

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäilyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ORSERDU 86 mg kalvopäällysteiset tabletit  
ORSERDU 345 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

ORSERDU 86 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää elasestranttidihydrokloridia vastaten 86,3 mg elasestranttia.

ORSERDU 345 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää elasestranttidihydrokloridia vastaten 345 mg elasestranttia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

ORSERDU 86 mg kalvopäällysteiset tabletit

Sininen tai vaaleansininen, kaksoiskupera, pyöreä kalvopäällysteinen tabletti, jonka yhdellä puolella on painanteena ME ja vastakkainen puoli on ilman merkintää. Likimääräinen halkaisija: 8,8 mm.

ORSERDU 345 mg kalvopäällysteiset tabletit

Sininen tai vaaleansininen, kaksoiskupera, soikea kalvopäällysteinen tabletti, jonka yhdellä puolella on painanteena MH ja vastakkainen puoli on ilman merkintää. Likimääräinen koko: 19,2 mm (pituus), 10,8 mm (leveys).

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

ORSERDU-monoterapia on tarkoitettu postmenopausaalisten naisten ja sellaisten miesten hoitoon, joilla on estrogeenireseptori (ER)-positiivinen, HER2-negatiivinen, paikallisesti edennyt tai metastasoitunut rintasyöpä, jossa on aktivoiva *ESR1*-mutaatio, ja joiden tauti on edennyt vähintään yhden endokriinihoitolinjan jälkeen, mukaan lukien CDK 4/6:n estäjä.

### 4.2 Annostus ja antotapa

ORSERDU-hoidon saa aloittaa vain lääkäri, jolla on kokemusta syöpälääkkeiden käytöstä.

Potilaat, joilla on ER-positiivinen, HER2-negatiivinen pitkälle edennyt rintasyöpä, on valittava ORSERDU-hoitoon perustuen aktivoivan ESR1-mutaation läsnäoloon plasmanäytteissä, käyttäen CE-merkinnän saanutta in vitro -diagnostiikkaa (IVD), jolla on vastaava käyttötarkoitus. Jos CE-merkinnän saanut IVD ei ole saatavilla, aktivoivan ESR1-mutaation läsnäolo plasmanäytteissä on arvioitava vaihtoehtoisella validoidulla testillä.

### Annostus

Suosittelun annos on 345 mg (yksi 345 mg kalvopäällysteinen tabletti) kerran vuorokaudessa.

ORSERDU-valmisteen suositeltu enimmäisannos on 345 mg vuorokaudessa.

Hoitoa on jatkettava niin kauan kuin kliinistä hyötyä havaitaan tai kunnes ei-hyväksyttävää toksisuutta ilmenee.

### *Väliin jäänyt annos*

Jos annos jää väliin, se voidaan ottaa heti 6 tunnin kuluessa tavanomaisesta annoksen ottoajasta. Yli 6 tunnin jälkeen annos tulee jättää väliin siltä päivältä. Seuraavana päivänä ORSERDU tulee ottaa tavanomaiseen aikaan.

### *Oksentelu*

Jos potilas oksentaa ORSERDU-annoksen ottamisen jälkeen, potilaan ei pidä ottaa ylimääräistä annosta kyseisenä päivänä ja hänen pitää jatkaa tavanomaisen annosteluajataulun mukaisesti seuraavana päivänä tavanomaiseen aikaan.

### Annoksen muuttaminen

Suosittelut elasestrantin annoksen muutokset potilaille, joilla esiintyy haittavaikutuksia (ks. kohta 4.8), on annettu taulukoissa 1 ja 2:

**Taulukko 1: ORSERDU-valmisteen annoksen pienentäminen haittavaikutusten ilmetessä**

ORSERDU-annostaso	Annos ja aikataulu	Tablettien lukumäärä ja vahvuus
Annoksen pienentäminen	258 mg kerran vuorokaudessa	Kolme 86 mg:n tablettia

Jos annosta on vielä tarpeen pienentää alle 258 mg kerran vuorokaudessa, keskeytä ORSERDU-valmisteen käyttö.

**Taulukko 2: ORSERDU-valmisteen muuttamista koskevat ohjeet haittavaikutusten ilmetessä**

Vaikeusaste	Annoksen muuttaminen
Aste 2	Harkitse ORSERDU-valmisteen käytön keskeytystä, kunnes potilaan haittavaikutuksen vaikeusaste palautuu arvoon $\leq 1$ tai lähtötilanteeseen. Jatka sen jälkeen ORSERDU-valmisteen käyttöä samalla annostasolla.
Aste 3	Keskeytä ORSERDU-valmisteen käyttö, kunnes potilaan haittavaikutuksen vaikeusaste palautuu arvoon $\leq 1$ tai lähtötilanteeseen. Annosta pitää pienentää 258 mg:aan hoitoa jatkettaessa.  Mikäli asteen 3 toksisuus palaa, keskeytä ORSERDU-valmisteen käyttö, kunnes potilaan haittavaikutuksen vaikeusaste palautuu arvoon $\leq 1$ tai lähtötilanteeseen. Pienennettyä 258 mg:n annosta voidaan jatkaa hoitavan lääkärin harkinnan mukaisesti, jos potilas hyötyy hoidosta. Jos asteen 3 tai sietämätön haittavaikutus toistuu, lopeta ORSERDU-valmisteen käyttö pysyvästi.

Vaikeusaste	Annoksen muuttaminen
Aste 4	<p>Keskeytä ORSERDU-valmisteen käyttö, kunnes potilaan haittavaikutuksen vaikeusaste palautuu arvoon <math>\leq 1</math> tai lähtötilanteeseen. Annosta pitää pienentää 258 mg:aan verran hoitoa jatkettaessa.</p> <p>Jos asteen 4 tai sietämätön haittavaikutus ilmenee jälleen, lopeta ORSERDU-valmisteen käyttö pysyvästi.</p>

#### *ORSERDU-valmisteen käyttö CYP3A4:n estäjien kanssa*

Voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A4:n estäjien samanaikaista käyttöä on vältettävä ja on harkittava vaihtoehtoja samanaikaista lääkevalmistetta, jolla ei ole tai on vain vähän potentiaalia estää CYP3A4:ää.

Jos voimakasta CYP3A4:n estäjää täytyy käyttää, elasestrantin annos pitää pienentää 86 mg:aan kerran vuorokaudessa, ja siedettävyyttä on tarkkailtava huolellisesti. Jos kohtalaista CYP3A4:n estäjää täytyy käyttää, elasestrantin annos pitää pienentää 172 mg:aan kerran vuorokaudessa, ja siedettävyyttä on tarkkailtava huolellisesti. Myöhemmin voidaan harkita annoksen pienentämistä 86 mg:aan kerran vuorokaudessa kohtalaisten CYP3A4:n estäjien siedettävyyden perusteella.

Jos CYP3A4:n estäjän käyttö keskeytetään, elasestrantin annosta on suurennettava annokseen, jota käytettiin ennen CYP3A4:n estäjän käytön aloittamista (CYP3A4:n estäjän 5 puoliintumisajan jälkeen) (ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 5.2).

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos ORSERDU-valmistetta annetaan samanaikaisesti heikkojen CYP3A4:n estäjien kanssa (ks. kohta 4.5).

#### *ORSERDU-valmisteen käyttö CYP3A4:n induktorien kanssa*

Voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A4:n induktorien samanaikaista käyttöä on vältettävä ja harkittava vaihtoehtoja samanaikaista lääkevalmistetta, jolla ei ole tai on vähän potentiaalia indusoida CYP3A4:ää.

Jos voimakasta tai kohtalaista CYP3A4:n induktoria on käytettävä lyhyen ajan (ts.  $\leq 3$  vuorokautta) tai ajoittaisesti (ts. hoitajaksojen pituus on  $\leq 3$  vuorokautta ja näiden välillä on vähintään 2 viikkoa, tai 1 viikko + 5 CYP3A4:n induktorin puoliintumisaikaa, kumpi tahansa on pitempi), jatka elasestrantin käyttöä suurentamatta annosta.

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos ORSERDU-valmistetta annetaan samanaikaisesti heikkojen CYP3A4:n induktorien kanssa (ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 5.2).

#### Erityiset potilasryhmät

##### *Iäkkäät*

Annoksen mukauttaminen potilaan iän perusteella ei ole tarpeen. 75-vuotiaita tai sitä vanhempia potilaita koskevia tietoja on vain vähän (ks. kohta 5.2).

##### *Maksan vajaatoiminta*

Annoksen muuttaminen ei ole suositeltavaa lievää maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (*Child-Pugh A*). ORSERDU-annos on pienennettävä 258 mg:aan, jos potilaalla on kohtalainen maksan vajaatoiminta (*Child-Pugh B*). Elasestrantia ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (*Child-Pugh C*), joten annostusohjeita ei voida antaa vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.4).

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annosta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Elasestrantia ei ole tutkittu vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joten annossuosituksia ei voida antaa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 5.2).

### *Pediatriset potilaat*

ORSERDU-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

### Antotapa

ORSERDU annetaan suun kautta.

Tabletit tulee niellä kokonaisina. Niitä ei saa pureskella, murskata tai jakaa ennen nielemistä. Potilaiden on otettava ORSERDU-annoksensa suunnilleen samaan aikaan joka päivä. ORSERDU pitää ottaa kevyen aterian yhteydessä. Annostelu ruoan kanssa voi myös vähentää pahoinvointia ja oksentelua (ks. kohta 5.2).

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### *Maksan vajaatoiminta*

ORSERDU-valmiste metaboloituu maksan toiminnan tuloksena ja maksan vajaatoiminta voi suurentaa haittavaikutusten riskiä. Siksi ORSERDU-valmistetta pitää käyttää varovasti potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta, ja potilaita on seurattava säännöllisesti ja huolellisesti haittavaikutusten varalta. Elasestrantin annostelu on aloitettava varovasti, 258 mg:n annoksella kerran vuorokaudessa potilaille, joilla on kohtalainen maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2). Koska kliinisiä tietoja ei ole, elasestranttia ei suositella potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh C) (ks. kohta 4.2).

#### *Samanaikainen käyttö CYP3A4:n estäjien kanssa*

ORSERDU-valmisteen samanaikaista annostelua voimakkaiden CYP3A4:n estäjien kanssa, kuten klaritromysiini, indinaviiri, itrakonatsoli, ketokonatsoli, lopinaviiri/ritonaviiri, nefatsodoni, nelfinaviiri, posakonatsoli, sakinaviiri, telapreviiri, telitromysiini, vorikonatsoli, sekä greippien tai greippimehun kanssa on vältettävä. On harkittava vaihtoehtoista samanaikaista lääkevalmistetta, jolla ei ole tai on vähän potentiaalia estää CYP3A4:ää. Jos voimakasta CYP3A4:n estäjää ei voida välttää, ORSERDU-annosta on muutettava (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

ORSERDU-valmisteen samanaikaista annostelua kohtalaisten CYP3A4:n estäjien kanssa, kuten aprepitantti, siprofloksasiini, konivaptaani, kritsotinibi, siklosporiini, diltiatseemi, dronedaroni, erytromysiini, flukonatsoli, fluvoksamiini, greippimehu, imatinibi, isavukonatsoli, tofisopaami ja verapamiili, on vältettävä. On harkittava vaihtoehtoista samanaikaista lääkevalmistetta, jolla ei ole tai on vähän potentiaalia estää CYP3A4:ää. Jos kohtalaista CYP3A4:n estäjää ei voida välttää, ORSERDU-annosta on muutettava (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

#### *Samanaikainen käyttö CYP3A4:n induktorien kanssa*

ORSERDU-valmisteen samanaikaista annostelua voimakkaiden CYP3A4:n induktorien kanssa, kuten fenytoiini, rifampisiini, karbamatsepiini ja mäkikuisma (*Hypericum perforatum*), on vältettävä. On harkittava vaihtoehtoista samanaikaista lääkevalmistetta, jolla ei ole tai on vähän potentiaalia indusoida CYP3A4:ää. Jos voimakasta CYP3A4:n induktoria ei voida välttää, ORSERDU-annosta on muutettava (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

ORSERDU-valmisteen samanaikaista antoa kohtalaisten CYP3A4:n induktorien kanssa, kuten bosentaani, senobamaatti, dabrafenibi, efavirentsi, etraviriini, lorlatinibi, fenobarbitaali, primidoni ja sotorasibi, on vältettävä. On harkittava vaihtoehtoista samanaikaista lääkevalmistetta, jolla ei ole tai on vähän potentiaalia indusoida CYP3A4:ää. Jos kohtalaista CYP3A4:n induktoria ei voida välttää, ORSERDU-annosta on muutettava (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

### *Tromboemboliset tapahtumat*

Tromboembolisia tapahtumia havaitaan usein edennyttä rintasyöpää sairastavilla potilaille ja niitä on esiintynyt ORSERDU-valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 4.8). Tämä tulee ottaa huomioon määrättäessä ORSERDU-valmistetta riskipotilaille.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

ORSERDU metaboloituu ensisijaisesti CYP3A4-entsyymien vaikutuksesta ja se on orgaanisia anioneja kuljettavan polypeptidin 2B1 (OATP2B1) substraatti. ORSERDU on P-glykoproteiinin (P-gp) ja rintasyöpäresistenssiproteiinin (BCRP) ulospumppausta tekevien kuljetusproteiinien estäjä.

### Muiden lääkevalmisteiden vaikutus ORSERDU-valmisteeseen

#### *CYP3A4:n estäjät*

Voimakkaan CYP3A4:n estäjän, itrakonatsolin, samanaikainen anto (200 mg kerran vuorokaudessa 7 vuorokauden ajan) ORSERDU-valmisteen kanssa (172 mg kerran vuorokaudessa 7 vuorokauden ajan) suurensi terveillä tutkittavilla elasestrantin plasma-altistusta ( $AUC_{inf}$ ) 5,3-kertaisesti ja huippupitoisuutta ( $C_{max}$ ) 4,4-kertaisesti.

Fysiologiaan perustuvat farmakokinetiikan (PBPK) simulaatiot syöpäpotilaille viittasivat siihen, että useiden päivittäisten elasestrantin 345 mg:n ja itrakonatsolin 200 mg:n annosten anto samanaikaisesti saattaa suurentaa elasestrantin vakaan tilan AUC-arvoa 5,5-kertaisesti ja  $C_{max}$ -arvoa 3,9-kertaisesti. Tämä saattaa suurentaa haittavaikutusten riskiä.

PBPK-simulaatiot syöpäpotilaille viittasivat siihen, että useiden päivittäisten elasestrantin 345 mg:n annosten samanaikainen anto kohtalaisten CYP3A4:n estäjien kanssa saattaa suurentaa elasestrantin vakaan tilan AUC-arvoa ja  $C_{max}$ -arvoa (flukonatsoli 200 mg kerran vuorokaudessa suurensi AUC-arvoa 2,3-kertaisesti ja  $C_{max}$ -arvoa 1,9-kertaisesti), ja erytromysiini (500 mg neljä kertaa vuorokaudessa) suurensi AUC-arvoa 3,9 ja  $C_{max}$ -arvoa 3,0-kertaisesti. Tämä saattaa suurentaa haittavaikutusten riskiä.

#### *CYP3A4:n induktorit*

Voimakkaan CYP3A4:n induktorin, rifampisiinin, samanaikainen anto (600 mg kerran vuorokaudessa 7 vuorokauden ajan) 345 mg:n ORSERDU-kerta-annoksen kanssa alensi elasestrantin plasma-altistusta ( $AUC_{inf}$ ) 86 % ja huippupitoisuutta ( $C_{max}$ ) 73 % terveillä tutkittavilla. Tämä saattaa vähentää elasestrantin aktiivisuutta.

PBPK-simulaatiot syöpäpotilaille viittasivat siihen, että useiden päivittäisten elasestrantin 345 mg:n annosten samanaikainen anto rifampisiinin 600 mg:n annoksen kanssa saattaa alentaa elasestrantin vakaan tilan AUC-arvoa 84 % ja  $C_{max}$ -arvoa 77 %. Tämä saattaa heikentää elasestrantin aktiivisuutta.

PBPK-simulaatiot syöpäpotilaille viittasivat siihen, että useiden päivittäisten elasestrantin 345 mg:n annosten samanaikainen anto kohtalaisen CYP3A4- induktorin, efavirensin (600 mg) kanssa saattaa alentaa elasestrantin vakaan tilan AUC-arvoa 57 % ja  $C_{max}$ -arvoa 52 %. Tämä saattaa heikentää elasestrantin aktiivisuutta.

#### *OATP2B1:n estäjät*

Elasestranti on OATP2B1:n substraatti *in vitro*. Koska ei voi sulkea pois sitä mahdollisuutta, että samaan aikaan annettavat OATP2B1:n estäjät saattavat suurentaa altistumista elasestrantille, mikä saattaa suurentaa haittavaikutusten riskiä, suositellaan varovaisuutta, mikäli ORSERDU-valmistetta käytetään OATP2B1:n estäjien kanssa.

## ORSERDU-valmisteen vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

### *P-gp:n substraatit*

ORSERDU-valmisteen (345 mg:n kerta-annos) samanaikainen anto digoksiinin (0,5 mg:n kerta-annos) kanssa suurensi digoksiinille altistumista 27 % ( $C_{max}$ ) ja AUC:tä 13 %. Digoksiinin antoa on seurattava ja annosta pienennettävä tarvittaessa.

ORSERDU-valmisteen samanaikainen anto muiden P-gp:n substraattien kanssa saattaa suurentaa niiden pitoisuuksia, mikä saattaa lisätä P-gp-substraatteihin liittyviä haittavaikutuksia. Samaan aikaan annettavien P-gp:n substraattien annosta on pienennettävä niiden valmisteyhteenvedon mukaisesti.

### *BCRP:n substraatit*

ORSERDU-valmisteen (345 mg:n kerta-annos) samanaikainen anto rosuvastatiinin (20 mg:n kerta-annos) kanssa suurensi rosuvastatiinille altistumista 45 % ( $C_{max}$ ) ja AUC:tä 23 %. Rosuvastatiinin antoa on seurattava ja sen annosta pienennettävä tarvittaessa.

ORSERDU-valmisteen samanaikainen anto muiden BCRP-substraattien kanssa saattaa suurentaa niiden pitoisuuksia, mikä voi lisätä BCRP-substraatteihin liittyviä haittavaikutuksia. Samaan aikaan annettavien BCRP-substraattien annosta on pienennettävä niiden valmisteyhteenvedon mukaisesti.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy miehillä ja naisilla

ORSERDU-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana eikä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, mutta eivät käytä ehkäisyä. Elasestrantin vaikutusmekanismin ja eläimillä tehdyissä lisääntymistoksisuutta koskevista tutkimuksista havaittujen löydösten perusteella ORSERDU voi vahingoittaa sikiötä, kun sitä annetaan raskaana oleville naisille. Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on kehoitettava käyttämään tehokasta ehkäisyä ORSERDU-hoidon aikana ja viikon ajan viimeisen annoksen jälkeen.

### Raskaus

Elasestrantin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). ORSERDU-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana eikä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi mutta eivät käytä ehkäisyä. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, raskaustila on varmistettava ennen ORSERDU-hoidon aloittamista. Jos potilas tulee raskaaksi ORSERDU-hoidon aikana, on potilaalle kerrottava mahdollisesta sikiölle aiheutuvasta vaarasta ja raskauden keskeytymisriskistä.

### Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö elasestranti tai sen metaboliitit äidinmaitoon. Koska imetettävään lapseen kohdistuvat vakavat haittavaikutukset ovat mahdollisia, suositellaan että imettävät naiset eivät imetä ORSERDU-hoidon aikana eivätkä yhden viikon ajan viimeisen ORSERDU-annoksen jälkeen.

### Hedelmällisyys

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa havaittujen löydösten (ks. kohta 5.3) ja ORSERDU-valmisteen vaikutusmekanismin perusteella se saattaa heikentää hedelmällisessä iässä olevien naisten ja miesten hedelmällisyyttä.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

ORSERDU-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Koska joillakin elasestrantia käyttävillä potilailla on kuitenkin raportoitu uupumusta, voimattomuutta ja

unettomuutta (ks. kohta 4.8), näitä haittavaikutuksia havaitsevien potilaiden on noudatettava varovaisuutta ajaessaan tai käyttäessään koneita.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät ( $\geq 10\%$ ) haittavaikutukset ORSERDU-valmistetta käytettäessä olivat pahoinvointi, kohonnut triglyseridiarvot, kohonnut kolesteroliarvot, oksentelu, uupumus, dyspepsia, ripuli, alentuneet kalsiumarvot, selkäkipu, kohonnut kreatiniiniarvot, nivelkipu, alentuneet natriumarvot, ummetus, päänsärky, kuumat aallot, vatsakipu, anemia, alentuneet kaliumarvot, ja kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvot. Elasestrantin yleisimmät asteen  $\geq 3$  ( $\geq 2\%$ ) haittavaikutukset olivat pahoinvointi (2,7%), kohonnut ASAT-arvot (2,7%), kohonnut ALAT-arvot (2,3%), anemia (2%), selkäkipu (2%) ja luukipu (2%).

Vakavia haittavaikutuksia, joita raportoitiin  $\geq 1\%$ :lla potilaista, olivat pahoinvointi, dyspnea ja tromboembolia (laskimon).

Haittavaikutuksia, jotka johtivat käytön keskeyttämiseen  $\geq 1\%$ :lla potilaista, olivat mm. Pahoinvointi ja vähentynyt ruokahalu.

Annoksen pienentämiseen johtaneita haittavaikutuksia, pahoinvointi mukaan lukien, esiintyi  $\geq 1\%$ :lla potilaista.

Haittavaikutuksia, jotka johtivat annostelun keskeyttämiseen  $\geq 1\%$ :lla potilaista, olivat mm. Pahoinvointi, vatsakipu, kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvot, oksentelu, ihottuma, luukipu, ruokahalun heikkeneminen, kohonnut aspartaattiaminotransferaasiarvot, ja ripuli.

### Haittavaikutustaulukko

Alla olevassa luettelossa esitetyt haittavaikutukset kuvaavat altistumista elasestrantille 301 rintasyöpäpotilaalla kolmessa avoimessa tutkimuksessa (RAD1901-105, RAD1901-106 ja RAD1901-308), joissa potilaat saivat pelkkää elasestranttia 400 mg kerran vuorokaudessa. Haittavaikutusten esiintyvyydet perustuvat kaikista syistä johtuvien haittatapahtumien esiintyvyyteen, jotka todettiin potilailla, jotka altistuiivat elasestrantille suositellulla annoksella kohdeikäikäihteessä, kun taas muutokset laboratorioparametrien esiintyvyydessä perustuvat pahenemiseen lähtötilanteesta vähintään 1 asteella ja siirtymiin  $\geq$  asteeseen 3. Hoidon keston mediaani oli 85 vuorokautta (vaihteluväli: 5 – 1 288)

Kliinisissä tutkimuksissa saadut haittavaikutusten esiintymistiheydet perustuvat kaikista syistä aiheutuviin haittatapahtumien esiintymistiheyteen, jossa osalla haittavaikutuksiin liittyvistä tapahtumista voi olla muita syitä kuin lääkkeellä, kuten sairaus, muu lääkitys tai siihen liittymättömät syyt.

Seuraavaa tapaa käytetään haittavaikutuksen (ADR) esiintyvyyden luokitteluun, ja se perustuu Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) -neuvoston suosituksiin: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ); hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).



**Taulukko 3. Haittavaikutukset potilailla, joita hoidettiin elasestranttimonoterapialla 345 mg ja joilla oli metastasoitunut rintasyöpä**

	<b>Elasestrantti N= 301</b>	
<b>Infektiot</b>	Yleinen	Virtsatie tulehdus
<b>Veri ja imukudos</b>	Hyvin yleinen	Anemia
	Yleinen	Alentunut lymfocyttimäärä
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	Hyvin yleinen	Ruokahalun heikkeneminen
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	Yleinen	Unettomuus
<b>Hermosto</b>	Hyvin yleinen	Päänsärky
	Yleinen	Heitehuimaus, pyörtyminen
<b>Verisuonisto</b>	Hyvin yleinen	Kuumat aallot*
	Melko harvinainen	Tromboembolia (laskimon)*
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	Yleinen	Hengenahdistus, yskä*
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	Hyvin yleinen	Pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ummetus, vatsakipu*, dyspepsia*
	Yleinen	Suutulehdus
<b>Maksa ja sappitiet</b>	Melko harvinainen	Akuutti maksan vajaatoiminta
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	Yleinen	Ihottuma*
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	Hyvin yleinen	Nivelkipu, selkäkipu
	Yleinen	Raajan kipu, muskuloskeletaalin rintakipu*, luukipu
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	Hyvin yleinen	Uupumus
	Yleinen	Voimattomuus
<b>Tutkimukset</b>	Hyvin yleinen	Kohonneet aspartaattiaminotransferaasiarvot, kohonneet triglyseridiarvot, kohonneet kolesteroliarvot, kohonneet alaniiniaminotransferaasiarvot, alentuneet kalsiumarvot, kohonneet kreatiniiniarvot, alentuneet natriumarvot, alentuneet kaliumarvot
	Yleinen	Kohonneet veren alkalisen fosfaatin arvot

\*Ilmaantuvuus edustaa samankaltaisten termien ryhmittelyä

Haittavaikutukset luetellaan elinjärjestelmäluokituksen ja alenevan yleisyyden perusteella.

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

#### *Pahoinvointi*

Pahoinvointia raportoitiin 35 %:lla potilaista. Vaikeusasteen 3–4 pahoinvointia raportoitiin 2,5 %:lla potilaista. Pahoinvointi raportoitiin yleensä varhain, mediaaniaika ensimmäiseen ilmenemiseen oli 14 vuorokautta (vaihteluväli: 1–490 vuorokautta). Pahoinvointi ilmeni useammin ensimmäisen syklin aikana ja syklistä 2 eteenpäin, ja pahoinvoinnin ilmaantuvuus oli yleensä pienempi myöhemmissä sykleissä (eli ajan mittaan). Profylaktista hoitoa pahoinvointiin määrättiin 12 (5 %) tutkittavalle elasestranttihaarassa, ja 28 (11,8 %) sai antiemeettia pahoinvoinnin hoitoon hoitojakson aikana.

#### *Iäkkäät*

RAD1901-308-tutkimuksessa elasestranttia saaneet 104 potilasta olivat  $\geq 65$ -vuotiaita, ja 40 potilasta oli  $\geq 75$ -vuotiaita. Ruoansulatuselimistön häiriöitä raportoitiin yleisemmin potilailla, jotka olivat  $\geq 75$ -

vuotiaita. Hoidon aikana ilmeneviä haittavaikutuksia seurattaessaan hoitavan lääkärin on otettava huomioon potilaan ikä ja samanaikaiset sairaudet potilaalle mukautettuja hoitoja valittaessa.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

### **4.9 Yliannostus**

Suurin kliinisissä tutkimuksissa annettu ORSERDU-annos oli 1 000 mg vuorokaudessa. Haittavaikutukset, joita raportoitiin suositeltua annosta suuremmilla annoksilla, olivat yhdenmukaisia vakiintuneen turvallisuusprofiilin kanssa (ks. kohta 4.8). Ruoansulatuselimistön häiriöiden (vatsakipu, pahoinvointi, dyspepsia ja oksentelu) esiintymistiheys ja vaikeusaste vaikuttivat olevan annosriippuvaisia. ORSERDU-valmisteen yliannostukselle ei ole tunnettua vastalääkettä. Potilaita pitää seurata huolellisesti ja yliannostuksen hoidon tulee koostua tukihoidotoimenpiteistä.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Endokrinologiset lääkeaineet, antiestrogeenit, ATC-koodi: L02BA04

#### Vaikutusmekanismi

Elasestrantti, tetrahydronaftaleeniyhdiste, on voimakas, selektiivinen ja suun kautta vaikuttava estrogeenireseptori- $\alpha$ :n (ER $\alpha$ ) antagonistisi ja hajottaja.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Elasestrantti estää estradiolista riippuvaista ja riippumatonta ER $\alpha$ -positiivisten rintasyöpäsolujen kasvua, mukaan lukien mallit, jotka sisältävät estrogeenireseptori 1 (*ESR1*) -geenimutaatioita. Elasestrantilla ilmeni voimakasta kasvainten kasvua estävää vaikutusta potilailta peräisin olevissa ksenograftimalleissa, jotka oli aikaisemmin altistettu useille endokriinihoidoille, ja jotka sisälsivät villityypin *ESR1*:n tai *ESR1*-geenimutaatioita ligandia sitovassa domeenissa.

Potilailla, joilla oli pitkälle edennyt ER+ rintasyöpä, ja joilla oli 2,5 (mediaani) aikaisempaa endokriinihoitolinjaa, ja joille annosteltiin elasestranttidihydrokloridia 400 mg (345 mg elasestranttia) vuorokaudessa, kasvaimen 16 $\alpha$ -18F-fluori-17 $\beta$ -estradiolin (FES) sisäänotto väheni lähtötilanteesta päivään 14 88,7 % (mediaani). Tämä osoitti, että ER:n saatavuus oli heikentynyt ja että kasvaimen kasvu oli estynyt, mitattuna FES-PET/TT:llä potilailta, joita oli aiemmin hoidettu endokriinihoidolla.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

ORSERDU-valmisteen teho ja turvallisuus potilailla, joilla oli pitkälle edennyt ER+/HER2-rintasyöpä, aikaisemman endokriinihoidon jälkeen yhdistettynä CDK4/6:n estäjään, arvioitiin RAD1901-308-tutkimuksessa. Tämä oli satunnaistettu, avoin, vaikuttavalla lääkkeellä kontrolloitu monikeskustutkimus, jossa vertailtiin ORSERDU-valmistetta käypään hoitoon (fulvestrantti potilaille, jotka saivat aiemmin aromataasin estäjiä metastasoituneeseen tautiin, tai aromataasin estäjiä potilaille, jotka saivat fulvestranttia metastasoituneeseen tautiin). Soveltuvia potilaita olivat postmenopausaaliset naiset ja sellaiset miehet, joiden tauti oli uusiutunut tai edennyt käytettäessä vähintään yhtä ja enintään kahta aikaisempaa endokriinihoitolinjaa. Kaikilla potilailla edellytettiin olevan Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) -toimintakykyluokka 0 tai 1, ja heillä oli arvioitavissa olevia leesioita käytettäessä Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) -versiota 1.1, ts. mitattavissa oleva tauti tai pelkästään luussa oleva tauti, jossa on arvioitavissa olevia leesioita. Aikaisemman

endokriinihoidon oli täytynyt sisältää yhdistelmän CDK4/6:n estäjää käyttävän hoidon kanssa eikä enempää kuin yhden aikaisemman hoitolinjan, jossa käytettiin sytotoksista solunsalpaajahoitoa metastasoituneeseen rintasyöpään. Potilaiden edellytettiin olevan sopivia ehdokkaita endokriiniseen monoterapiaan. Potilaat, joilla ilmeni oireileva metastasoitunut sisäelinsairaus, potilaat, joilla oli samanaikainen sydänsairaus, ja potilaat, joilla oli vaikea maksan vajaatoiminta, suljettiin pois tutkimuksesta.

Yhteensä 478 potilasta satunnaistettiin 1:1 saamaan päivittäin suun kautta 400 mg elasestrantidihydrokloridia (345 mg elasestranttia) tai käypää hoitoa (239 sai elasestranttia ja 239 sai käypää hoitoa), tähän sisältyi 228 potilasta (47,7 %), joilla oli lähtötilanteessa *ESR1*-mutaatioita (115 potilasta sai elasestranttia ja 113 potilasta sai käypää hoitoa). Niiden 239 potilaan joukossa, jotka satunnaistettiin käypä hoito -haaraan, 166 sai fulvestranttia ja 73 sai aromataasin estäjää, johon sisältyi anastrotsoli, letrotsoli tai eksemestaani. Satunnaistaminen ositettiin *ESR1*-mutaatiostatuksen perusteella (*ESR1*-mut vs. *ESR1*-mut-nd [*ESR1*-mutaatioita ei havaittu]), aikaisempi hoito fulvestrantilla (kyllä tai ei), ja sisäelinmetastaasi (kyllä tai ei). *ESR1*-mutaatiostatus määritettiin verenkierrossa olevan kasvaimen deoksiribonukleinihapon (ctDNA) perusteella käyttämällä Guardant360 CDx -määritystä, ja se rajoittui *ESR1*-missense-mutaatioihin ligandia sitovassa domeenissa (kodonien 310–547 välissä).

Potilaiden mediaani-ikä (ORSERDU vs. käypä hoito) lähtötilanteessa oli 63,0 vuotta (vaihteluväli 24–89) vs. 63,5 (vaihteluväli 32–83), ja 45,0 % oli yli 65-vuotiaita (43,5 vs. 46,4). Useimmat potilaat olivat naisia (97,5 % vs. 99,6 %) ja useimmat potilaat olivat valkoihoisia (88,4 % vs. 87,2 %), seuraavaksi yleisimpiä potilaita olivat aasialaiset (8,4 % vs. 8,2 %), mustaihoiset tai afroamerikkalaiset (2,6 % vs. 4,1 %) ja muu/tuntematon (0,5 % vs. 0,5 %). Lähtötilanteen ECOG-toimintakykyluokka oli 0 (59,8 % vs. 56,5 %), 1 (40,2 % vs. 43,1 %) tai > 1 (0 % vs. 0,4 %). Niiden potilaiden demografiset tiedot, joilla oli *ESR1*-mutaatioita kasvaimia, edustivat yleisesti laajempaa tutkimuspopulaatiota. ORSERDU-altistumisen keston mediaani oli 2,8 kuukautta (vaihteluväli: 0,4–24,8).

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli etenemisvapaa elinaika (PFS), jonka arvioi IRC (riippumaton arviointikomitea) kaikissa potilaissa ts. mukaan lukien potilaat, joilla oli *ESR1*-mutaatio, ja potilaissa, joilla oli *ESR1*-mutaatioita. Tilastollisesti merkitsevä PFS-hyöty havaittiin kaikilla potilailla, joiden PFS-mediaani oli 2,79 kuukautta Orserdu-haarassa verrattuna 1,91 kuukauteen käypä hoito -haarassa (HR=0,70, 95 % CI: 0,55, 0,88). Tehoa koskevat tulokset on esitetty taulukossa 4 ja kuvassa 1 potilaille, joilla oli *ESR1*-mutaatioita.

**Taulukko 4: Tehoa koskevat tulokset potilailla, joilla oli *ESR1*-mutaatioita (sokkoutetun kuvantamisen arviointikomitean arvioima)**

	<b>ORSERDU</b>	<b>Käypä hoito</b>
<b>Etenemisvapaa elinaika (PFS)</b>	<b>N = 115</b>	<b>N = 113</b>
PFS-tapahtumien määrä, n (%)	62 (53,9)	78 (69,0)
PFS-kuukausien mediaani* (95 % CI)	3,78 (2,17, 7,26)	1,87 (1,87, 2,14)
Riskitiheyksien suhde** (95 % CI)	0,546 (0,387, 0,768)	
p-arvo (ositettu log-rank)	0,0005	

	<b>ORSERDU</b>	<b>Käypä hoito</b>
Kokonaiselinaika (OS)	<b>N = 115</b>	<b>N = 113</b>
OS-tapahtumien määrä, n (%)	61 (53)	60 (53,1)
OS-kuukausien mediaani* (95 % CI)	24,18 (20,53, 28,71)	23,49 (15,64, 29,90)
Riskitiheyksien suhde** (95 % CI)	0,903 (0,629, 1,298)	

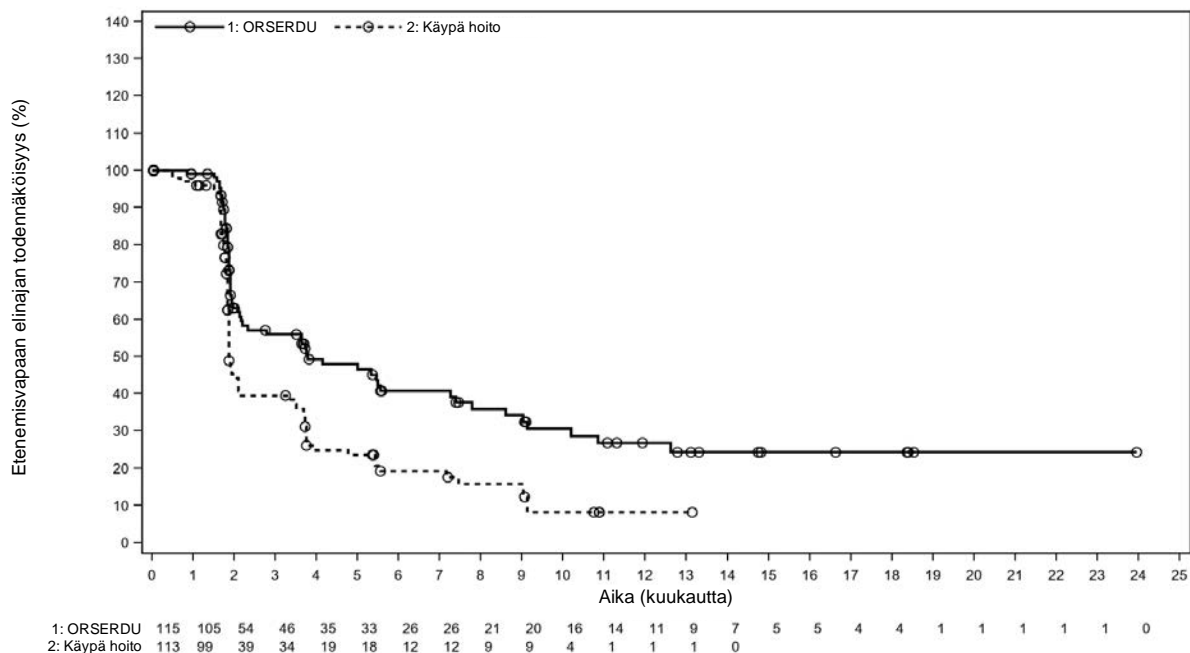
CI=luottamusväli; *ESRI*=estrogenireseptori 1; PFS=etenemisvapaa elinaika.

\*Kaplan-Meier-estimaatti; 95 % CI perustuu Brookmeyer-Crowleyn menetelmään käyttämällä lineaarista transformaatiota.

\*\*Saatu Coxin suhteellisten riskitiheyksien mallista, joka on ositettu aikaisemman fulvestranttihoidon (kyllä tai ei) ja sisäelinmetastaasin perusteella (kyllä tai ei).

Tiedon keruun katkaisupäivät ovat 6. syyskuuta 2021 (PFS) ja 2. syyskuuta 2022 (OS).

**Kuva 1: PFS potilailla, joilla oli *ESRI*-mutaatio (sokkoutetun kuvantamiskomitean arvioima)**



## Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset ORSERDU-valmisteen käytöstä rintasyövän hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohta 4.2).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Suun kautta annetun elasestrantin biologinen hyötyosuus on noin 10 %. Vakaa tila saavutetaan päivään 6 mennessä kerran vuorokaudessa tapahtuvan annostelun jälkeen.  $C_{max}$  ja AUC suurenevät hieman enemmän kuin suhteessa annokseen, kun annokset ovat  $\geq 50$  mg (suolamuoto).

## Imeytyminen

Suun kautta annettuna elasestrantti imeytyi nopeasti,  $C_{max}$  saavutettiin 1–4 tunnin sisällä.  $C_{max:n}$  geometrinen keskiarvo oli 52,86 ng/ml (35,2 % variaatiokerroin [CV %]) ja  $AUC_{inf}$  oli 1 566 ng\*h/ml (38,4 % CV) elasestrantin 345 mg:n kerta-annoksen ja ruokailun jälkeen. Vakaassa tilassa mediaanin

[minimi, maksimi] plasmapitoisuuden 4 tunnin kohdalla annoksen jälkeen ( $C_{4h}$ ) ja AUC:n ennustetaan olevan 108 ng/ml [27,5 – 351] ja vastaavasti 2 190 ng\*h/ml [461 – 8 470].

#### *Ruokailun vaikutus*

Elasestrantin 345 mg:n tabletin annostelu runsasrasvaisen, runsaskalorisen aterian kanssa suurensi  $C_{max}$ - ja AUC-arvoja 40 %:lla ja vastaavasti 20 %:lla, paastonneille tutkittaville annettuun lääkeaineeseen verrattuna. Kun tabletti annettiin samaan aikaan kevyen aterian kanssa,  $C_{max}$  ja AUC suurenvat samalla tavalla, eli  $C_{max}$  30 % ja AUC 20 %. Nieleminen ruoan kanssa saattaa vähentää ruoansulatuselimistöön kohdistuvia haittavaikutuksia.

#### Jakautuminen

Elasestrantista > 99 % sitoutuu plasman proteiineihin eikä se riipu pitoisuudesta eikä maksan vajaatoimintastatuksesta. Elasestrantti läpäisee veri-aivoesteen annosriippuvaisella tavalla. Kun elasestranttia oli annettu kerran vuorokaudessa 7 peräkkäisen päivän ajan, elasestrantin mediaanipitoisuudet aivo-selkäydinnesteessä olivat 0,0966 ng/ml ja 0,155 ng/ml annoksilla 200 ja vastaavasti 500 mg.

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella elasestrantti jakautuu laajasti kudoksiin ja näennäinen perifeerinen jakautumistilavuus on 5 411 l. Elasestrantin näennäinen keskeinen jakautumistilavuus vakaassa tilassa on 422 l.

#### Biotransformaatio

Elasestrantti oli vähäinen (< 10 % plasman radioaktiivisuudesta) komponentti ihmisen plasmassa. 4-[2-(etyyliamino)etyyli]bentsoehappo (EAEB) -glukuronidi oli merkittävä metaboliitti ihmisen plasmassa (noin 41 % plasman radioaktiivisuudesta). Elasestrantti metaboloituu pääasiassa CYP3A4:n vaikutuksesta ja mahdollisesti vähäisessä määrin myös CYP2A6:n ja CYP2C9:n myötävaikutuksesta.

#### Eliminaatio

Elasestrantin puoliintumisajan ennustetaan olevan noin 30 tuntia. Kerta-annoksen jälkeen elasestrantin keskimääräinen (% CV) puhdistuma oli 220,3 l/h (38,4 %). Vakaassa tilassa elasestrantin keskimääräisen (% CV) puhdistuman ennustetaan olevan 186 l/h (43,5 %).

Radioleimatun elasestrantin 345 mg:n oraalisen kerta-annoksen jälkeen 81,5 % (valtaosa muuttumatonta) löydettiin ulosteesta ja 7,53 % (vähäinen määrä muuttumatonta) virtsasta. Elasestrantin munuaispuhdistuma on hyvin vähäistä ( $\leq 2,3$  ml/min), ja se eliminoitui oksidatiivisen metabolian ja ulosteeseen erittymisen kautta.

#### Erietyiset potilasryhmät

##### *Iän, painon ja sukupuolen vaikutus*

Syöpäpotilaita koskevien populaatiofarmakokineettisten tietojen analyysien perusteella annosta ei tarvitse muuttaa painon, iän tai sukupuolen mukaan.

##### *Maksan vajaatoiminta*

Tutkittavien väliset  $C_{max}$ - ja AUC-arvot olivat yhdenmukaiset maksan lievän vajaatoiminnan (Child-Pugh A) ja maksan normaalin toiminnan ryhmässä, kun elasestranttia oli annettu 176 mg:n kerta-annos. Merkitseviä nousuja todettiin  $AUC_{0-t}$  (76 %) ja  $AUC_{0-\infty}$  -arvoissa (83 %) maksan kohtalaisen vajaatoiminnan ryhmässä (Child-Pugh B) verrattuna maksan normaalin toiminnan ryhmään. Normaaliryhmän ja kohtalaisen vajaatoiminnan ryhmän  $C_{max}$ -arvot olivat yhdenmukaisia.

Eliminaation puoliintumisajan ( $t_{1/2}$ ) geometrisella keskiarvolla oli taipumusta suurentua maksan vajaatoiminnan vaikeutumisen myötä. Elasestranttia ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh C).

Elasestrantin PBPK-mallinnussimulaatioissa 345 mg:n annoksella vakaan tilan AUC- ja  $C_{max}$ -arvojen ennustettiin nousevan 2,14- ja vastaavasti 1,92-kertaisiksi tutkittavilla, joilla on kohtalainen maksan vajaatoiminta, verrattuna potilaisiin, joilla maksan toiminta on normaali.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Elasestrantin akuutti toksisuus on vähäinen. Toksisuustutkimuksissa, joissa valmistetta annettiin toistuvina annoksina rotille ja apinoille, elasestrantin antiestrogenivaikutus oli syynä havaittuihin vaikutuksiin, erityisesti naaraiden sukupuolielimissä, mutta myös muissa hormoneille herkissä elimissä, kuten maitorauhanen, aivolisäke ja kivekset. Apinoilla havaittiin ajoittaista oksentelua ja ripulia. Lisäksi pitkäaikaisissa tutkimuksissa (26 viikkoa rotilla ja 39 viikkoa jaavanmakakeilla) rotilla havaittiin rauhasia sisältämättömän mahan osan limakalvoepiteelin lisääntynyttä vakuolisoitumista, ja vakuolisoituneita makrofagi-infiltraatteja havaittiin ohutsuolessa sekä rotilla että apinoilla. Apinoilla tämä vaikutus ilmeni tasolla, jossa systeeminen altistuminen oli noin 70 % ihmisen altistumisesta.

Elasestrantilla ei todettu genotoksisia ominaisuuksia Amesin testissä eikä kromosomipoikkeavuuksia testeissä ihmisen lymfosyyteillä ja mikrotumamäärityksessä rotilla.

Hedelmällisyyttä koskevia eläinkokeita ei ole tehty. Toistuvien annosten aiheuttamaa toksisuutta koskevissa tutkimuksissa hedelmällisyyteen liittyviä vaikutuksia havaittiin naarasrottien ja -apinoiden sukuelimissä; nämä vaikutukset ilmenivät alle ihmisen altistumisen suurimmalla suositellulla annoksella (MRHD). Leydigin solujen vähentynyttä solukkuutta rottien kiveksissä havaittiin myös altistumistasoilla, jotka olivat 2,7-kertaisia ihmisten altistumistasoihin verrattuna.

Rotilla suoritetuissa alkion ja sikiön kehittymistä koskevissa tutkimuksissa elasestrantin anto suun kautta aiheutti toksisuutta emolle (painon lasku, vähäinen ruoan kulutus, punaista eritettä vulvasta), ja enemmän resorptioita, implantaation jälkeisen sikiökuolleisuuden lisääntymistä, ja elävien sikiöiden pienempiä määriä ja sikiöiden muutoksia ja epämuodostumia annoksilla, jotka olivat pienempiä kuin ihmisen altistumiset suurimmalla suositellulla annoksella.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

#### Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa [E460]  
Silikonoitu mikrokiteinen selluloosa  
Krosprovidoni [E1202]  
Magnesiumstearaatti [E470b]  
Kolloidinen piidioksidi [E551]

#### Kalvopäällyste

Opadry II 85F105080 Blue sisältäen polyvinyylialkoholia [E1203], titaanidioksidia [E171], makrogolia [E1521], talkkia [E553b] ja briljanttisinisistä FCF alumiinilakkaa [E133]

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

### 6.3 Kesto aika

2 vuotta

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

ORSERDU on pakattu alumiini-alumiini-läpipainopakkauksiin, jotka on pakattu pahvirasiaan.

ORSERDU 86 mg kalvopäällysteiset tabletit

Pakkaukset, joissa on 28 kalvopäällysteistä tablettia: 4 läpipainopakkausta, joissa kussakin on 7 tablettia

ORSERDU 345 mg kalvopäällysteiset tabletit

Pakkaukset, joissa on 28 kalvopäällysteistä tablettia: 4 läpipainopakkausta, joissa kussakin on 7 tablettia

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15. syyskuuta 2023

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä valmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**



## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**

### Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimi ja osoite

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

Berlin Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin  
Saksa

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

ORSERDU 86 mg kalvopäällysteiset tabletit  
elasestrantti

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 86,3 mg elasestranttia (dihydrokloridina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteinen tabletti  
28 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Suun kautta.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI  
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS  
TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/23/1757/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

ORSERDU 86 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

ORSERDU 86 mg kalvopäällysteiset tabletit  
elasestrantti

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Stemline Therapeutics B.V.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

ORSERDU 345 mg kalvopäällysteiset tabletit  
elasestrantti

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 345 mg elasestranttia (dihydrokloridina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteinen tabletti  
28 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Suun kautta.  
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI  
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS  
TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/23/1757/002

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

ORSERDU 345 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN



**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

ORSERDU 345 mg kalvopäällysteiset tabletit.  
elasestrantti

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Stemline Therapeutics B.V.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

### ORSERDU 86 mg kalvopäällysteiset tabletit ORSERDU 345 mg kalvopäällysteiset tabletit elasestrantti

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä ORSERDU on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat ORSERDU-valmistetta
3. Miten ORSERDU-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. ORSERDU-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä ORSERDU on ja mihin sitä käytetään**

##### **Mitä ORSERDU on**

Orserdu-valmisteen vaikuttavan aineen nimi on elasestrantti, ja se kuuluu lääkeryhmään nimeltä selektiiviset estrogeenireseptorin hajottajat.

##### **Mihin ORSERDU-valmistetta käytetään**

Tätä lääkettä käytetään sellaisten postmenopausaalisten (vaihdevuodet ohittaneiden) naisten ja aikuisten miesten hoidossa, joilla on tietyn tyyppinen rintasyöpä, joka on edennyt pitkälle tai levinnyt muihin kehon osiin eli metastasoitunut. Sitä voidaan käyttää estrogeenireseptori (ER) -positiivisen rintasyövän hoitoon. Se tarkoittaa, että syöpäsolujen pinnalla on reseptoreita estrogeenihormonille ja nämä solut ovat ihmisen epidermaalisen kasvutekijän reseptori 2 (HER2) -negatiivisia, mikä tarkoittaa, että syöpäsolujen pinnalla ei ole tätä reseptoria tai sitä on vain pieni määrä. ORSERDU-valmistetta käytetään monoterapiana (käytetään yksinään) potilaille, joiden syöpä ei ole reagoinut hoitoon ja on jatkanut etenemistä sen jälkeen, kun potilaille on annettu vähintään yksi hormonihoitolinja, joka sisältää CDK 4/6:n estäjän, ja joilla on tiettyjä muutoksia (mutaatioita) geenissä nimeltä *ESR1*.

Lääkäri ottaa sinulta verinäytteen, joka testataan näiden *ESR1*-mutaatioiden varalta. ORSERDU-hoito voidaan aloittaa, jos tulos on positiivinen.

##### **Miten ORSERDU toimii**

Estrogeenireseptorit ovat tietty solujen sisällä oleva proteiiniiryhmä. Ne aktivoituvat, kun estrogeenihormoni sitoutuu niihin. Sitoutumalla näihin reseptoreihin estrogeeni voi joissakin

tapauksissa saada syöpäsolut kasvamaan ja lisääntymään. ORSERDU sisältää vaikuttavana aineena elasestranttia, joka sitoutuu estrogeenireseptoreihin syöpäsoluissa ja pysäyttää niiden toiminnan. Tukkimalla ja tuhoamalla estrogeenireseptoreita ORSERDU voi vähentää rintasyövän kasvua ja leviämistä ja auttaa tappamaan syöpäsoluja.

Jos sinulla on kysyttävää ORSERDU-valmisteen vaikutustavasta tai siitä, miksi tätä lääkettä on määrätty sinulle, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

## **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat ORSERDU-valmistetta**

### **Älä käytä Orserdu-valmistetta:**

- jos olet allerginen elasestrantille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat ORSERDU-valmistetta

- jos sinulla on maksasairaus (esimerkkejä maksasairauksista ovat kirroosi [maksan arpeutuminen], maksan vajaatoiminta tai kolestaattinen ikterus [ihon ja silmien keltaisuus, joka johtuu sappinesteen vähentyneestä virtauksesta maksasta]). Lääkäri seuraa tilaasi säännöllisesti ja huolellisesti haittavaikutusten varalta.

Rintasyöpäpotilailla voi olla kohonnut veritulppien muodostumisriski laskimoissa (verisuonissa). Ei ole tiedossa, lisääkö myös ORSERDU tätä riskiä.

### **Lapset ja nuoret**

ORSERDU-valmistetta ei saa antaa lapsille tai alle 18-vuotiaille nuorille.

### **Muut lääkevalmisteet ja ORSERDU**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. ORSERDU voi muuttaa muiden lääkkeiden vaikutustapaa. Muut lääkkeet saattavat myös vaikuttaa ORSERDU-valmisteen toimintaan.

Kerro lääkärille, jos otat mitään seuraavista lääkkeistä:

- antibiootteja bakteeri-infektioiden hoitoon (kuten siprofloksasiini, klaritromysiini, erytromysiini, rifampisiini, telitromysiini)
- lääkettä veren matalan natriumarvon hoitoon (kuten konivaptaani)
- masennuslääkkeitä (kuten nefatsodoni tai fluvoksamiini)
- lääkkeitä ahdistuneisuuden ja alkoholin vieroitusoireiden hoitoon (kuten tofisopaami)
- muiden syöpien hoitoon käytettyjä lääkkeitä (kuten kritsotiniibi, dabrafeniibi, imatiniibi, loratiniibi tai sotarasibi)
- korkeaan verenpaineeseen tai rintakipuun käytettäviä lääkkeitä (kuten bosentaani, diltiatseemi tai verapamiili)
- sieni-infektioihin käytettäviä lääkkeitä (kuten flukonatsoli, isavukonatsoli, itrakonatsoli, ketokonatsoli, posakonatsoli tai vorikonatsoli)
- HIV-infektion hoitoon käytettäviä lääkkeitä (kuten efavirentsi, etraviriini, indinaviiri, lopinaviiri, ritonaviiri, nelfinaviiri, sakinaviiri tai telapreviiri)
- epäsäännöllisen sykkeen hoitoon käytettäviä lääkkeitä (kuten digoksiini, dronedaroni tai kinidiini)
- elinsiirrossa käytettävät lääkkeet hylkimisen estämiseksi (kuten siklosporiini)
- lääkkeet, joilla ehkäistään sydän- ja verisuonitapahtumia ja hoidetaan korkeita kolesteroliarvoja (kuten rosuvastatiini)
- lääkkeet, joilla ehkäistään kouristuskohtauksia (kuten karbamatsepiini, senobamaatti, fenobarbitaali, fenytoiini tai primidoni)
- oksentelun hoitamiseen käytettävät lääkkeet (kuten aprepitantti)
- masennuksen hoitoon käytettävät rohdosvalmisteet, jotka sisältävät mäkikuismaa.

### **ORSERDU-valmisteen käyttö ruuan ja juoman kanssa**

Älä juo greippimehua tai syö greippiä ORSERDU-hoidon aikana, koska se voi muuttaa elimistössäsi olevan ORSERDU-valmisteen määrää ja lisätä ORSERDU-valmisteen haittavaikutuksia (katso kohta 3, Miten ORSERDU-valmistettä otetaan).

### **Raskaus, imetys ja hedelmällisyys**

Tätä lääkettä saa käyttää vain postmenopausaalisille naisille ja aikuisille miehille.

#### Raskaus

ORSERDU voi aiheuttaa sikiövaurioita. Sinun ei pidä ottaa ORSERDU-valmistettä, jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista. Jos epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Jos olet nainen, joka voi tulla raskaaksi, sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä ORSERDU-hoidon aikana ja yhden viikon ajan ORSERDU-hoidon lopettamisen jälkeen. Kysy lääkäriltä sopivista menetelmistä. Jos olet nainen, joka voi tulla raskaaksi, lääkäri sulkee pois nykyisen raskauden mahdollisuuden ennen ORSERDU-hoidon aloittamista. Tämä saattaa sisältää raskaustestin.

#### Imetys

Et saa imettää ORSERDU-hoidon aikana ja viikkoon viimeisen ORSERDU-annoksen jälkeen. Hoidon aikana lääkäri keskustelee kanssasi mahdollisista riskeistä, jotka liittyvät ORSERDU-valmisteen käyttöön raskauden ja imetyksen aikana.

#### Hedelmällisyys

ORSERDU voi heikentää hedelmällisyyttä naisilla ja miehillä.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

ORSERDU-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Koska joillakin elästrantia käyttävillä potilailla on kuitenkin raportoitu uupumusta, heikkoutta ja univaikeuksia, näitä haittavaikutuksia kokevien potilaiden on noudatettava varovaisuutta ajaessa ja koneiden käytössä.

## **3. Miten ORSERDU-valmistettä otetaan**

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

ORSERDU on otettava ruoan kanssa. Vältä kuitenkin greippejä ja greippimehua ORSERDU-hoidon aikana (katso kohta 2, ORSERDU-valmisteen käyttö ruuan ja juoman kanssa). ORSERDU-valmisteen ottaminen ruoan kanssa saattaa vähentää pahoinvointia ja oksentelua.

Ota lääkeannoksesi suunnilleen samaan aikaan joka päivä. Tämä auttaa muistamaan lääkkeen oton.

ORSERDU-tabletit on nieltävä kokonaisina. Niitä ei saa pureskella, murskata tai jakaa ennen nielemistä. Älä ota tablettia, joka on rikki, murtunut tai muuten vaurioitunut.

Suositteltu ORSERDU-annos on yksi 345 mg (yksi 345 mg:n kalvopäällysteinen tabletti) kerran vuorokaudessa. Lääkäri kertoo sinulle otettavien tablettien tarkan määrän. Tietyissä tilanteissa (esim. jos sinulla on maksavaivoja, haittavaikutuksia tai jos käytät myös tiettyjä muita lääkkeitä, lääkäri voi neuvoa sinua ottamaan pienemmän ORSERDU-annoksen, esim. 258 mg (kolme 86 mg:n tablettia) kerran vuorokaudessa, 172 mg (kaksi 86 mg:n tablettia) kerran vuorokaudessa, tai 86 mg (yksi 86 mg:n tabletti) kerran vuorokaudessa.

### **Jos otat enemmän ORSERDU-valmistetta kuin sinun pitäisi**

Jos olet ottanut ORSERDU-valmistetta epähuomiossa enemmän kuin pitäisi, ota yhteyttä lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan. He päättävät jatkotoimista.

### **Jos unohdat ottaa ORSERDU-annoksen**

Jos unohdat ottaa ORSERDU-annoksen, ota se heti kun muistat. Voit silti ottaa unohtetun annoksen, jos sen oton määräajasta on kulunut enintään 6 tuntia. Jos on kulunut yli 6 tuntia tai oksennat annoksen ottamisen jälkeen, jätä annos väliin siltä päivältä ja ota seuraava annos tavalliseen aikaan seuraavana päivänä. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

### **Jos lopetat ORSERDU-valmisteen käytön**

Älä lopeta tämän lääkkeen käyttöä keskustelematta siitä ensin lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa. Jos ORSERDU-hoito lopetetaan, sairautesi voi pahentua.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos sinulla esiintyy seuraavia haittavaikutuksia:

**Hyvin yleinen** (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä ihmisellä 10:stä)

- Huono ruokahalu
- Pahoinvointi (kuvotus)
- Veren triglyseridi- ja kolesteroliarvot ovat koholla
- Oksentelu
- Väsymys (uupumus)
- Ruoansulatushäiriö
- Ripuli
- Veren kalsiumarvot ovat alentuneet
- Selkäkipu
- Kohonneet veren kreatiniiniarvot
- Nivelkipu
- Alentuneet veren natriumarvot
- Ummetus
- Päänsärky
- Kuumat aallot
- Vatsakipu
- Punasolujen vähäisyys, tämä mitataan verikokeiden avulla (anemia)
- Alentuneet veren kaliumarvot
- Kohonneet maksa-arvot, mikä mitataan verikokeiden avulla (alaniiniaminotransferaasi koholla, aspartaattiaminotransferaasi koholla)

**Yleinen** (saattaa esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 10:stä)

- Käsien tai jalkojen kipu (kipu raajassa)
- Heikkous (voimattomuus)
- Infektio kehon osissa, jotka keräävät ja poistavat virtsaa (virtsatieinfektio)
- Yskä
- Hengenahdistus (hengästyminen)
- Vaikeus nukahtaa ja pysyä unessa (unettomuus)
- Kohonneet maksa-arvot, tämä mitataan verikokeiden avulla (veren alkalinen fosfataasi koholla)
- Ihottuma

- Lymfosyyttien (yksi valkosolutyyppeistä) vähäisyys, mitattuna verikokeissa (lymfosyyttimäärä alentunut)
- Luukipu
- Huimaus
- Rintakipu, joka liittyy rinnan lihaksiin ja luihin (muskuloskeletaalinen rintakipu)
- Suun ja huulten tulehdus (stomatiitti)
- Pyörtyminen

**Melko harvinainen** (saattaa esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 100:sta)

- Suurentunut veritulppien riski
- Maksan vajaatoiminta (maksan toiminnan äkillinen heikkeneminen)

\* Sisältää haittavaikutukset, joiden osalta ORSERDU-valmisteen tarkkaa roolia ei voida arvioida taustalla olevan taudin vuoksi.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. ORSERDU-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän {EXP} jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat vaurioita pakkauksessa tai jos siinä on merkkejä avaamisesta.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä ORSERDU sisältää**

- Vaikuttava aine on elasestrantti.
  - \* Yksi kalvopäällysteinen 86 mg:n ORSERDU-tabletti sisältää 86,3 mg elasestranttia.
  - \* Yksi kalvopäällysteinen 345 mg:n ORSERDU-tabletti sisältää 345 mg elasestranttia.
- \* Muut aineet ovat:

#### Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa [E460]  
 Silikonoitu mikrokiteinen selluloosa  
 Krosprovidoni [E1202]  
 Magnesiumstearaatti [E470b]  
 Kolloidinen piidioksidi [E551]

#### Kalvopäällyste

Opadry II 85F105080 Blue, sisältää polyvinyylialkoholia [E1203], titaanidioksidia [E171], makrogolia [E1521], talkkia [E553b] ja briljanttisinisistä FCF alumiinilakkaa [E133]

## Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

ORSERDU toimitetaan kalvopäällysteisinä tabletteina alumiiniläpipainopakkauksissa.

### ORSERDU 86 mg kalvopäällysteiset tabletit

Sininen tai vaaleansininen, kaksoiskupera, pyöreä kalvopäällysteinen tabletti, jonka yhdellä puolella on painanteena ”ME” ja vastakkainen puoli on ilman merkintää. Likimääräinen halkaisija: 8,8 mm.

### ORSERDU 345 mg kalvopäällysteiset tabletit

Sininen tai vaaleansininen, kaksoiskupera, soikea kalvopäällysteinen tabletti, jonka yhdellä puolella on painanteena ”MH” ja vastakkainen puoli on ilman merkintää. Likimääräinen koko: 19,2 mm (pituus), 10,8 mm (leveys).

Yksi pakkaus sisältää 28 kalvopäällysteistä tablettia (4 läpipainopakkausta, joissa kussakin on 7 tablettia).

### **Myyntiluvan haltija**

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

### **Valmistaja**

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

tai

Berlin Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin  
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**België/Belgique/Belgien; България;**  
**Česká republika; Danmark; Eesti;**  
**Ελλάδα; Hrvatska; Ireland; Ísland;**  
**Κύπρος; Latvija; Lietuva;**  
**Luxembourg/Luxemburg;**  
**Magyarország; Malta; Nederland;**  
**Norge; Polska; Portugal; România;**  
**Slovenija; Slovenská republika;**  
**Suomi/Finland; Sverige**

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

### **Deutschland**

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

### **Italia**

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

### **Österreich**

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



**España**

Menarini Stemline España, S.L.U.

Tel: +34919490327

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Stemline Therapeutics B.V.

Tel: +44 (0)800 047 8675

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

**France**

Stemline Therapeutics B.V.

Tél: +33 (0)800 991014

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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<http://www.ema.europa.eu>.