See dokument on ravimi ORSERDU heakskiidetud ravimiteave, milles kuvatakse märgituna pärast eelmist menetlust (EMEA/H/C/005898/II/0009) tehtud muudatused, mis mõjutavad ravimiteavet. Lisateave on Euroopa Ravimiameti veebilehel: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/orserdu>

**I LISA**

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

ORSERDU 86 mg õhukese polümeerikattega tabletid

ORSERDU 345 mg õhukese polümeerikattega tabletid

**2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS**

ORSERDU 86 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab elatsestrantdivesinikkloriidi koguses, mis vastab 86,3 mg elatsestrandile.

ORSERDU 345 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab elatsestrantdivesinikkloriidi koguses, mis vastab 345 mg elatsestrandile.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

**3. RAVIMVORM**

Õhukese polümeerikattega tablett

ORSERDU 86 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Sinine kuni helesinine kaksikkumer, ümmargune õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk ME ja teine külg on sile. Ligikaudne diameeter: 8,8 mm.

ORSERDU 345 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Sinine kuni helesinine kaksikkumer, ovaalne õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk MH ja teine külg on sile. Ligikaudne suurus: 19,2 mm (pikkus), 10,8 mm (laius).

**4. KLIINILISED ANDMED**

**4.1 Näidustused**

ORSERDU on monoteraapiana näidustatud östrogeeniretseptor (ER)-positiivse, HER2-negatiivse, lokaalselt levinud või metastaatilise, aktiveeriva *ESR1* mutatsiooniga rinnavähi raviks menopausijärgses eas naistel ning meestel, kelle haigus on progresseerunud pärast vähemalt üht endokrinoloogilist ravikuuri, sealhulgas CDK 4/6 inhibiitoriga.

**4.2 Annustamine ja manustamisviis**

Ravi ORSERDU’ga peab alustama vähiravi kasutamises kogenud arst.

ER-positiivse, HER2-negatiivse kaugelearenenud rinnavähiga patsientide valimine raviks ORSERDU’ga peab põhinema aktiveeriva *ESR1* mutatsiooni sisaldumisel plasmaproovides, kasutades selleks ettenähtud EÜ-märgisega *in vitro* diagnostikat (IVD). Kui CE-märgisega IVD ei ole saadaval, tuleb aktiveeriva *ESR1* mutatsiooni sisaldumist plasmaproovides hinnata alternatiivsevalideeritud testiga.

Annustamine

Soovitatav annus on 345 mg (üks 345 mg õhukese polümeerikattega tablett) üks kord ööpäevas.

ORSERDU maksimaalne soovitatav annus ööpäevas on 345 mg.

Ravi tuleb jätkata seni, kuni täheldatakse kliinilist kasu, või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.

*Vahelejäänud annus*

Annuse vahelejäämisel tuleb see võtta kohe, 6 tunni jooksul selle tavalisest võtmisajast. Pärast rohkem kui 6 tunni möödumist tuleb selle päeva annus vahele jätta. Järgmisel päeval tuleb võtta ORSERDU’t tavalisel ajal.

*Oksendamine*

Kui patsient oksendab pärast ORSERDU annuse võtmist, ei tohi patsient võtta samal päeval täiendavat annust, vaid peab jätkama tavalise annustamise ajakavaga järgmisel päeval tavalisel ajal.

Annuse muutmised

Soovitused elatsestrandi annuse muutmiseks kõrvaltoimetega patsientidel (vt lõik 4.8) on esitatud tabelites 1 ja 2:

**Tabel 1. ORSERDU annuse vähendamine kõrvaltoimete korral**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **ORSERDU annusetase** | **Annus ja ajakava** | **Tablettide arv ja tugevus** |
| Annuse vähendamine | 258 mg üks kord ööpäevas | Kolm 86 mg tabletti |

Kui annust on vaja vähendada veel alla 258 mg üks kord ööpäevas, tuleb ORSERDU kasutamine lõpetada.

**Tabel 2. Juhised ORSERDU annuse muutmiseks kõrvaltoimete korral**

| **Raskusaste** | **Annuse muutmine** |
| --- | --- |
| 2. aste | Kaaluda ORSERDU kasutamise katkestamist kuni taandumiseni ≤ 1. astmeni või ravieelse tasemeni. Seejärel jätkata ORSERDU kasutamist samal annusetasemel. |
| 3. aste | Katkestada ORSERDU kasutamine kuni taandumiseni ≤ 1. astmeni või ravieelse tasemeni. Ravi jätkamisel tuleb annus vähendada 258 mg‑ni.  3. astme toksilisuse tekkimisel katkestada ORSERDU kasutamine kuni taandumiseni ≤ 1. astmeni või ravieelse tasemeni. Raviarsti otsusel võib ravi vähendatud annusega 258 mg jätkata, kui patsient saab ravist kasu. 3. astme või talumatu kõrvaltoime kordumisel tuleb ravi ORSERDU’ga alatiseks lõpetada. |
| 4. aste | Katkestada ORSERDU kasutamine kuni taandumiseni ≤ 1. astmeni või ravieelse tasemeni. Ravi jätkamisel tuleb annus vähendada 258 mg‑ni.  4. astme või talumatu kõrvaltoime kordumisel tuleb ORSERDU kasutamine alatiseks lõpetada. |

ORSERDU kasutamine koos *CYP3A4 inhibiitoritega*

Samaaegset kasutamist tugevate või mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega tuleb vältida ning tuleb kaaluda samaaegselt alternatiivse ravimi kasutamist, mis potentsiaalselt CYP3A4 ei inhibeeri või inhibeerib minimaalselt.

Kui on vaja tugevat CYP3A4 inhibiitorit kasutada, tuleb elatsestrandi annust vähendada 86 mg-ni üks kord ööpäevas, jälgides hoolikalt selle talutavust. Kui on vaja mõõdukat CYP3A4 inhibiitorit kasutada, tuleb elatsestrandi annust vähendada 172 mg-ni üks kord ööpäevas, jälgides hoolikalt selle taluvust. Mõõdukate CYP3A4 inhibiitorite samaaegsel kasutamisel võib kaaluda talutavuse põhjal annuse edasist vähendamist 86 mg-ni üks kord ööpäevas.

CYP3A4 inhibiitori kasutamise lõpetamisel tuleb suurendada elatsestrandi annust enne CYP3A4 inhibiitori kasutamise alustamist kasutatud annuseni (pärast CYP3A4 inhibiitori 5 poolväärtusaja möödumist) (vt lõigud 4.4, 4.5 ja 5.2).

ORSERDU samaaegsel manustamisel nõrkade CYP3A4 inhibiitoritega ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 4.5).

ORSERDU kasutamine koos *CYP3A4 indutseerijatega*

Samaaegset kasutamist tugevate või mõõdukate CYP3A4 indutseerijatega tuleb vältida ning tuleb kaaluda samaaegselt alternatiivse ravimi kasutamist, mis potentsiaalselt CYP3A4 ei indutseeri või indutseerib minimaalselt.

Kui tugevat või mõõdukat CYP3A4 indutseerijat on vaja kasutada lühiajaliselt (s.t ≤ 3 päeva) või aeg-ajalt (s.t ravi kestusega ≤ 3 päeva vähemalt 2-nädalase vahega või 1 nädala + CYP3A4 indutseerija 5 poolväärtusaja pikkuse vahega, kui see on pikem), tuleb elatsestrandi kasutamist jätkata annust suurendamata.

ORSERDU samaaegsel manustamisel nõrkade CYP3A4 indutseerijatega ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõigud 4.4, 4.5 ja 5.2).

Erirühmad

*Eakad*

Patsiendi vanuse põhjal ei ole annuse kohandamine vajalik. Patsientide kohta vanuses ≥ 75 aastat on saadaval piiratud andmed (vt lõik 5.2).

*Maksakahjustus*

Kerge maksakahjustusega (Childi-Pugh A)patsientidel annust kohandada ei soovitata. Mõõduka maksakahjustusega patsientidel (Childi-Pugh B) tuleb ORSERDU annust vähendada 258 mg-ni. Elatsestrandi kasutamist raske maksakahjustusega (Childi-Pugh C)patsientidel ei ole uuritud, seetõttu ei saa annustamissoovitusi raske maksakahjustusega patsientide kohta anda (vt lõik 4.4).

*Neerukahjustus*

Neerukahjustusega isikutel ei ole annuse kohandamine vajalik. Elatsestrandi kasutamist raske neerukahjustusega patsientidel ei ole uuritud, seetõttu ei saa annustamissoovitusi raske neerukahjustusega patsientide kohta anda (vt lõik 5.2).

*Lapsed*

ORSERDU ohutus ja efektiivsus lastel alates sünnist kuni 18 aastani ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

ORSERDU on suukaudseks kasutamiseks.

Tabletid tuleb tervelt alla neelata. Neid ei tohi enne allaneelamist katki närida, purustada ega osadeks jagada. Patsiendid peavad võtma oma ORSERDU annuse iga päev samal ajal. ORSERDU tuleb manustada koos kerge einega. Manustamine koos toiduga võib vähendada ka iiveldust ja oksendamist (vt lõik 5.2).

**4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes.

**4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

*Maksakahjustus*

ORSERDU metaboliseerub maksas ja maksafunktsiooni kahjustus võib suurendada kõrvaltoimete tekkimise riski. Seetõttu tuleb olla ORSERDU kasutamisel maksakahjustusega patsientidel ettevaatlik ning patsiente tuleb regulaarselt ja hoolikalt jälgida kõrvaltoimete tekkimise suhtes. Mõõduka maksakahjustusega patsientidele tuleb manustada elatsestranti ettevaatlikult annuses 258 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 4.2). Kliiniliste andmete puudumise tõttu ei ole elatsestranti soovitatav raske maksakahjustusega patsientidel (Childi-Pugh C) kasutada (vt lõik 4.2).

*Samaaegne kasutamine CYP3A4 inhibiitoritega*

ORSERDU manustamist samaaegselt tugevate CYP3A4 inhibiitoritega, sealhulgas klaritromütsiini, indinaviiri, itrakonasooli, ketokonasooli, lopinaviiri/ritonaviiri, nefasodooni, nelfinaviiri, posakonasooli, sakvinaviiri, telapreviiri, telitromütsiini, vorikonasooli ja greibi või greibimahlaga, tuleb vältida. Tuleb kaaluda samaaegselt alternatiivse ravimi kasutamist, mis potentsiaalselt CYP3A4 ei inhibeeri või inhibeerib minimaalselt. Kui tugeva CYP3A4 inhibiitori kasutamist ei saa vältida, tuleb ORSERDU annust kohandada (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

ORSERDU manustamist samaaegselt mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega, sealhulgas aprepitandi, tsiprofloksatsiini, konivaptaani, krisotiniibi, tsüklosporiini, diltiaseemi, dronedarooni, erütromütsiini, flukonasooli, fluvoksamiini, greibimahla, imatiniibi, isavukonasooli, tofisopaami ja verapamiiliga, tuleb vältida. Tuleb kaaluda samaaegselt alternatiivse ravimi kasutamist, mis potentsiaalselt CYP3A4 ei inhibeeri või inhibeerib minimaalselt. Kui mõõduka CYP3A4 inhibiitori kasutamist ei saa vältida, tuleb ORSERDU annust kohandada (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

*Samaaegne kasutamine CYP3A4 indutseerijatega*

ORSERDU manustamist samaaegselt tugevate CYP3A4 indutseerijatega, sealhulgas fenütoiini, rifampitsiini, karbamasepiini ja naistepunaga (*Hypericum perforatum*), tuleb vältida. Tuleb kaaluda samaaegselt alternatiivse ravimi kasutamist, mis potentsiaalselt CYP3A4 ei indutseeri või indutseerib minimaalselt. Kui tugeva CYP3A4 indutseerija kasutamist ei saa vältida, tuleb ORSERDU annust kohandada (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

ORSERDU manustamist samaaegselt mõõdukate CYP3A4 indutseerijatega, sealhulgas bosentaani, tsenobamaadi, dabrafeniibi, efavirensi, etraviriini, lorlatiniibi, fenobarbitaali, primidooni ja sotorasiibiga, tuleb vältida. Tuleb kaaluda samaaegselt alternatiivse ravimi kasutamist, mis potentsiaalselt CYP3A4 ei indutseeri või indutseerib minimaalselt. Kui mõõduka CYP3A4 indutseerija kasutamist ei saa vältida, tuleb ORSERDU annust kohandada (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

*Trombemboolia nähud*

Trombemboolia nähte täheldatakse kaugelearenenud rinnavähiga patsientidel sageli ning neid on täheldatud ORSERDU kliinilistes uuringutes (vt lõik 4.8). Seda tuleb ORSERDU määramisel riskiga patsientidele arvesse võtta.

**4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

ORSERDU’t metaboliseerib eelkõige CYP3A4 ning see on orgaanilisi anioone transportiva polüpeptiidi 2B1 (OATP2B1) substraat. ORSERDU on P-glükoproteiini (P-gp) ja rinnavähi resistentsusvalgu (BCRP) väljavoolu transporterite inhibiitor.

Teiste ravimite toime ORSERDU’le

*CYP3A4 inhibiitorid*

Tugeva CYP3A4 inhibiitori itrakonasooli (200 mg üks kord ööpäevas 7 päeva jooksul) manustamisel koos ORSERDU’ga (172 mg üks kord ööpäevas 7 päeva jooksul) suurenesid elatsestrandi plasmakontsentratsioon (AUCinf) ja maksimaalne kontsentratsioon (Cmax) tervetel uuringus osalejatel vastavalt 5,3 ja 4,4 korda.

Füsioloogiapõhised farmakokineetika (PBPK) simulatsioonid vähiga patsientidel näitasid, et 345 mg elatsestrandi ja 200 mg itrakonasooli korduvate annuste samaaegsel manustamisel üks kord ööpäevas võivad elatsestrandi tasakaalukontsentratsiooni seisundiss AUC ja Cmax suureneda vastavalt 5,5 ja 3,9 korda, mis võib suurendada kõrvaltoimete tekkimise riski.

PBPK simulatsioonid vähiga patsientidel näitasid, et 345 mg elatsestrandi ja mõõdukate CYP3A4 inhibiitorite korduvate annuste samaaegsel manustamisel üks kord ööpäevas võivad elatsestrandi tasakaalukontsentratsiooni seisundis AUC ja Cmax suureneda flukonasooli korral (200 mg üks kord ööpäevas) vastavalt 2,3 ja 1,9 korda ja erütromütsiini korral (500 mg neli korda ööpäevas) vastavalt 3,9 ja 3,0 korda, mis võib suurendada kõrvaltoime tekkimise riski.

*CYP3A4 indutseerijad*

Tugeva CYP3A4 indutseerija rifampitsiini (600 mg üks kord ööpäevas 7 päeva jooksul) manustamisel koos ORSERDU 345 mg ühekordse annusega vähenesid elatsestrandi plasmakontsentratsioon (AUCinf) ja maksimaalne kontsentratsioon (Cmax) tervetel uuringus osalejatel vastavalt 86% ja 73%, mis võib vähendada elatsestrandi aktiivsust.

PBPK simulatsioonid vähiga patsientidel näitasid, et 345 mg elatsestrandi ja 600 mg rifampitsiini korduvate annuste samaaegsel manustamisel üks kord ööpäevas võivad elatsestrandi tasakaalukontsentratsiooni seisundisAUC ja Cmax väheneda vastavalt 84% ja 77%, mis võib vähendada elatsestrandi aktiivsust.

PBPK simulatsioonid vähiga patsientidel näitasid, et 345 mg elatsestrandi ja mõõduka CYP3A4 indutseerija efavirensi (600 mg) korduvate annuste samaaegsel manustamisel üks kord ööpäevas võivad elatsestrandi tasakaalukontsentratsiooni seisundis AUC ja Cmax väheneda vastavalt 57% ja 52%, mis võib vähendada elatsestrandi aktiivsust.

*OATP2B1 inhibiitorid*

Elatsestrant on OATP2B1 substraat *in vitro*. Kuna ei saa välistada, et OATP2B1 inhibiitorite samaaegsel manustamisel võib elatsestrandi kontsentratsioon suureneda, mis võib suurendada kõrvaltoimete tekkimise riski, on ORSERDU samaaegsel kasutamisel OATP2B1 inhibiitoritega soovitatav olla ettevaatlik.

ORSERDU toime teistele ravimitele

*P-gp substraadid*

ORSERDU (345 mg, ühekordne annus) samaaegsel manustamisel digoksiiniga (0,5 mg, ühekordne annus) suurenes digoksiini kontsentratsioon Cmax-i puhul 27% ja AUC puhul 13%. Digoksiini manustamist tuleb jälgida ja selle annust vajaduse korral vähendada.

ORSERDU samaaegsel kasutamisel teiste P-gp substraatidega võivad nende kontsentratsioonid suureneda, mis võib suurendada P-gp substraatidega seotud kõrvaltoimeid. Samaaegselt manustatavate P-gp substraatide annust tuleb vähendada nende ravimi omaduste kokkuvõtte põhjal.

*BCRP substraadid*

ORSERDU (345 mg, ühekordne annus) samaaegsel manustamisel rosuvastatiiniga (20 mg, ühekordne annus) suurenes rosuvastatiini kontsentratsioon Cmax-i puhul 45% ja AUC puhul 23%. Rosuvastatiini manustamist tuleb jälgida ja selle annust vajaduse korral vähendada.

ORSERDU samaaegsel kasutamisel teiste BCRP substraatidega võivad nende kontsentratsioonid suureneda, mis võib suurendada BCRP substraatidega seotud kõrvaltoimeid. Samaaegselt manustatavate BCRP substraatide annust tuleb vähendada nende ravimi omaduste kokkuvõtte põhjal.

**4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

Fertiilses eas naised / rasestumisvastased vahendid meestel ja naistel

ORSERDU’t ei tohi kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid*.* Võttes arvesse elatsestrandi toimemehhanismi ja reproduktsioonitoksilisuse uuringutest loomadega saadud leide, võib ORSERDU rasedatele manustamisel avaldada kahjulikku toimet lootele. Fertiilses eas naised peavad ravi ajal ORSERDU’ga ja üks nädal pärast viimast annust kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Elatsestrandi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). ORSERDU’t ei tohi kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid. Enne ravi alustamist ORSERDU’ga tuleb kontrollida fertiilses eas naisi raseduse suhtes. Kui patsient rasestub ORSERDU kasutamise ajal, tuleb teda hoiatada potentsiaalse ohu suhtes lootele ja potentsiaalse raseduse katkemise riski suhtes.

Imetamine

Ei ole teada, kas elatsestrant/metaboliidid erituvad rinnapiima. Potentsiaalselt tõsiste kõrvaltoimete tekkimise tõttu rinnapiimaga toidetaval imikul ei ole rinnaga toitmine soovitatav ravi ajal ORSERDU’ga ja ühe nädala jooksul pärast ORSERDU viimast annust.

Fertiilsus

Loomkatsete tulemuste (vt lõik 5.3) ja ravimi toimemehhanismi põhjal võib ORSERDU kahjustada reproduktsioonivõimeliste naiste ja meeste fertiilsust.

**4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

ORSERDU ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Kuna aga mõnedel elatsestranti kasutanud patsientidel on esinenud väsimust, asteeniat ja unetust (vt lõik 4.8), tuleb neid kõrvaltoimeid täheldanud patsientidel olla autojuhtimisel või masinate käsitsemisel ettevaatlik.

**4.8 Kõrvaltoimed**

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamad (≥ 10%) ORSERDU kasutamisel esinenud kõrvaltoimed olid iiveldus, triglütseriidide sisalduse suurenemine, kolesteroolisisalduse suurenemine, oksendamine, väsimus, düspepsia, kõhulahtisus, kaltsiumisisalduse vähenemine, seljavalu, kreatiniinisisalduse suurenemine, artralgia, naatriumisisalduse vähenemine, kõhukinnisus, peavalu, kuumahood, kõhuvalu, aneemia, kaaliumisisalduse vähenemine ja alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine. Elatsestrandi kõige sagedamad ≥ 3. astme (≥ 2%) kõrvaltoimed olid iiveldus (2,7%), ASAT-i aktiivsuse suurenemine (2,7%), ALAT-i aktiivsuse suurenemine (2,3%), aneemia (2%), seljavalu (2%) ja luuvalu (2%).

Tõsised kõrvaltoimed, mida esines ≥ 1%-l patsientidest, olid iiveldus, düspnoe ja trombemboolia (venoosne).

Tõsised kõrvaltoimed, mille tõttu ≥ 1% patsientidest ravi katkestas, olid iiveldus ja isu vähenemine.

Tõsine kõrvaltoime, mille tõttu ≥ 1%-l patsientidest annust vähendati, oli iiveldus.

Kõrvaltoimed, mille tõttu ≥ 1%-l patsientidest annustamine katkestati, olid iiveldus, kõhuvalu, alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, oksendamine, lööve, luuvalu, isu vähenemine, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine ja kõhulahtisus.

Kõrvaltoimete tabel

Allpool loetletud kõrvaltoimed esinesid elatsestrandi kasutamisel 301 rinnavähiga patsiendil kolmes avatud uuringus (RAD1901-005, RAD1901-106 ja RAD1901-308), milles patsientidele manustati 400 mg elatsestranti üks kord ööpäevas ainsa ravimina. Kõrvaltoimete esinemissagedused põhinevad ükskõik millisel põhjusel tekkinud kõrvaltoimete esinemissagedustel elatsestranti soovitatud annuses ettenähtud näidustuse korral kasutanud patsientidel, kuid laboratoorsete näitajate muutuste sagedused põhinevad ravieelselt vähemalt 1 astme võrra halvenemisel ja ≥ 3. astmeni halvenemisel. Ravi kestuse mediaan oli 85 päeva (vahemikus 5 kuni 1288).

Kliiniliste uuringute põhjal esitatud kõrvaltoimete esinemissagedused põhinevad juhtude esinemissagedustel kõigil põhjustel, seega osal kõrvaltoimete juhtudest võib olla muu põhjus peale ravimi, näiteks haigus, teised ravimid või raviga mitteseotud põhjused.

Kõrvaltoimed on liigitatud esinemissageduste järgi järgmistesse rühmadesse Rahvusvaheliste Meditsiiniteaduste Organisatsioonide Nõukogu (*Council for International Organizations of Medical Sciences*, CIOMS) suuniste kohaselt: väga sage (≥ 1/10); sage (≥ 1/100 kuni < 1/10); aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100); harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000); väga harv (< 1/10 000); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

**Tabel 3. Kõrvaltoimed 345 mg elatsestrandiga monoteraapiana ravitud metastaatilise rinnavähiga patsientidel**

|  | **Elatsestrant**  **N = 301** | |
| --- | --- | --- |
| **Infektsioonid ja infestatsioonid** | Sage | Kuseteede infektsioon |
| **Vere ja lümfisüsteemi häired** | Väga sage | Aneemia |
| Sage | Lümfotsüütide arvu vähenemine |
| **Ainevahetus- ja toitumishäired** | Väga sage | Isu vähenemine |
| **Psühhiaatrilised häired** | Sage | Unetus |
| **Närvisüsteemi häired** | Väga sage | Peavalu |
| Sage | Pearinglus, minestamine |
| **Vaskulaarsed häired** | Väga sage | Kuumahood\* |
| Aeg-ajalt | Trombemboolia (venoosne)\* |
| **Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired** | Sage | Düspnoe, köha\* |
| **Seedetrakti häired** | Väga sage | Iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhukinnisus, kõhuvalu\*, düspepsia\* |
| Sage | Stomatiit |
| **Maksa ja sapiteede häired** | Aeg-ajalt | Äge maksapuudulikkus |
| **Naha ja nahaaluskoe kahjustused** | Sage | Lööve\* |
| **Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused** | Väga sage | Artralgia, seljavalu |
| Sage | Jäsemevalu, lihaste ja luustiku valu rindkeres, luuvalu |
| **Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid** | Väga sage | Väsimus |
| Sage | Asteenia |
| **Uuringud** | Väga sage | Aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, triglütseriidide sisalduse suurenemine, kolesteroolisisalduse suurenemine, alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, kaltsiumisisalduse vähenemine, kreatiniinisisalduse suurenemine, naatriumisisalduse vähenemine, kaaliumisisalduse vähenemine |
| Sage | Aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres |

\* Esinemissagedus kohaldub sarnaste terminite rühma kohta.

Kõrvaltoimed on esitatud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse vähenemise järjekorras.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

*Iiveldus*

Iiveldust esines 35%-l patsientidest. 3. kuni 4. astme iivelduse juhtumeid esines 2,5%-l patsientidest. Iiveldus tekkis üldjuhul varakult, mediaanne aeg esmakordse tekkimiseni oli 14 päeva (vahemik: 1 kuni 490 päeva). Iiveldust esines sagedamini esimese tsükli jooksul ning alates 2. tsüklist edasistes tsüklites (s.t aja jooksul) iivelduse esinemissagedus üldjuhul vähenes. Iiveldusevastast profülaktilist ravi määrati elatsestrandi rühmas 12 (5%) uuringus osalejale ja 28 (11,8%) uuringus osalejat said ravi ajal iivelduse raviks antiemeetikumi.

*Eakad*

Uuringus RAD1901-308 manustati elatsestranti 104 patsiendile vanuses ≥ 65 aastat ja 40 patsiendile vanuses ≥ 75 aastat. Seedetrakti häireid esines sagedamini ≥ 75 aasta vanustel patsientidel. Raviarst peab patsienti jälgima ravi ajal tekkivate kõrvaltoimete suhtes, sealhulgas võtma individuaalsete sekkumiste valimisel arvesse patsiendi vanust ja kaasnevaid haigusi.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx)) kaudu.

**4.9 Üleannustamine**

Kliinilistes uuringutes oli kõige suurem manustatud ORSERDU annus 1000 mg ööpäevas. Soovitatavast annusest suuremate annustega seostatud kõrvaltoimed olid kooskõlas väljakujunenud ohutusprofiiliga (vt lõik 4.8). Seedetrakti häirete (kõhuvalu, iiveldus, düspepsia ja oksendamine) esinemissagedus ja raskus olid annusega seotud. ORSERDU üleannustamisele teadaolevat antidooti ei ole. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida ja üleannustamise ravi peab olema toetav ravi.

**5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

**5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: endokrinoloogiline ravi, antiöstrogeen, ATC-kood: L02BA04

Toimemehhanism

Tetrahüdronaftaleeni ühend elatsestrant on tugevatoimeline, selektiivne ja suukaudselt aktiivne östrogeeni retseptor-α (ERα) antagonist ja lagundaja.

Farmakodünaamilised toimed

Elatsestrant inhibeerib ERα-positiivsete rinnavähi rakkude östradioolist sõltuvat ja sõltumatut kasvu, sealhulgas östrogeeni retseptori 1 (*ESR1*) geenimutatsioonidega mudelites. Elatsestrandil oli tugev kasvajavastane aktiivsus patsientidelt võetud ksenografti mudelites, millel oli varem kasutatud mitut endokrinoloogilist ravi ja milles olid metsiktüüpi *ESR1* või *ESR1-*geeni mutatsioonid ligandiga seondumise domeenis.

ER+ kaugelearenenud rinnavähiga patsientidel, kes olid varem saanud mediaanselt 2,5 endokrinoloogilise ravi kuuri ja kellele manustati 400 mg elatsestrantdivesinikkloriidi (345 mg elatsestranti) ööpäevas, oli kasvajas 16α-18F-fluoro-17β-östradiooli (FES) omastamise mediaanne vähenemine ravieelselt 14. päevani 88,7%, mis näitas ER-i vähemat kättesaadavust ja FES-PET/CT-ga mõõdetud kasvajavastast aktiivsust varem endokrinoloogilist ravi saanud patsientidel.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

ORSERDU efektiivsust ja ohutustER+/HER2– kaugelearenenud rinnavähiga patsientidel pärast varasemat endokrinoloogilist ravi, kasutamisel kombinatsioonis CDK4/6 inhibiitoriga, hinnati randomiseeritud, avatud, aktiivse kontrollrühmaga mitmekeskuselises uuringus RAD1901-308, milles ORSERDU’t võrreldi standardraviga (fulvestrant varem metastaatilise haiguse raviks aromataasi inhibiitoreid saanud patsientidel ning aromataasi inhibiitorid varem metastaatilise haiguse raviks fulvestranti saanud patsientidel). Tingimustele vastavad patsiendid olid menopausijärgses eas naised ja mehed, kelle haigus oli taastekkinud või progresseerunud pärast vähemalt 1 ja mitte rohkem kui 2 varasemat endokrinoloogilise ravi kuuri. Kõigil patsientidel olid nõutavad Ida Onkoloogia Koostöörühma (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) järgi sooritusvõime staatus 0 või 1 ja hinnatavate kahjustuste olemasolu soliidtuumorite ravivastuse hindamiskriteeriumite (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST, version 1.1) järgi, s.t mõõdetav haigus või ainult luukude hõlmav haigus hinnatavate kahjustustega. Varasema endokrinoloogilise ravi hulka pidi kuuluma kombinatsioonravi CDK4/6 inhibiitoriga ja mitte rohkem kui 1 varasem metastaatilise rinnavähi tsütotoksilise keemiaravi kuur. Patsiendid pidid olema endokrinoloogilise monoteraapia sobivad kandidaadid. Sümptomaatilise metastaatilise siseelundite haigusega patsiendid, kaasneva südamehaigusega patsiendid ja raske maksakahjustusega patsiendid jäeti välja.

Kokku 478 patsienti randomiseeriti suhtega 1 : 1 rühmadesse, kellele manustati suu kaudu üks kord ööpäevas 400 mg elatsestrantdivesinikkloriidi (345 mg elatsestranti) või standardravi (239 elatsestrandi rühmas ja 239 standardravi rühmas), sealhulgas olid kokku 228 patsiendil (47,7%) ravieelsed ESR1 mutatsioonid (115 patsienti elatsestrandi rühmas ja 113 patsienti standardravi rühmas). Standardravi rühma randomiseeritud 239 patsiendist manustati 166-le fulvestranti ja 73-le aromataasi inhibiitorit, mille hulgas olid anastrosool, letrosool või eksemestaan. Randomiseerimisel stratifitseeriti osalejad *ESR1* mutatsioonide olemasolu järgi (ESR1-mut *vs* ESR1-mut-nd [ESR1 mutatsioone ei tuvastatud]) rühma, varasema fulvestrandiga saadud ravi (jah *vs* ei) ja siseelundite metastaaside (jah *vs* ei) järgi. *ESR1* mutatsiooni staatus määrati vereringes sisalduva kasvaja deoksüribonukleiinhappe (ctDNA) järgi, kasutades Guardant360 CDx analüüsi, ja see piirdus *ESR1* missenssmutatsioonidega ligandiga seonduvas domeenis (koodonid 310 kuni 547).

Patsientide ravieelne mediaanne vanus (ORSERDU*vs* standardravi) oli 63,0 aastat (vahemik 24...89) *vs* 63,0 (vahemik 32...83) ning 45,0% olid üle 65 aasta vanused (43,5 *vs* 46,4). Enamik patsiente olid naised (97,5% *vs* 99,6%) ja enamik patsiente olid valgenahalised (88,4% *vs* 87,2%), millele järgnesid asiaadid (8,4% *vs* 8,2%), mustanahalised või afroameeriklased (2,6% *vs* 4,1%) ja muud/teadmata (0,5% *vs* 0,5%). Ravieelne sooritusvõime staatus ECOG-i järgi oli 0 (59,8% *vs* 56,5%), 1 (40,2% *vs* 43,1%) või > 1 (0% *vs* 0,4%). *ESR1*-mutatsiooniga kasvajaga patsientide demograafilised andmed esindasid üldiselt laiemat uuringu populatsiooni. ORSERDU kasutamise mediaanne kestus oli 2,8 kuud (vahemik: 0,4 kuni 24,8).

Peamine efektiivsuse tulemusnäitaja oli progresseerumisvaba elulemus (*progression-free survival*, PFS) sõltumatu läbivaatuskomitee (*Independent Review Committee*, IRC) hinnangul kõigil patsientidel, s.t sealhulgas *ESR1* mutatsiooniga patsientidel, ja *ESR1* mutatsioonidega patsientidel. Statistiliselt olulist kasu PFS-ile täheldati kõigil patsientidel, Orserdu rühmas oli PFS‑i mediaan 2,79 kuud võrreldes 1,91 kuuga standardravi rühmas (HR= 0,70, 95% CI: 0,55; 0,88). Efektiivsusega seotud tulemused on esitatud tabelis 4 ja joonisel 1 *ESR1* mutatsioonidega patsientide kohta.

**Tabel 4. Efektiivsusega seotud tulemused *ESR1* mutatsioonidega patsientidel (piltuuringute pimendatud läbivaatuskomitee hinnangul)**

|  | **ORSERDU** | **Standardravi** |
| --- | --- | --- |
| **Progresseerumisvaba elulemus (PFS)** | **N = 115** | **N = 113** |
| PFS-i juhtude arv, n (%) | 62 (53,9) | 78 (69,0) |
| Mediaanne PFS-i kuude arv\* (95% CI) | 3,78 (2,17; 7,26) | 1,87 (1,87; 2,14) |
| Riskitiheduste suhe\*\* (95% CI) | 0,546 (0,387; 0,768) | |
| p-väärtus (stratifitseeritud logaritmiline astaktest) | 0,0005 | |
| Üldine elulemus (OS) | **N = 115** | **N = 113** |
| OS-i juhtude arv, n (%) | 61 (53) | 60 (53,1) |
| Mediaanne OS-i kuude arv\* (95% CI) | 24,18 (20,53; 28,71) | 23,49 (15,64; 29,90) |
| Riskitiheduste suhe\*\* (95% CI) | 0,903 (0,629; 1,298) | |

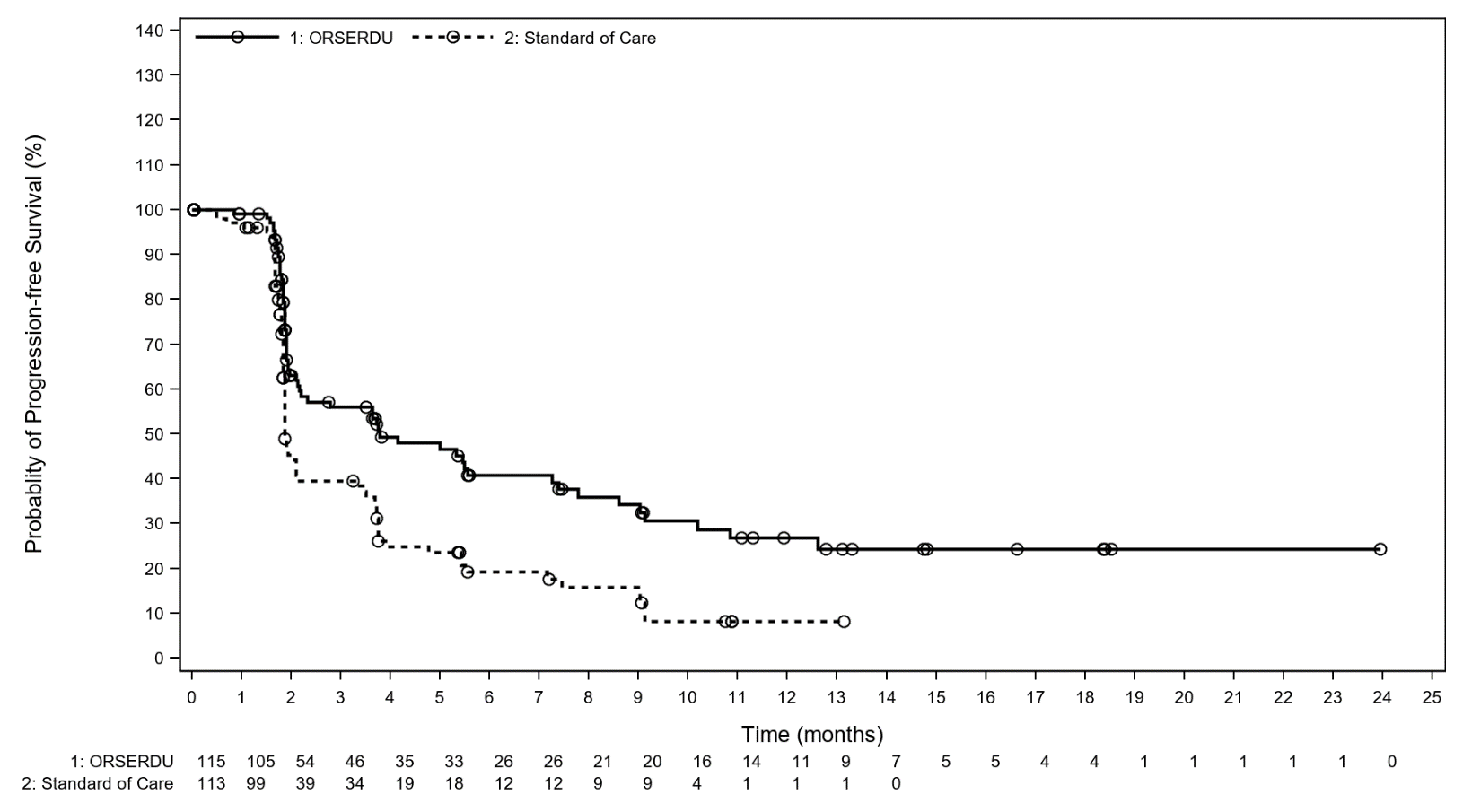
CI = usaldusvahemik; *ESR1*= östrogeeni retseptor 1; PFS = progresseerumisvaba elulemus.

\* Hindamine Kaplani-Meieri järgi; 95% CI Brookmeyeri-Crowley meetodi põhjal lineaarset transformatsiooni kasutades.

\*\* Coxi võrdeliste riskide mudelist, stratifitseeritud varasema fulvestrandiga saadud ravi (jah *vs* ei) ja siseelundite metastaaside (jah *vs* ei) järgi.

PFS‑i andmed on 06. septembri 2021 seisuga ja OS‑i andmed 02. septembri 2022 seisuga.

**Joonis 1. PFS *ESR1* mutatsiooniga patsientidel (piltuuringute pimendatud läbivaatuskomitee hinnangul)**



Progresseerumisvaba elulemuse tõenäosus (%)

Aeg (kuud)

1: ORSERDU

2: Standardravi

1: ORSERDU

2: Standardravi

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama ORSERDU’ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta rinnavähi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

**5.2 Farmakokineetilised omadused**

Elatsestrandi suukaudne biosaadavus on ligikaudu 10%. Stabiilne olek saavutatakse pärast üks kord ööpäevas annustamist 6. päevaks. Annustel ≥ 50 mg (soola kujul) suurenevad Cmax ja AUC veidi rohkem kui annusega proportsionaalselt.

Imendumine

Elatsestrant imendus pärast suukaudset manustamist kiiresti, Cmax saavutati 1...4 tunniga. Pärast elatsestrandi 345 mg ühekordse annuse manustamist täis kõhuga oli Cmax-i geomeetriline keskmine 52,86 ng/ml (variatsioonikoefitsient [CV%] 35,2%) ja AUCinf oli 1566 ng\*h/ml (38,4% CV). Tasakaalukontsentratsiooni seisundis on prognoositavad mediaanne [min, max] plasmakontsentratsioon 4 tundi pärast annust (C4h) ja AUC vastavalt 108 ng/ml [27,5...351] ja 2190 ng\*h/ml [461...8470].

*Toidu mõju*

345 mg elatsestrandi tableti manustamisel suure rasvasisaldusega ja suure kalorsusega toidukorraga suurenesid Cmax ja AUC vastavalt 40% ja 20%võrreldes tühja kõhuga manustamisega. Tableti manustamisel koos kerge einega suurenesid Cmax ja AUC sarnaselt, s.t vastavalt 30 ja 20%. Toiduga manustamine võib vähendada kõrvaltoimeid seedetraktile.

*P‑gp transporteri toime elatsestrandile*

Elatsestrant on P‑gp substraat. Selle transport küllastub annustel 258 mg ja 345 mg. Kuna puuduvad kliinilised andmed elatsestrandi väiksemate annuste (86 mg ja 172 mg) manustamise kohta P‑gp inhibiitoriga, ei saa välistada, et manustamine koos P‑gp inhibiitoriga võib suurendada imendumist väiksemate elatsestrandi annuste korral.

Jaotumine

Elatsestrant seondub plasmavalkudega > 99% ja sõltumata kontsentratsioonist ja maksakahjustuse seisundist. Elatsestrant läbib vere-aju barjääri annusest sõltuvalt. Pärast elatsestrandi manustamist üks kord ööpäevas 7 päeva järjest olid elatsestrandi mediaansed kontsentratsioonid liikvoris annuste 200 ja 500 mg korral vastavalt 0,0966 ng/ml ja 0,155 ng/ml.

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal jaotub elatsestrant ulatuslikult kudedes hinnangulise perifeerse jaotusruumalaga 5411 l. Elatsestrandi hinnanguline keskne jaotusruumala tasakaalukontsentratsiooni seisundis on 422 l.

Biotransformatsioon

Elatsestrant oli inimese vereplasmas väheoluline komponent (< 10% plasma radioaktiivsusest). Peamine metaboliit inimese vereplasmas oli 4-[2-(etüülamino)etüül]bensoehappe (EAEBA) glükuroniid (ligikaudu 41% plasma radioaktiivsusest). Elatsestranti metaboliseerib peamiselt CYP3A4 koos CYP2A6 ja CYP2C9 potentsiaalse väikese panusega.

Eritumine

Elatsestrandi prognoositav poolväärtusaeg on ligikaudu 30 tundi. Pärast ühekordset annust oli elatsestrandi keskmine (% CV) kliirens 220,3 l/h (38,4%). Tasakaalukontsentratsiooni seisundis on elatsestrandi prognoositav keskmine (% CV) kliirens 186 l/h (43,5%).

Pärast 345 mg radiomärgistusega elatsestrandi ühekordset suukaudset annust eritus 81,5% (enamasti muutumatul kujul) väljaheitega ja 7,53% (jääkidena muutumatul kujul) uriiniga. Elatsestrandi neerukliirens on väga väike (≤ 2,3 ml/min) ja see eritus oksüdatiivse metabolismi teel ja väljaheitega.

Erirühmad

*Vanuse, kehakaalu ja soo mõju*

Vähiga patsientide populatsiooni farmakokineetika analüüside andmete põhjal ei ole annuse kohandamine kehakaalu, vanuse ja soo põhjal vajalik.

*Maksakahjustus*

Kerge maksakahjustusega (Child-Pugh A) ja normaalse maksafunktsiooniga uuringus osalejatel olid Cmax-i ja AUC väärtused pärast 176 mg elatsestrandi ühekordse annuse manustamist sarnased. Mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh B) rühmas olid AUC0–t (76%) ja AUC0–∞ (83%) oluliselt suuremad võrreldes nendega normaalse maksafunktsiooniga uuringus osalejate rühmas. Cmax väärtused olid normaalse maksafunktsiooniga ja mõõduka maksakahjustusega rühmades sarnased.

Eritumise poolväärtusaja (t1/2) geomeetriline keskmine kaldus maksakahjustuse raskusastme suurenedes pikenema. Elatsestrandi kasutamist raske maksakahjustusega (Childi-Pugh C) patsientidel ei ole uuritud.

PBPK modelleerimisel 345 mg elatsestrandiga prognoositi tasakaalukontsentratsiooni seisundis AUC ja Cmax suurenemist mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega uuringus osalejatel vastavalt 2,14 ja 1,92 korda võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega.

**5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Elatsestrandil leiti olevat vähene äge toksilisus. Korduvtoksilisuse uuringus rottide ja ahvidega põhjustas täheldatud toimeid elatsestrandi antiöstrogeenne aktiivsus, eelkõige emasloomade reproduktiivsüsteemis, aga ka teistes hormoonide suhtes tundlikes elundites, nagu rinnanääre, ajuripats ja munandid. Ahvidel täheldati sporaadilist oksendamist ja kõhulahtisust. Peale selle suurenes pikaajalistes uuringutes (rottidel 26 nädalat ja jaava makaakidel 39 nädalat) rottidel mao mittenäärmelise osa limaskesta epiteelkoe vakuolisatsioon ning nii rottidel kui ka ahvidel täheldati vakuoliseerunud makrofaagide infiltratsiooni peensooles. Ahvidel tekkis see toime süsteemse kontsentratsiooni tasemel, mis moodustas ligikaudu 70% kontsentratsioonist inimesel.

Elatsestrant ei olnud Amesi testi, inimese lümfotsüütide kromosoomide aberratsioonide ja rottide mikrotuumade testi järgi potentsiaalselt genotoksiline.

Fertiilsust loomadel ei uuritud. Korduvtoksilisuse uuringutes täheldati fertiilsusega seotud toimeid rottide ja ahvide emasloomade reproduktiivtraktis; need toimed tekkisid inimesel maksimaalse soovitatava annusega saavutatavatest kontsentratsioonidest madalamatel kontsentratsioonidel. Inimesel saavutatavast kontsentratsioonist 2,7 korda suurematel kontsentratsioonitasemetel täheldati ka Leydigi rakkude väiksemat rakulisust rottide munandites.

Embrüo-loote arengu uuringutes rottidel põhjustas elatsestrandi suukaudne manustamine emasloomal toksilisust (kehakaalu langus, vähene toidutarbimine, punane tupeeritis) ja suurenenud resorptsioone, suurenenud implantatsioonijärgseid kadusid ja elusloodete arvu vähenemist ning loodete kõrvalekaldeid ja väärarenguid inimesel maksimaalse soovitatava annusega saavutatavatest kontsentratsioonidest madalamatel kontsentratsioonidel.

**6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

**6.1 Abiainete loetelu**

Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos (E460)

Mikrokristalliline tselluloos ränidioksiidiga

Krospovidoon (E1202)

Magneesiumstearaat (E470b)

Kolloidne ränidioksiid (E551)

Õhuke polümeerikate

Opadry II 85F105080 Blue, mis sisaldab polüvinüülalkoholi (E1203), titaandioksiidi (E171), makrogooli (E1521), talki (E553b) ja briljantsinist FCF-alumiiniumlakki (E133).

**6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

**6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat

**6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

**6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

ORSERDU on pakitud alumiinium-alumiiniumblistritesse, mis on pappkarbis.

ORSERDU 86 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Pakendis on 28 õhukese polümeerikattega tabletti: 4 blistrit, igas 7 tabletti.

ORSERDU 345 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Pakendis on 28 õhukese polümeerikattega tabletti: 4 blistrit, igas 7 tabletti.

**6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

**7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Stemline Therapeutics B.V.

Basisweg 10

1043 AP Amsterdam

Madalmaad

**8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/23/1757/001

EU/1/23/1757/002

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15. september 2023

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>

**II LISA**

**A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**

**B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

**C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

**D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

Stemline Therapeutics B.V.

Basisweg 10

1043 AP Amsterdam

Madalmaad

Berlin Chemie AG

Glienicker Weg 125

12489 Berlin

Saksamaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

* **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

* **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

* Euroopa Ravimiameti nõudel;
* kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

**III LISA**

**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

A. PAKENDI MÄRGISTUS

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**PAPPKARP**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

ORSERDU 86 mg õhukese polümeerikattega tabletid

elatsestrant

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 86,3 mg elatsestranti (divesinikkloriidina).

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett

28 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Stemline Therapeutics B.V.

Basisweg 10

1043 AP Amsterdam

Madalmaad

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/23/1757/001

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE’ KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

ORSERDU 86 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC

SN

NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**

**BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

ORSERDU 86 mg õhukese polümeerikattega tabletid

elatsestrant

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Stemline Therapeutics B.V.

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**PAPPKARP**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

ORSERDU 345 mg õhukese polümeerikattega tabletid

elatsestrant

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 345 mg elatsestranti (divesinikkloriidina).

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Õhukese polümeerikattega tablett

28 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Stemline Therapeutics B.V.

Basisweg 10

1043 AP Amsterdam

Madalmaad

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/23/1757/002

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE’ KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

ORSERDU 345 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC

SN

NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**

**BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

ORSERDU 345 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

elatsestrant

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Stemline Therapeutics B.V.

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

B. PAKENDI INFOLEHT

**Pakendi infoleht: teave patsiendile**

**ORSERDU 86 mg õhukese polümeerikattega tabletid**

**ORSERDU 345 mg õhukese polümeerikattega tabletid**

elatsestrant

Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

**Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

1. Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
2. Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
3. Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
4. Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

**Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on ORSERDU ja milleks seda kasutatakse

2. Mida on vaja teada enne ORSERDU võtmist

3. Kuidas ORSERDU’t võtta

4. Võimalikud kõrvaltoimed

5. Kuidas ORSERDU’t säilitada

6. Pakendi sisu ja muu teave

**1. Mis ravim on ORSERDU ja milleks seda kasutatakse**

**Mis ravim on ORSERDU**

ORSERDU sisaldab toimeainena elatsestranti, mis kuulub selektiivsete östrogeeni retseptori lagundajate ravimirühma.

**Milleks ORSERDU’t kasutatakse**

Seda ravimit kasutatakse kaugelearenenud või teistesse kehaosadesse levinud (metastaatilise) spetsiifilise rinnavähi vormi raviks menopausijärgses eas naistel ja täiskasvanud meestel. Seda võib kasutada sellise rinnavähi raviks, mis on östrogeeni retseptor (ER)-positiivne, mis tähendab, et vähirakkude pinnal on hormoon östrogeeni retseptorid, ning inimese epidermaalse kasvufaktori retseptor 2 (HER2)-negatiivne, mis tähendab, et vähirakkude pinnal on seda retseptorit vähe või see puudub. ORSERDU’t kasutatakse monoteraapiana (ainsa ravimina) patsientidel, kelle vähk ei ole allunud vähemalt ühele hormoonravi kuurile, sealhulgas CDK 4/6 inhibiitoriga, või on pärast seda progresseerunud, ja kellel on *ESR1*-geenis teatavad muutused (mutatsioonid).

Arst võtab teilt vereproovi analüüsiks nende *ESR1* mutatsioonide suhtes. Raviks ORSERDU’ga peab tulemus olema positiivne.

**Kuidas ORSERDU toimib**

Östrogeeni retseptorid on rühm rakkudes sisalduvaid valke. Need aktiveeruvad, kui hormoon östrogeen nendega seondub. Nende retseptoritega seondudes võib östrogeen mõnel juhul stimuleerida vähirakkude kasvamist ja paljunemist. ORSERDU sisaldab toimeainena elatsestranti, mis seondub vähirakkudes östrogeeni retseptoritega ja takistab nende toimimist. Östrogeeni retseptorite blokeerimise ja hävitamisega võib ORSERDU vähendada rinnavähi kasvu ja levikut ja aidata vähirakke surmata.

Kui teil on küsimusi ORSERDU toime kohta või miks see ravim on teile määratud, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

**2. Mida on vaja teada enne ORSERDU võtmist**

**ORSERDU’t ei tohi kasutada**

- kui olete elatsestrandi või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

**Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne ORSERDU võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga

1. kui teil on maksahaigus (maksahaigused on näiteks tsirroos (maksa armistumine), maksakahjustus või kolestaatiline kollatõbi naha ja silmade kollasus sapi maksast eritumise vähenemise tõttu)). Arst jälgib teid regulaarselt ja hoolikalt kõrvaltoimete suhtes.

Kaugelearenenud rinnavähi korral on teil suurenenud veenides (veresoonte liik) verehüüvete tekkimise risk. Ei ole teada, kas ka ORSERDU suurendab seda riski.

**Lapsed ja noorukid**

ORSERDU’t ei tohi anda alla 18 aasta vanustele lastele ja noorukitele.

**Muud ravimid ja ORSERDU**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. See on vajalik, sest ORSERDU võib mõjutada mõningate teiste ravimite toimet. Mõningad teised ravimid võivad mõjutada ka ORSERDU toimet.

Öelge oma arstile, kui võtate mõnda järgmist ravimit:

1. antibiootikumid bakteriaalsete infektsioonide raviks (nt tsiprofloksatsiin, klaritromütsiin, erütromütsiin, rifampitsiin, telitromütsiin);
2. vere madala naatriumisisalduse ravim (nt konivaptaan);
3. depressiooniravimid (nt nefasodoon või fluvoksamiin);
4. ravim ärevuse ja alkoholi ärajätusündoomi raviks (nt tofisopaam);
5. ravimid teiste vähivormide raviks (nt krisotiniib, dabrafeniib, imatiniib, lorlatiniib või sotorasiib);
6. kõrge vererõhu või rinnus esineva valu ravimid (nt bosentaan, diltiaseem või verapamiil);
7. ravimid seeninfektsioonide raviks (nt flukonasool, isavukonasool, itrakonasool, ketokonasool, posakonasool või vorikonasool);
8. ravimid HIV-infektsiooni raviks (nt efavirens, etraviriin, indinaviir, lopinaviir, ritonaviir, nelfinaviir, sakvinaviir või telapreviir);
9. ravimid südame rütmihäirete raviks (nt digoksiin, dronedaroon või kinidiin);
10. elundisiirdamisel kasutatavad ravimid äratõuke ennetamiseks (nt tsüklosporiin);
11. südame-veresoonkonna nähtude ennetamiseks ja kõrge kolesteroolitaseme raviks kasutatavad ravimid (nt rosuvastatiin);
12. krambihoogude ennetamiseks kasutatavad ravimid (nt karbamasepiin, tsenobamaat, fenobarbitaal, fenütoiin või primidoon);
13. ravimid oksendamise raviks (nt aprepitant);
14. naistepuna sisaldavad taimsed depressiooniravimid.

**ORSERDU koos toidu ja joogiga**

Ravi ajal ORSERDU’ga ärge jooge greibimahla ega sööge greipi, sest see võib muuta ORSERDU sisaldust teie kehas ja suurendada ORSERDU kõrvaltoimeid (vt lõik 3 “Kuidas ORSERDU’t võtta”).

**Rasedus, imetamine ja viljakus**

Seda ravimit võib kasutada ainult menopausijärgses eas naistel ja meestel.

Rasedus

ORSERDU võib kahjustada sündimata last. ORSERDU’t ei tohi võtta, kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda. Kui te arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Kui olete rasestumisvõimeline naine, peate kasutama ravi ajal ORSERDU’ga ja ühe nädala jooksul pärast ORSERDU kasutamise lõpetamist tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid. Küsige oma arstilt sobivate meetodite kohta. Kui olete rasestumisvõimeline naine, veendub teie arst enne ravi alustamist ORSERDU’ga teil raseduse puudumises. Selleks võidakse teha rasedustest.

Imetamine

Ravi ajal ORSERDU’ga ja ühe nädala jooksul pärast ORSERDU viimast annust ei tohi last rinnaga toita. Arst arutab teiega ravi ajal ORSERDU võtmisega raseduse või imetamise ajal kaasnevaid potentsiaalseid riske.

Viljakus

ORSERDU võib vähendada naiste ja meeste viljakust.

**Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

ORSERDU ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Kuna aga mõnedel elatsestranti kasutanud patsientidel on esinenud väsimust, nõrkust ja unetust, tuleb neid kõrvaltoimeid täheldanud patsientidel olla autojuhtimisel või masinate käsitsemisel ettevaatlik.

**3. Kuidas ORSERDU’t võtta**

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

ORSERDU’t tuleb võtta koos toiduga, kuid vältides greibi söömist ja greibimahla söömist ravi ajal ORSERDU’ga (vt lõik 2 „ORSERDU koos toidu ja joogiga“). ORSERDU võtmine koos toiduga võib vähendada iiveldust ja oksendamist.

Võtke selle ravimi annus iga päev ligikaudu samal ajal. See aitab teil ravimi võtmist meeles pidada.

ORSERDU tabletid tuleb tervelt alla neelata. Neid ei tohi enne allaneelamist katki närida, purustada ega osadeks jagada. Ärge võtke tabletti, kui see on murdunud, pragunenud või muul viisil kahjustatud.

ORSERDU soovitatav annus on 345 mg (üks 345 mg õhukese polümeerikattega tablett) üks kord ööpäevas. Teie arst ütleb teile, mitu tabletti täpselt võtta. Teatud juhtudel (nt maksaprobleemide või kõrvaltoimete korral või kui kasutate ka teisi ravimeid, võib arst anda teile juhise võtta ORSERDU väiksem annus, nt 258 mg (kolm 86 mg tabletti) üks kord ööpäevas, 172 mg (kaks 86 mg tabletti) üks kord ööpäevas või 86 mg (üks 86 mg tablett) üks kord ööpäevas.

**Kui te võtate ORSERDU’t rohkem, kui ette nähtud**

Kui arvate, et olete juhuslikult võtnud ORSERDU't rohkem, kui ette nähtud, öelge seda oma arstile või apteekrile. Ta otsustab, mida tuleb teha.

**Kui unustate ORSERDU’t võtta**

Kui olete unustanud ORSERDU annuse võtta, võtke see kohe, kui meelde tuleb. Unustatud annuse võite võtta kuni 6 tundi pärast ettenähtud aega. Kui on möödunud rohkem kui 6 tundi või kui oksendate pärast annuse võtmist, jätke selle päeva annus vahele ja võtke järgmine annus järgmisel päeval tavalisel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

**Kui te lõpetate ORSERDU võtmise**

Ärge lõpetage ORSERDU kasutamist ilma eelnevalt oma arsti või apteekriga nõu pidamata. Kui lõpetate ravi ORSERDU’ga, võib teie seisund halveneda.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

**4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Öelge oma arstile või meditsiiniõele, kui märkate ükskõik millist järgmist kõrvaltoimet:

**Väga sage** (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

* Söögiisu vähenemine
* Iiveldus
* Triglütseriidide ja kolesterooli sisalduse suurenemine veres
* Oksendamine
* Väsimus (kurnatus)
* Seedimatus (düspepsia)
* Kõhulahtisus
* Vere kaltsiumisisalduse vähenemine
* Seljavalu
* Vere kreatiniinisisalduse suurenemine
* Liigesevalu (artralgia)
* Vere naatriumisisalduse vähenemine
* Kõhukinnisus
* Peavalu
* Kuumahood
* Kõhuvalu
* Vere punaliblede vähesus vereanalüüsides (aneemia)
* Vere kaaliumisisalduse vähenemine
* Maksafunktsiooni näitajate suurenemine vereanalüüsides (alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine).

**Sage** (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

* Käe- või jalavalu (jäsemevalu)
* Nõrkus (asteenia)
* Uriini koguvate ja väljutavate kehaosade infektsioon (kuseteede infektsioon)
* Köha
* Õhupuudus (düspnoe)
* Raskused magamajäämise ja une püsimisega (unetus)
* Maksafunktsiooni näitajate suurenemine vereanalüüsides (aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine)
* Lööve
* Lümfotsüütide (liik vere valgeliblesid) vähesus vereanalüüsides (lümfotsüütide arvu vähenemine)
* Luuvalu
* Pearinglus
* Rinnapiirkonna lihaste ja luudega seotud valu rinnus (luustiku ja lihaste valu rinnus)
* Suu ja huulte põletik (stomatiit)
* Minestamine (sünkoop).

**Aeg-ajalt** (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

* Suurenenud verehüüvete tekkimise risk (trombemboolia)\*
* Maksapuudulikkus (äge maksapuudulikkus).

**Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

**5. Kuidas ORSERDU’t säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blisterpakendil pärast Kõlblik kuni/EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate pakendil kahjustusi või avamismärke.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

**6. Pakendi sisu ja muu teave**

**Mida ORSERDU sisaldab**

1. Toimeaine on elatsestrant.
2. Üks 86 mg ORSERDU õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 86,3 mg elatsestranti.
3. Üks 345 mg ORSERDU õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 345 mg elatsestranti.
4. Teised koostisosad on:

Tableti sisu

Mikrokristalliline tselluloos (E460)

Mikrokristalliline tselluloos ränidioksiidiga

Krospovidoon (E1202)

Magneesiumstearaat (E470b)

Kolloidne ränidioksiid (E551)

Õhuke polümeerikate

Opadry II 85F105080 Blue, mis sisaldab polüvinüülalkoholi (E1203), titaandioksiidi (E171), makrogooli (E1521), talki (E553b) ja briljantsinist FCF-alumiiniumlakki (E133).

**Kuidas ORSERDU välja näeb ja pakendi sisu**

ORSERDU on saadaval õhukese polümeerikattega tablettidena alumiiniumblistrites.

ORSERDU 86 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Sinine kuni helesinine kaksikkumer, ümmargune õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „ME“ ja teine külg on sile. Läbimõõt: ligikaudu 8,8 mm.

ORSERDU 345 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Sinine kuni helesinine kaksikkumer, ovaalne õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „MH“ ja teine külg on sile. Suurus: ligikaudu 19,2 mm (pikkus), 10,8 mm (laius).

Pakendis on 28 õhukese polümeerikattega tabletti (4 blistrit, igas 7 tabletti).

**Müügiloa hoidja**

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

**Tootja**

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

või

Berlin Chemie AG

Glienicker Weg 125

12489 Berlin

Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien; България;** **Danmark; Eesti;**  **Ελλάδα; Hrvatska; Ireland; Ísland;**  **Κύπρος; Latvija; Lietuva;**  **Luxembourg/Luxemburg;** **Magyarország** **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](mailto:office@berlin-chemie.cz" \t "_blank) | **Italia**  Menarini Stemline Italia S.r.l. Tel: +39 800776814  [medicalinformation@menarinistemline.com](mailto:medicalinformation@menarinistemline.com) |
| **Deutschland** Menarini Stemline Deutschland GmbH  Tel: +49 (0)800 0008974 medicalinformation@menarinistemline.com | **Österreich** Stemline Therapeutics B.V. Tel: +43 (0)800 297 649 [medicalinformation@menarinistemline.com](mailto:medicalinformation@menarinistemline.com) |
| **España**  Menarini Stemline España, S.L.U.  Tel: +34919490327 medicalinformation@menarinistemline.com | **Polska**  Berlin-Chemie/Menarini Polska Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 566 21 00  [biuro@berlin-chemie.com](mailto:biuro@berlin-chemie.com" \t "_blank) |
| **France** Stemline Therapeutics B.V. Tel: +33 (0)800 991014 [medicalinformation@menarinistemline.com](mailto:medicalinformation@menarinistemline.com) | **România**  Berlin-Chemie A. Menarini S.R.L.  Tel: +40 21 232 34 32  [romania@berlin-chemie.com](mailto:romania@berlin-chemie.com) |

**Infoleht on viimati uuendatud**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.