatin (20 mg, enkeltdosis) øgede eksponeringen for rosuvastatin med 45 % for C_{max} og med 23 % for AUC. Administrationen af rosuvastatin skal overvåges, og dosis heraf reduceres efter behov.

Samtidig anvendelse af ORSERDU og andre BCRP-substrater kan øge koncentrationerne af disse, hvilket kan øge bivirkningerne forbundet med BCRP-substraterne. Doser af samtidigt administrerede BCRP-substrater skal reduceres **i henhold til deres produktresuméer.**

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception hos mænd og kvinder

ORSERDU bør ikke anvendes under graviditeten eller til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender kontraception. Baseret på virkningsmekanismen for elacestrant og resultater fra reproduktionstoksicitetsforsøg hos dyr kan ORSERDU forårsage fosterskader, hvis det gives til gravide kvinder. Kvinder i den fertile alder skal rådes til at anvende sikker kontraception under behandlingen med ORSERDU og en uge efter den sidste dosis.

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af elacestrant til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). ORSERDU bør ikke anvendes under graviditeten eller til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender kontraception. Graviditetsstatus for kvinder i den fertile alder skal verificeres, inden behandling med ORSERDU påbegyndes. Hvis patienten bliver gravid, mens hun tager ORSERDU, skal patienten informeres om den mulige fare for fosteret og den mulige risiko for abort.

Amning

Det er ukendt, om elacestrant/metabolitter udskilles i human mælk. På grund af risikoen for alvorlige bivirkninger hos det ammede spædbarn anbefales det, at ammende kvinder ikke ammer under behandling med ORSERDU og i en uge efter den sidste dosis af ORSERDU.

Fertilitet

Baseret på resultater fra dyreforsøg (se pkt. 5.3) og ORSERDUs virkningsmekanisme kan det nedsætte fertiliteten hos kvinder og mænd med reproduktionspotentiale.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

ORSERDU påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der er imidlertid rapporteret træthed, asteni og søvnløshed hos nogle patienter, der har taget elacestrant (se pkt. 4.8). Der bør udvises forsigtighed hos patienter, som oplever disse bivirkninger, når de fører motorkøretøj eller betjener maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De mest almindelige ($\geq 10\%$) bivirkninger ved ORSERDU var kvalme, forhøjede triglycerider, forhøjet kolesterol, opkastning, træthed, dyspepsi, diarré, reduceret calcium, rygsmerter, forhøjet kreatinin, artralgi, reduceret natrium, forstoppelse, hovedpine, hedeure, abdominalsmerter, anæmi, reduceret kalium og forhøjet alaninaminotransferase (ALAT). De hyppigste bivirkninger af grad ≥ 3 ($\geq 2\%$) med elacestrant var kvalme (2,7%), forhøjet aspartataminotransferase (ASAT) (2,7%), forhøjet ALAT (2,3%), anæmi (2%), rygsmerter (2%) og knoglesmerter (2%).

Alvorlige bivirkninger rapporteret hos $\geq 1\%$ af patienterne omfattede kvalme, dyspnø og tromboemboli (venøs).

Bivirkninger, der førte til seponering hos $\geq 1\%$ af patienterne, omfattede kvalme og nedsat appetit.

Bivirkninger, der førte til dosisreduktion hos $\geq 1\%$ af patienterne, omfattede kvalme.

Bivirkninger, der førte til dosisafbrydelse hos $\geq 1\%$ af patienterne, var kvalme, abdominalsmerter, forhøjet ALAT, opkastning, udslæt, knoglesmerter, nedsat appetit, forhøjet ASAT og diarré.

Tabel over bivirkninger

Bivirkninger beskrevet i listen nedenfor afspejler eksponering for elacestrant hos 301 patienter med brystcancer i tre åbne studier (RAD1901-105, RAD1901-106 og RAD1901-308), hvor patienterne fik elacestrant 400 mg én gang dagligt som enkeltstof. Bivirkningshyppigheden er baseret på hyppigheden af bivirkninger af alle årsager, der er identificeret hos patienter eksponeret for elacestrant ved den anbefalede dosis ved målindikationen, mens hyppigheden af ændringer i laboratorieparametre er baseret på forværring fra baseline med mindst 1 grad og skift til \geq grad 3. Den mediane behandlingsvarighed var 85 dage (interval 5 til 1288).

Hyppighederne af bivirkninger fra kliniske studier er baseret på hyppighederne af uønskede hændelser uanset årsag, hvor en andel af hændelserne for en bivirkning kan have andre årsager end lægemidlet, såsom sygdommen, andre lægemidler eller ikke relaterede årsager.

Følgende konvention anvendes til klassifikation af hyppigheden af en bivirkning (ADR) og er baseret på retningslinjerne fra Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS): meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), meget sjælden ($< 1/10\ 000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 3. Bivirkninger hos patienter behandlet med elacestrant-monoterapi 345 mg ved metastatisk brystcancer

	Elacestrant N = 301	
Infektioner og parasitære sygdomme	Almindelig	Urinvejsinfektion
Blod og lymfesystem	Meget almindelig	Anæmi
	Almindelig	Nedsat lymfocytal
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	Nedsat appetit
Psykkiske forstyrrelser	Almindelig	Insomni
Nervesystemet	Meget almindelig	Hovedpine
	Almindelig	Svimmelhed, synkope
Vaskulære sygdomme	Meget almindelig	Hedetur*
	Ikke almindelig	Tromboembolisme (venøs)*
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig	Dyspnø, hoste*
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Kvalme, opkastning, diarré, forstoppelse, abdominalsmerter*, dyspepsi*
	Almindelig	Stomatitis
Lever og galdeveje	Ikke almindelig	Akut leversvigt
Hud og subkutane væv	Almindelig	Udslæt*
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Artralgi, rygsmerter
	Almindelig	Smerter i ekstremitet, muskuloskeletale smerter i brystet*, knoglesmerter
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Træthed
	Almindelig	Asteni
Undersøgelser	Meget almindelig	Forhøjet aspartataminotransferase, forhøjede triglycerider, forhøjet kolesterol, forhøjet alaninaminotransferase, nedsat kalcium, forhøjet kreatinin, nedsat natrium, nedsat kalium
	Almindelig	Forhøjet niveau af basisk fosfatase i blodet

*Forekomst repræsenterer en gruppering af tilsvarende termer.

Bivirkningerne er opstillet efter systemorganklasse og faldende hyppighed.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Kvalme

Kvalme blev rapporteret hos 35 % af patienterne. Grad 3-4-hændelser med kvalme blev rapporteret hos 2,5 % af patienterne. Kvalme blev generelt rapporteret tidligt med en mediantid til første debut 14 dage (interval: 1 til 490 dage). Kvalme forekom hyppigere i den første cyklus, og fra cyklus 2 og fremefter var forekomsten af kvalme generelt lavere i efterfølgende cyklusser (dvs. over tid). Profylaktisk behandling af kvalme blev ordineret til 12 (5 %) forsøgspersoner i elacestrantarmen, og 28 (11,8 %) fik et antiemetisk middel til behandling af kvalme i behandlingsperioden.

Ældre

I RAD1901-308-studiet var 104 patienter, der fik elacestrant, ≥ 65 år, og 40 patienter var ≥ 75 år. Gastrointestinale sygdomme blev rapporteret hyppigere hos patienter i alderen ≥ 75 år. Den behandlende læges overvågning af bivirkninger opstået under behandling bør omfatte en hensyntagen til patientens alder og komorbiditeter, når der vælges interventioner til den enkelte patient.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Den højeste dosis ORSERDU administreret i kliniske studier var 1 000 mg dagligt. De bivirkninger, der blev rapporteret i forbindelse med doser højere end den anbefalede dosis, var i overensstemmelse med den klarlagte sikkerhedsprofil (se pkt. 4.8). Hyppigheden og sværhedsgraden af gastrointestinale sygdomme (abdominalsmerte, kvalme, dyspepsi og opkastning) syntes at være dosisrelateret. Der er ingen kendt antidot mod en overdosering af ORSERDU. Patienterne bør overvåges nøje, og behandling af overdosering bør bestå af understøttende behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Endokrin terapi, anti-østrogener, ATC-kode: L02BA04

Virkningsmekanisme

Elacestrant, en tetrahydronaphthalenforbindelse, er en potent, selektiv og oralt aktiv østrogenreceptor- α (ER α)-antagonist og -nedbryder.

Farmakodynamisk virkning

Elacestrant hæmmer den østradiolafhængige og -uafhængige vækst af ER α -positive brystcancer celler, herunder modeller, der indeholder østrogenreceptor 1 (*ESR1*)-genmutationer. Elacestrant viste potent antitumoraktivitet i patientafledte xenograftmodeller, der tidligere var udsat for flere endokrine behandlinger, og som indeholdt vildtype *ESR1*- eller *ESR1*-genmutationer i det ligandbindende domæne.

Hos patienter med ER+ fremskreden brystcancer med en median på 2,5 tidligere linjer af endokrin behandling doseret med elacestrantdihydrochlorid 400 mg (345 mg elacestrant) dagligt var den mediane reduktion i tumoroptagelse af $^{16}\alpha$ - ^{18}F -fluor- $^{17}\beta$ -østradiol (FES) fra baseline til dag 14 88,7 %, hvilket viste en reduceret tilgængelighed af ER og antitumoraktivitet, målt ved FES-PET/CT hos patienter med tidligere endokrine behandlinger.

Klinisk virkning og sikkerhed

ORSERDU's virkning og sikkerhed hos patienter med ER+/HER2-fremskreden brystcancer efter tidligere endokrin behandling i kombination med en CDK4/6-hæmmer blev evalueret i RAD1901-308, et randomiseret, åbent, aktivt kontrolleret multicenterstudie, der sammenlignede ORSERDU med standardbehandling (standard of care, SOC) (fulvestrant til patienter, der tidligere fik aromatasehæmmere i metastatisk regi, eller aromatasehæmmere til patienter, der fik fulvestrant i metastatisk regi). Egnede patienter omfattede postmenopausale kvinder og mænd, hvis sygdom havde recidiveret eller progredieret på mindst 1 og højst 2 tidligere linjer af endokrin behandling. Alle patienter skulle have Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) præstationsstatus på 0 eller 1 og evaluerbare læsioner i henhold til Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.1, dvs. målbar sygdom eller kun knoglesygdom med evaluerbare læsioner. Tidligere endokrin behandling skal have inkluderet en kombinationsbehandling med CDK4/6-hæmmer og højst 1 tidligere linje cytotoxisk kemoterapi mod metastatisk brystcancer. Patienterne skulle være egnede kandidater til endokrin monoterapi. Patienter med symptomatisk metastatisk visceral sygdom, patienter med kardial comorbiditet og patienter med svært nedsat leverfunktion blev ekskluderet.

I alt 478 patienter blev randomiseret i forholdet 1:1 til daglig oral administration af 400 mg elacestrantdihydrochlorid (345 mg elacestrant) eller standardbehandling (standard of care, SOC) (239 på elacestrant og 239 på SOC), herunder i alt 228 patienter (47,7 %) med ESR1-mutationer ved baseline (115 patienter på elacestrant og 113 patienter på SOC). Blandt de 239 patienter, der blev randomiseret til SOC-armen, fik 166 fulvestrant, og 73 fik en aromatasehæmmer, der omfattede anastrozol, letrozol eller exemestan. Randomiseringen blev stratificeret efter ESR1-mutationsstatus (ESR1-mut vs. ESR1-mut-nd [ingen ESR1-mutationer detekteret]), tidligere behandling med fulvestrant (ja vs. nej) og visceral metastase (ja vs. nej). ESR1-mutationsstatus blev bestemt ved hjælp af cirkulerende tumordeoxyribonukleinsyre i blodet (ctDNA) ved anvendelse af Guardant360 CDx-analysen og var begrænset til ESR1-missensemutationer i ligandbindingsdomænet (mellem kodonerne 310 til 547).

Medianalderen for patienter (ORSERDU vs. standardbehandling) ved baseline var 63,0 år (interval 24-89) vs. 63,0 (interval 32-83), og 45,0 % var over 65 år (43,5 vs. 46,4). De fleste patienter var kvinder (97,5 % vs. 99,6 %), og de fleste patienter var hvide (88,4 % vs. 87,2 %), efterfulgt af asiater (8,4 % vs. 8,2 %), sorte eller afroamerikanere (2,6 % vs. 4,1 %) og andet/ukendt (0,5 % vs. 0,5 %). ECOG-præstationsstatus ved baseline var 0 (59,8 % vs. 56,5 %), 1 (40,2 % vs. 43,1 %) eller > 1 (0 % vs. 0,4 %). Demografien for patienter med ESR1-muterede tumorer var generelt repræsentativ for den bredere studiepopulation. Medianvarigheden af eksponeringen for ORSERDU var 2,8 måneder (interval: 0,4 til 24,8).

Det primære virkningsendepunkt var progressionsfri overlevelse (PFS) vurderet af et uafhængigt bedømmelsesudvalg (Independent Review Committee, IRC) hos alle patienter, dvs. inklusive patienter med en ESR1-mutation, og hos patienter med ESR1-mutationer. Der blev observeret en statistisk signifikant PFS-fordel hos alle patienter med en median PFS på 2,79 måneder i Orserdu-armen, sammenlignet med 1,91 måneder i armen med standardbehandling (HR = 0,70, 95 % CI: 0,55; 0,88). Virkningsresultaterne er vist i tabel 4 og figur 1 for patienter med ESR1-mutationer.

Tabel 4: Virkningsresultater blandt patienter med ESR1-mutationer (evalueret af et blindet billedbedømmelsesudvalg)

	ORSERDU	Standardbehandling
Progressionsfri overlevelse (PFS)	N = 115	N = 113
Antal PFS-hændelser, n (%)	62 (53,9)	78 (69,0)
Median PFS-måneder* (95 % CI)	3,78 (2,17; 7,26)	1,87 (1,87; 2,14)
Hazard ratio** (95 % CI)	0,546 (0,387; 0,768)	
p-værdi (stratificeret log-rank)	0,0005	

	ORSERDU	Standardbehandling
Samlet overlevelse (OS)	N = 115	N = 113
Antal OS-hændelser, n (%)	61 (53)	60 (53,1)
Median OS-måneder* (95 % CI)	24,18 (20,53; 28,71)	23,49 (15,64; 29,90)
Hazard ratio** (95 % CI)	0,903 (0,629; 1,298)	

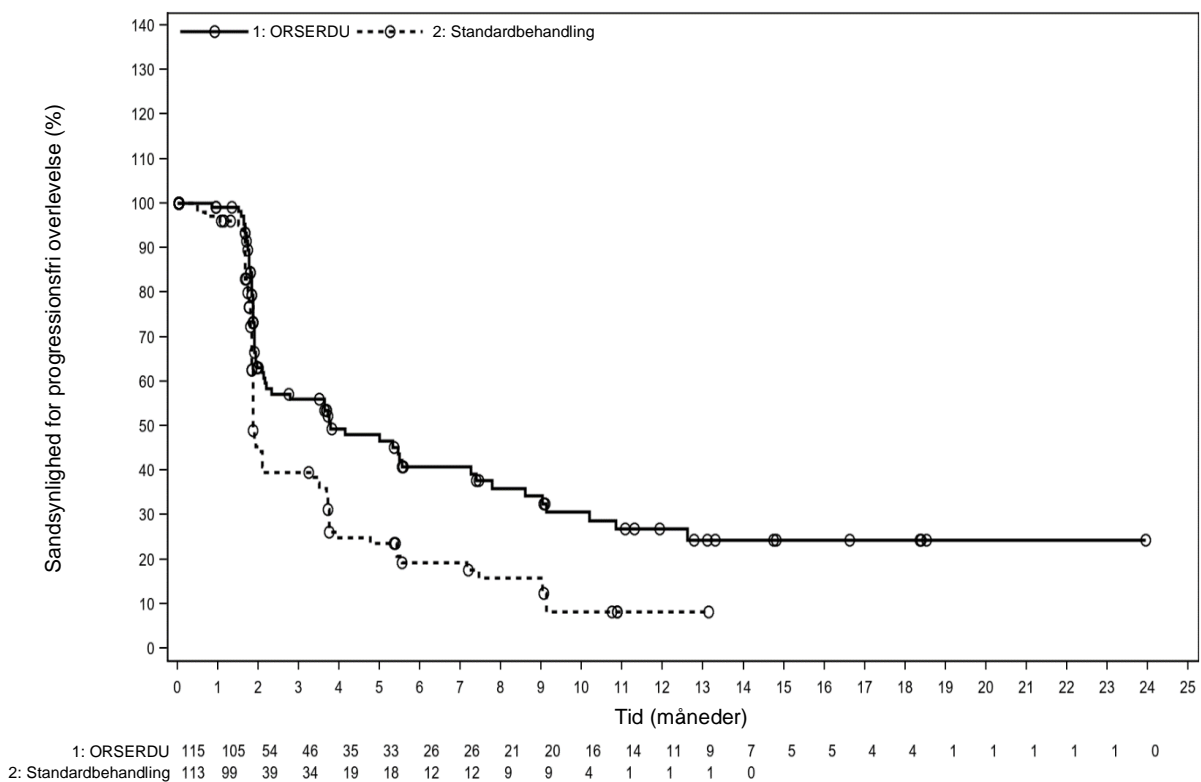
CI=konfidensinterval; *ESR1*=østrogenreceptor 1; PFS = progressionsfri overlevelse.

*Kaplan-Meier-estimat, 95 % CI baseret på Brookmeyer-Crowley-metoden ved brug af en lineær transformation.

**Fra en Cox-proportional hazard model stratificeret efter tidligere behandling med fulvestrant (ja vs. nej) og visceral metastase (ja vs. nej).

Dataafskæringsdatoerne er den 06. september 2021 for PFS og 02. september 2022 for OS.

Figur 1: PFS hos patienter med en *ESR1*-mutation (evalueret af et blindet billedbedømmelsesudvalg)



Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med ORSERDU i alle undergrupper af den pædiatriske population med brystcancer (se pkt. 4.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Den orale biotilgængelighed af elacestrant er ca. 10 %. Steady-state nås på dag 6 efter dosering én gang dagligt. C_{max} og AUC stiger lidt mere end proportionalt med dosis for doser ≥ 50 mg (saltform).

Absorption

Efter oral administration blev elacestrant hurtigt absorberet og nåede C_{max} inden for 1-4 timer. Den geometriske gennemsnitlige C_{max} var 52,86 ng/ml (35,2 % variationskoefficient [CV%]), og AUC_{inf} var 1 566 ng*t/ml (38,4 % CV) efter administration af en enkelt dosis på 345 mg elacestrant under ikke-

fastende betingelser. Ved steady-state forventes den mediane [min; max] plasmakoncentration 4 timer efter dosering (C_{4t}) og AUC at være hhv. 108 ng/ml [27,5 – 351] og 2 190 ng*t/ml [461 – 8470].

Virkning af mad

Administration af elacestrant 345 mg tablet sammen med et måltid med højt fedtindhold og højt kalorieindhold øgede C_{max} og AUC med hhv. 40 % og 20 %, sammenlignet med fastende administration. Når tablettten blev administreret samtidig med et let måltid, steg C_{max} og AUC på en tilsvarende måde, dvs. med hhv. 30 % og 20 %. Indtagelse sammen med mad kan reducere gastrointestinale bivirkninger.

Fordeling

Elacestrants plasmaproteinbinding er > 99 % og uafhængig af koncentration og status for nedsat leverfunktion. Elacestrant trænger gennem blodhjernebarrieren på en dosisafhængig måde. Efter administration af elacestrant én gang dagligt i 7 på hinanden følgende dage var mediankoncentrationerne af elacestrant i cerebrospinalvæsken 0,0966 ng/ml og 0,155 ng/ml ved doser på hhv. 200 og 500 mg.

Baseret på populationsfarmakokinetiske analyser fordeles elacestrant i udstrakt grad i vævene med et tilsyneladende perifert fordelingsvolumen på 5411 l. Det tilsyneladende centrale fordelingsvolumen for elacestrant ved steady-state er 422 l.

Biotransformation

Elacestrant var en mindre væsentlig (< 10 % af plasmaradioaktiviteten) komponent i humant plasma. 4-[2-(ethylamino)ethyl]benzoesyre (EAEBA)-glucuronid var en væsentlig human plasmametabolit (ca. 41 % af plasmaradioaktiviteten). Elacestrant metaboliseres primært af CYP3A4 med et muligt lille bidrag fra CYP2A6 og CYP2C9.

Elimination

Halveringstiden for elacestrant forventes at være ca. 30 timer. Efter en enkelt dosis var den gennemsnitlige (% CV) clearance af elacestrant 220,3 l/time (38,4 %). Ved steady-state forventes den gennemsnitlige (% CV) clearance af elacestrant at være 186 l/time (43,5 %).

Efter en enkelt oral dosis på 345 mg radioaktivt mærket elacestrant blev 81,5 % (størstedelen som uændret) genfundet i fæces, og 7,53 % (sporstof som uændret) blev genfundet i urinen. Den renale clearance af elacestrant er meget lav ($\leq 2,3$ ml/min), og det blev elimineret ved oxidativ metabolisme og udskillelse via fæces.

Specielle populationer

Virkning af alder, vægt og køn

Ud fra analyser af populationsfarmakokinetiske data fra cancerpatienter er en dosisjustering baseret på legemsvægt, alder og køn ikke nødvendig.

Nedsat leverfunktion

C_{max} - og AUC-værdierne var sammenlignelige mellem forsøgspersoner i gruppen med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh A) og gruppen med normal leverfunktion ved administration af en enkeltdosis elacestrant 176 mg. Der var signifikante stigninger i AUC_{0-t} (76 %) og $AUC_{0-\infty}$ (83 %) i gruppen med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh B) sammenlignet med gruppen med normal leverfunktion. C_{max} -værdierne var sammenlignelige i grupperne med normal og moderat nedsat funktion.

Den geometriske gennemsnitlige eliminationshalveringstid ($t_{1/2}$) havde tendens til at stige med stigende sværhedsgrad af den nedsatte leverfunktion. Elacestrant er ikke undersøgt hos forsøgspersoner med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C).

Ved PBPK-modellerings-simulering af elacestrant ved 345 mg forventedes steady-state AUC og C_{max} at stige hhv. 2,14 og 1,92 gange hos forsøgspersoner med moderat nedsat leverfunktion sammenlignet med patienter med normal leverfunktion.

5.3 Non-klinske sikkerhedsdata

Elacestrant udviste lav akut toksicitet. I toksicitetsstudier med gentagne doser hos rotter og aber var elacestrants antiøstrogene aktivitet ansvarlig for de observerede virkninger, især i hunnernes reproduktionssystem, men også i andre organer, der er følsomme over for hormoner, såsom brystkirtel, hypofyse og testikler. Der blev registreret sporadisk opkastning og diarré hos aber. Derudover blev der i langtidsstudier (26 uger hos rotter og 39 uger hos cynomolgusaber) observeret øget vakuolisering af slimhindeepitelet i den ikke-glandulære mave hos rotter, og vakuoliserede makrofaginfiltrater i tyndtarmen blev registreret hos både rotter og aber. Hos aber forekom denne virkning ved et niveau af systemisk eksponering på ca. 70 % af den humane eksponering.

Elacestrant viste intet genotoksisk potentiale i Ames-testen, kromosomafvigelse i humane lymfocytter og i mikronukleusanalysen hos rotter.

Der er ikke udført fertilitetsstudier med dyr. I toksicitetsstudier med gentagne doser blev der observeret virkninger relateret til fertilitet i reproduktionskanalen hos hunrotter og hunaber. Disse virkninger forekom under human eksponering ved MRHD (maksimal anbefalet dosis). Der blev endvidere observeret nedsat cellularitet af Leydig-celler i rottetestikler ved eksponeringsniveauer, der var 2,7 gange højere end hos mennesker.

I embryoføtale udviklingsstudier hos rotter førte oral administration af elacestrant til toksicitet hos moderdyret (vægttab, lav fødeindtagelse, rødt vulvaudflåd) og øget resorption, øget abort efter implantation og et reduceret antal levende fostre og fostervariationer og føtale misdannelser under den humane eksponering ved MHRD.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletkerne

Mikrokrystallinsk cellulose [E460]
Silicificeret mikrokrystallinsk cellulose
Crospovidon [E1202]
Magnesiumstearat [E470b]
Silica, kolloid [E551]

Filmovertræk

Opadry II 85F105080 Blue indeholdende polyvinylalkohol [E1203], titandioxid [E171], macrogol [E1521], talcum [E553b] og brilliant blue FCF aluminum lake [E133]

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

ORSERDU er pakket i aluminium-aluminium-blistre pakket i en kartonæske.

ORSERDU 86 mg filmovertrukne tabletter

Pakninger, der indeholder 28 filmovertrukne tabletter: 4 blistre med 7 tabletter i hver

ORSERDU 345 mg filmovertrukne tabletter

Pakninger, der indeholder 28 filmovertrukne tabletter: 4 blistre med 7 tabletter i hver

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 15. september 2023

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

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

Berlin Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Tyskland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ORSERDU 86 mg filmovertrukne tabletter
elacestrant

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 86,3 mg elacestrant (som dihydrochlorid).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet
28 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/23/1757/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

ORSERDU 86 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ORSERDU 86 mg filmovertrukne tabletter
elacestrant

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Stemline Therapeutics B.V.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ORSERDU 345 mg filmovertrukne tabletter
elacestrant

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 345 mg elacestrant (som dihydrochlorid).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet
28 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/23/1757/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

ORSERDU 345 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ORSERDU 345 mg filmovertrukne tabletter.
elacestrant

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Stemline Therapeutics B.V.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

ORSERDU 86 mg filmovertrukne tabletter
ORSERDU 345 mg filmovertrukne tabletter
elacestrant

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage ORSERDU
3. Sådan skal du tage ORSERDU
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Virkning

ORSERDU indeholder det aktive stof elacestrant, som tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes selektive østrogenreceptor-nedbrydere.

Anvendelse

Dette lægemiddel anvendes til behandling af postmenopausale kvinder og voksne mænd, der har en bestemt type brystkræft, der er fremskreden eller har spredt sig til andre dele af kroppen (metastatisk). Det kan bruges til behandling af brystkræft, der er østrogenreceptor (ER)-positiv, hvilket betyder, at kræftcellerne har receptorer for hormonet østrogen på deres overflade, og der er human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (HER2)-negativ, hvilket betyder, at kræftcellerne ikke har eller kun har en lille mængde af denne receptor på deres overflade. ORSERDU anvendes som monoterapi (eneste lægemiddel) til patienter, hvis kræft ikke har reageret på eller har udviklet sig yderligere efter mindst én linje hormonbehandling, herunder en CDK 4/6-hæmmer, og som har bestemte ændringer (mutationer) i et gen kaldet *ESR1*.

Din læge vil tage en blodprøve fra dig, som vil blive testet for disse *ESR1*-mutationer. Et positivt resultat er nødvendigt for at påbegynde behandling med ORSERDU.

Sådan virker ORSERDU'

Østrogenreceptorer er en gruppe proteiner, der findes inde i cellerne. De aktiveres, når hormonet østrogen binder sig til dem. Østrogen kan ved at binde sig til disse receptorer i nogle tilfælde stimulere kræftcellerne til at vokse og formere sig. ORSERDU indeholder det aktive stof elacestrant, der binder til østrogenreceptorerne i kræftcellerne og forhindrer dem i at virke. Ved at blokere og ødelægge

østrogenreceptorerne kan ORSERDU bremse væksten og spredningen af brystkræft og hjælpe med at dræbe kræftcellerne.

Hvis du har spørgsmål om, hvordan ORSERDU virker, eller hvorfor du har fået det ordineret, skal du spørge lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage ORSERDU

Brug ikke ORSERDU, hvis:

- du er allergisk over for elacestrant eller et af de øvrige indholdsstoffer i ORSERDU (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager ORSERDU,

- hvis du har en leversygdom (eksempler på leversygdom omfatter skrumpeliver (cirrose - ardannelse i leveren), nedsat leverfunktion eller kolestatisk gulsot (gulfarvning af hud og øjne på grund af nedsat galdestrøm fra leveren)). Din læge vil overvåge dig regelmæssigt og nøje for bivirkninger.

Hvis du har fremskreden brystkræft kan du have en øget risiko for at udvikle blodpropper i venerne (en type blodkar). Det er ukendt, om ORSERDU også øger denne risiko.

Børn og unge

ORSERDU bør ikke gives til børn og unge under 18 år.

Brug af andre lægemidler sammen med ORSERDU

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Dette skyldes, at ORSERDU kan påvirke den måde, visse andre lægemidler virker på. Nogle andre lægemidler kan også påvirke den måde, ORSERDU virker på.

Fortæl det til lægen, hvis du tager et eller flere af følgende lægemidler:

- antibiotika til behandling af bakterielle infektioner (såsom ciprofloxacin, clarithromycin, erythromycin, rifampicin, telithromycin)
- lægemiddel til behandling af et lavt indhold af natrium i blodet (såsom conivaptan)
- lægemidler til behandling af depression (såsom nefazodon eller fluvoxamin)
- lægemiddel til behandling af angst og alkoholabstinenser (såsom tofisopam)
- lægemidler til behandling af andre former for kræft (såsom crizotinib, dabrafenib, imatinib, lorlatinib eller sotorasib)
- lægemidler mod forhøjet blodtryk eller brystsmertter (såsom bosentan, diltiazem eller verapamil)
- lægemidler mod svampeinfektioner (såsom fluconazol, isavuconazol, itraconazol, ketoconazol, posaconazol eller voriconazol)
- lægemidler mod hiv-infektion (såsom efavirenz, etravirin, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir eller telaprevir)
- lægemidler til behandling af uregelmæssig hjerterytme (såsom digoxin, dronedaron eller kinidin)
- lægemidler, der anvendes ved organtransplantation til at forhindre afstødning (såsom ciclosporin)
- lægemidler til forebyggelse af kardiovaskulære hændelser og til behandling af høje niveauer af kolesterol (såsom rosuvastatin)
- lægemidler, der anvendes til at forhindre krampeanfald (såsom carbamazepin, cenobamat, phenobarbital, phenytoin eller primidon)
- lægemidler til behandling af opkastning (såsom aprepitant)
- naturlægemidler, der anvendes til behandling af depression, indeholdende prikbladet perikon.

Brug af ORSERDU sammen med mad og drikke

Du må ikke drikke grapefrugtjuice eller spise grapefrugt, mens du er i behandling med ORSERDU, da det kan ændre mængden af ORSERDU i din krop og øge bivirkningerne ved ORSERDU (se punkt 3 ”Sådan skal du tage ORSERDU”).

Graviditet, amning og frugtbarhed

Dette lægemiddel bør kun anvendes til postmenopausale kvinder og til mænd.

Graviditet

ORSERDU kan skade et ufødt barn. Du må ikke tage ORSERDU, hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid. Hvis du har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen eller apotekspersonalet til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Hvis du er en kvinde, som kan blive gravid, skal du bruge sikker prævention, mens du behandles med ORSERDU og i en uge, efter at du er stoppet med behandlingen med ORSERDU. Spørg din læge om egnede præventionsmetoder. Hvis du er en kvinde, som kan blive gravid, vil din læge udelukke en eksisterende graviditet, inden du starter i behandling med ORSERDU. Dette kan omfatte at få taget en graviditetstest.

Amning

Du må ikke amme, mens du er i behandling med ORSERDU og i en uge efter den sidste dosis af ORSERDU. Under behandlingen vil din læge tale med dig om de mulige risici ved at tage ORSERDU under graviditet eller amning.

Fertilitet

ORSERDU kan nedsætte fertiliteten hos kvinder og mænd.

Trafik- og arbejdssikkerhed

ORSERDU påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der er imidlertid rapporteret træthed, svaghed og søvnbesvær hos nogle patienter, der tager elacestrant. Patienter, der oplever disse bivirkninger, bør udvise forsigtighed, når de fører motorkøretøj eller betjener maskiner.

3. Sådan skal du tage ORSERDU

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

ORSERDU skal tages sammen med mad, dog skal grapefrugt og grapefrugtjuice undgås under behandlingen med ORSERDU (se punkt 2 ”Brug af ORSERDU sammen med mad og drikke”). Hvis du tager ORSERDU sammen med mad, kan det reducere kvalme og opkastning.

Tag din dosis af dette lægemiddel på omtrent samme tidspunkt hver dag. Det vil hjælpe dig med huske at tage dit lægemiddel.

ORSERDU-tabletterne skal synkes hele. De må ikke tygges, knuses eller deles før de synkes. Tag ikke en tablet, der er knækket, knust eller på anden måde beskadiget.

Den anbefalede dosis af ORSERDU er 345 mg (én 345 mg filmovertrukket tablet) én gang dagligt. Din læge vil fortælle dig præcis, hvor mange tabletter, du skal tage. I visse situationer (dvs. i tilfælde af leverproblemer, bivirkninger, eller hvis du også bruger visse andre lægemidler, kan din læge bede dig om at tage en lavere dosis ORSERDU, f.eks. 258 mg (3 tabletter med 86 mg) én gang dagligt, 172 mg (2 tabletter med 86 mg) én gang dagligt eller 86 mg (1 tablet med 86 mg) én gang dagligt.

Hvis du har taget for meget ORSERDU

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tror, at du ved et uheld har taget for meget ORSERDU. Han eller hun vil beslutte, hvad der skal gøres.

Hvis du har glemt at tage ORSERDU

Hvis du har glemt at tage en dosis ORSERDU, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det. Du kan stadig tage en glemt dosis op til 6 timer efter det tidspunkt, du skulle have taget den på. Hvis der er gået mere end 6 timer, eller hvis du kaster op efter at have taget dosen, skal du springe dosis over for den dag, og tage den næste dosis til sædvanlig tid den næste dag. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage ORSERDU

Du må ikke holde op med at tage dette lægemiddel uden først at kontakte din læge eller apotekspersonalet. Hvis behandlingen med ORSERDU stoppes, kan din tilstand forværres.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Fortæl det til lægen eller sygeplejersken, hvis du bemærker en eller flere af følgende bivirkninger:

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- Nedsat appetit
- Kvalme
- Forhøjede triglycerider og kolesterolniveauer i blodet
- Opkastning
- Træthed
- Fordøjelsesbesvær (dyspepsi)
- Diarré
- Nedsatte calciumniveauer i blodet
- Rygsmerter
- Forhøjede kreatininniveauer i blodet
- Ledsmerter (artragi)
- Nedsatte natriumniveauer i blodet
- Forstoppelse
- Hovedpine
- Hedeture
- Mavesmerter
- Lavt antal røde blodlegemer målt i blodprøver (anæmi)
- Nedsatte kaliumniveauer i blodet
- Forhøjet leverfunktion målt i blodprøver (forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet aspartataminotransferase)

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Smerter i hænder eller ben (smerter i ekstremiteter)
- Svaghed (asteni)
- Infektion i de dele af kroppen, der opsamler og udskiller urin (urinvejsinfektion)
- Hoste
- Stakåndethed (dyspnø)
- Problemer med at falde i søvn og blive ved med at sove (insomni)
- Forhøjet leverfunktion målt i blodprøver (forhøjet basisk fosfatase i blodet)
- Udslæt
- Lave niveauer af lymfocytter (en type hvide blodlegemer) målt i blodprøver (nedsat

- lymfocytal)
- Knoglesmerter
- Svimmelhed
- Brystsmerter relateret til muskler og knogler i brystet (muskuloskeletale brystsmerter)
- Betændelse i mund og læber (stomatitis)
- Besvimelse (synkope)

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- Øget risiko for blodpropper (tromboembolisme)
- Leversvigt (akut leversvigt)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og blisterpakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker, at pakningen er beskadiget, eller hvis der er tegn på, at nogen har forsøgt at åbne den.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

ORSERDU indeholder:

- Aktivt stof: elacestrant.
 - * Hver 86 mg ORSERDU filmovertrukket tablet indeholder 86,3 mg elacestrant.
 - * Hver 345 mg ORSERDU filmovertrukket tablet indeholder 345 mg elacestrant

- * Øvrige indholdsstoffer:

Tabletterne

Mikrokrystallinsk cellulose [E460]
 Silicificeret mikrokrystallinsk cellulose
 Crospovidon [E1202]
 Magnesiumstearat [E470b]
 Silica, kolloid [E551]

Filmovertræk

Opadry II 85F105080 Blue indeholdende polyvinylalkohol [E1203], titandioxid [E171], macrogol [E1521], talcum [E553b] og brilliant blue FCF aluminum lake [E133]

Udsende og pakningsstørrelser

ORSERDU leveres som filmovertrukne tabletter i aluminiumsblistre.

ORSERDU 86 mg filmovertrukne tabletter

Blå til lyseblå, bikonveks, rund filmovertrukket tablet med "ME" præget på den ene side og glat overflade på den anden side. Omtrentlig diameter: 8,8 mm.

ORSERDU 345 mg filmovertrukne tabletter

Blå til lyseblå, bikonveks, oval filmovertrukket tablet med "MH" præget på den ene side og glat overflade på den anden side. Omtrentlig størrelse: 19,2 mm (længde), 10,8 mm (bredde)

Hver pakning indeholder 28 filmovertrukne tabletter (4 blistre med 7 tabletter i hver).

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

eller

Berlin Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Deutschland

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

Italia

Menarini Stemline Italia Srl
Tel: +39 800776814
EUmedinfo@menarinistemline.com

Österreich

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

España

Menarini Stemline España, S.L.U.

Tel: +34919490327

EUmedinfo@menarinistemline.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Stemline Therapeutics B.V.

Tel: +44 (0)800 047 8675

EUmedinfo@menarinistemline.com

France

Stemline Therapeutics B.V.

Tél: +33 (0)800 991014

EUmedinfo@menarinistemline.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.