Ovaj dokument sadrži odobrene informacije o lijeku za lijek ORSERDU, s istaknutim izmjenama u odnosu na prethodni postupak koji je utjecao na informacije o lijeku (EMEA/H/C/005898/II/0009). Više informacija dostupno je na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: [https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/orserdu](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/orserdu%22%20%5Ct%20%22_blank)

**PRILOG I.**

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

**1. NAZIV LIJEKA**

ORSERDU 86 mg filmom obložene tablete

ORSERDU 345 mg filmom obložene tablete

**2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

ORSERDU 86 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži elacestrantdiklorid u količini koja odgovara 86,3 mg elacestranta.

ORSERDU 345 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži elacestrantdiklorid u količini koja odgovara 345 mg elacestranta.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

**3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Filmom obložena tableta

ORSERDU 86 mg filmom obložene tablete

Plava do svijetlo plava bikonveksna okrugla filmom obložena tableta s utisnutom oznakom „ME“ na jednoj strani i bez oznake na suprotnoj strani. Približni promjer: 8,8 mm.

ORSERDU 345 mg filmom obložene tablete

Plava do svijetlo plava bikonveksna ovalna filmom obložena tableta s utisnutom oznakom „MH“ na jednoj strani i bez oznake na suprotnoj strani. Približna veličina: 19,2 mm (duljina), 10,8 mm (širina).

**4. KLINIČKI PODACI**

**4.1 Terapijske indikacije**

Lijek ORSERDU kao monoterapija indiciran je u liječenju žena u postmenopauzi kao i muškaraca s lokalno uznapredovalim ili metastatskim rakom dojke pozitivnim na estrogenske receptore (ER), negativnim na HER2 receptore i s aktivirajućom mutacijom gena *ESR1* u kojih je bolest napredovala nakon najmanje jedne linije endokrine terapije uključujući inhibitor CDK4/6.

**4.2 Doziranje i način primjene**

Liječenje lijekom ORSERDU treba započeti liječnik s iskustvom u primjeni antitumorske terapije.

Bolesnike s ER‑pozitivnim, HER2‑negativnim uznapredovalim rakom dojke odabire se za liječenje lijekom ORSERDU na temelju prisutnosti aktivirajuće mutacije gena *ESR1* u uzorcima plazme određene *in vitro* dijagnostičkim medicinskim proizvodom (IVD) s oznakom „CE“, namijenjenim za tu svrhu. Ako IVD medicinski proizvod s oznakom „CE“ nije dostupan, prisutnost aktivirajuće mutacije gena *ESR1* u uzorcima plazme potrebno je ocijeniti zamjenskim validiranim testom.

Doziranje

Preporučena doza je 345 mg (jedna filmom obložena tableta od 345 mg) jednom dnevno.

Maksimalna preporučena dnevna doza lijeka ORSERDU iznosi 345 mg.

Liječenje je potrebno nastaviti sve dok se opaža klinička korist ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

*Propuštena doza*

Ako se propusti doza, može se uzeti odmah ako je od uobičajenog vremena uzimanja prošlo manje od 6 sati. Ako je prošlo više od 6 sati, dozu toga dana treba preskočiti. Sljedećeg dana ORSERDU je potrebno uzeti u uobičajeno vrijeme.

*Povraćanje*

Ako bolesnik povraća nakon uzimanja doze lijeka ORSERDU, ne smije uzeti dodatnu dozu toga dana nego treba nastaviti prema uobičajenom rasporedu i sljedećeg dana uzeti dozu u uobičajeno vrijeme.

Prilagodbe doze

Preporučene prilagodbe doze elacestranta u bolesnika s nuspojavama (vidjeti dio 4.8) opisane su u tablicama 1 i 2:

**Tablica 1. Smanjenje doze lijeka ORSERDU u slučaju nuspojava**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Razina doze lijeka ORSERDU** | **Doza i raspored primjene** | **Broj i jačina tableta** |
| Smanjenje doze | 258 mg jednom dnevno | Tri tablete od 86 mg |

Ako je dozu potrebno dodatno smanjiti na manje od 258 mg jednom dnevno, primjenu lijeka ORSERDU treba prekinuti.

**Tablica 2: Smjernice za prilagodbu doze lijeka ORSERDU u slučaju nuspojava**

| **Težina** | **Prilagodba doze** |
| --- | --- |
| 2. stupanj | Potrebno je razmisliti o privremenom prekidu primjene lijeka ORSERDU do oporavka na ≤ 1. stupnja ili na početnu vrijednost. Zatim nastaviti s primjenom lijeka ORSERDU na istoj razini doze. |
| 3. stupanj | Privremeno prekinuti primjenu lijeka ORSERDU do oporavka na ≤ 1. stupnja ili na početnu vrijednost. Kad se nastavlja s terapijom, dozu je potrebno smanjiti na 258 mg.Ako se ponovi toksičnost 3. stupnja, primjenu lijeka ORSERDU treba privremeno prekinuti do oporavka na ≤ 1. stupnja ili na početnu vrijednost. S primjenom smanjene doze od 258 mg može se nastaviti prema odluci liječnika ako se u bolesnika ustanovi korist od liječenja. Ako se ponovi nuspojava 3. stupnja ili nepodnošljiva nuspojava, primjenu lijeka ORSERDU treba trajno obustaviti. |
| 4. stupanj | Privremeno prekinuti primjenu lijeka ORSERDU do oporavka na ≤ 1. stupnja ili na početnu vrijednost. Kad se nastavlja s terapijom, dozu je potrebno smanjiti na 258 mg.Ako se ponovi nuspojava 4. stupnja ili nepodnošljiva nuspojava, primjenu lijeka ORSERDU treba trajno obustaviti. |

Primjena lijeka ORSERDU s inhibitorima *CYP3A4*

Istodobnu primjenu s jakim ili umjerenim inhibitorima CYP3A4 treba izbjegavati i razmotriti istodobnu primjenu s nekim drugim lijekom koji minimalno ili uopće ne inhibira CYP3A4.

Ako je neophodno primijeniti jaki inhibitor CYP3A4, dozu elacestranta potrebno je smanjiti na 86 mg jednom dnevno, uz pažljivo praćenje podnošljivosti. Ako je neophodno primijeniti umjereni inhibitor CYP3A4, dozu elacestranta potrebno je smanjiti na 172 mg jednom dnevno, uz pažljivo praćenje podnošljivosti. Kod primjene umjerenih inhibitora CYP3A4 mogu se razmotriti naknadna smanjenja doze na 86 mg jednom dnevno na temelju podnošljivosti.

Ako se primjena inhibitora CYP3A4 prekine, dozu elacestranta potrebno je povećati na dozu koja se primjenjivala prije početka uzimanja inhibitora CYP3A4 (nakon 5 poluvremena eliminacije inhibitora CYP3A4) (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.2).

Kod istodobne primjene lijeka ORSERDU s blagim inhibitorima CYP3A4, prilagodba doze nije potrebna (vidjeti dio 4.5).

Primjena lijeka ORSERDU s *induktorima CYP3A4*

Istodobnu primjenu s jakim ili umjerenim induktorima CYP3A4 treba izbjegavati i razmotriti istodobnu primjenu s nekim drugim lijekom koji minimalno ili uopće ne inducira CYP3A4.

Ako je jaki ili umjereni induktor CYP3A4 potrebno primijeniti kratkotrajno (tj. ≤ 3 dana) ili s prekidima (tj. liječenje u trajanju ≤ 3 dana s razmakom od najmanje 2 tjedna ili 1 tjedna + 5 poluvremena eliminacije induktora CYP3A4, štogod je dulje), primjenu elacestranta nastavite bez povećanja doze.

Kod istodobne primjene lijeka ORSERDU s blagim induktorima CYP3A4, prilagodba doze nije potrebna (vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.2).

Posebne populacije

*Starije osobe*

Nije potrebna prilagodba doze na temelju dobi bolesnika. Za bolesnike u dobi ≥ 75 godina podaci su ograničeni (vidjeti dio 5.2).

*Oštećenje funkcije jetre*

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A). U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B), dozu lijeka ORSERDU treba smanjiti na 258 mg. Primjena elacestranta nije ispitana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C), pa nije moguće dati preporuke za dozu u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.4).

*Oštećenje funkcije bubrega*

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Primjena elacestranta nije ispitana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, pa nije moguće dati preporuke za dozu u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2).

*Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka ORSERDU u djece od rođenja do 18. godine nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

ORSERDU se primjenjuje peroralno.

Tablete treba progutati cijele. Prije gutanja, tablete se ne smiju žvakati, drobiti ili lomiti. Bolesnici trebaju uzimati dozu lijeka ORSERDU svakoga dana u približno isto vrijeme. ORSERDU se uzima s laganim obrokom. Primjena s hranom može također smanjiti mučninu i povraćanje (vidjeti dio 5.2).

**4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

**4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

*Oštećenje funkcije jetre*

ORSERDU se metabolizira u jetri, pa oštećena funkcija jetre može povećati rizik od nuspojava. Stoga je u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre lijek ORSERDU potrebno primjenjivati uz oprez i takve bolesnike treba redovito i pomno nadzirati zbog nuspojava. U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre, primjenu elacestranta u dozi od 258 mg jednom dnevno treba provoditi s oprezom (vidjeti dio 4.2). U nedostatku kliničkih podataka, elacestrant se ne preporučuje u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) (vidjeti dio 4.2).

*Istodobna primjena inhibitora CYP3A4*

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu lijeka ORSERDU s jakim inhibitorima CYP3A4 kao što su, između ostalih, klaritromicin, indinavir, itrakonazol, ketokonazol, lopinavir/ritonavir, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, sakvinavir, telaprevir, telitromicin, vorikonazol i grejp ili sok od grejpa. Potrebno je razmotriti istodobnu primjenu s nekim drugim lijekom koji minimalno ili uopće ne inhibira CYP3A4. Ako se primjena jakog inhibitora CYP3A4 ne može izbjeći, dozu lijeka ORSERDU potrebno je prilagoditi (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu lijeka ORSERDU s umjerenim inhibitorima CYP3A4 kao što su, između ostalih, aprepitant, ciprofloksacin, konivaptan, krizotinib, ciklosporin, diltiazem, dronedaron, eritromicin, flukonazol, fluvoksamin, sok od grejpa, imatinib, izavukonazol, tofisopam i verapamil. Potrebno je razmotriti istodobnu primjenu s nekim drugim lijekom koji minimalno ili uopće ne inhibira CYP3A4. Ako se primjena umjerenog inhibitora CYP3A4 ne može izbjeći, dozu lijeka ORSERDU potrebno je prilagoditi (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

*Istodobna primjena induktora CYP3A4*

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu lijeka ORSERDU i jakih induktora CYP3A4 kao što su, između ostalih, fenitoin, rifampicin, karbamazepin i gospina trava (*Hypericum perforatum*). Potrebno je razmotriti istodobnu primjenu s nekim drugim lijekom koji minimalno ili uopće ne inducira CYP3A4. Ako se primjena jakog induktora CYP3A4 ne može izbjeći, dozu lijeka ORSERDU potrebno je prilagoditi (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu lijeka ORSERDU i umjerenih induktora CYP3A4 kao što su, između ostalih, bosentan, cenobamat, dabrafenib, efavirenz, etravirin, lorlatinib, fenobarbital, primidon i sotorasib. Potrebno je razmotriti istodobnu primjenu s nekim drugim lijekom koji minimalno ili uopće ne inducira CYP3A4. Ako se primjena umjerenog induktora CYP3A4 ne može izbjeći, dozu lijeka ORSERDU potrebno je prilagoditi (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

*Tromboembolijski događaji*

Tromboembolijski događaji, često opaženi u bolesnika s uznapredovalim rakom dojke, zabilježeni su i u kliničkim ispitivanjima lijeka ORSERDU (vidjeti dio 4.8). To treba uzeti u obzir kad se lijek ORSERDU propisuje bolesnicima pod rizikom.

**4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

ORSERDU se primarno metabolizira putem CYP3A4 i supstrat je polipeptida za prijenos organskih aniona 2B1 (OATP2B1). ORSERDU je inhibitor efluksnih transportera P‑glikoproteina (P‑gp) i proteina koji uzrokuje rezistenciju raka dojke (engl. *Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP).

Učinak drugih lijekova na lijek ORSERDU

*Inhibitori CYP3A4*

Istodobna primjena itrakonazola, jakog inhibitora CYP3A4 (200 mg jednom dnevno tijekom 7 dana) s lijekom ORSERDU (172 mg jednom dnevno tijekom 7 dana) povećala je u zdravih ispitanika izloženost elacestrantu u plazmi (AUCinf) 5,3 puta, a vršnu koncentraciju (Cmax) 4,4 puta.

Fiziološki utemeljene farmakokinetičke (engl. *physiologically based pharmacokinetic*, PBPK) simulacije u bolesnika s rakom upućuju na to da istodobna primjena višestrukih dnevnih doza elacestranta od 345 mg i itrakonazola od 200 mg može povećati AUC i Cmax elacestranta u stanju dinamičke ravnoteže 5,5 odnosno 3,9 puta, što može povećati rizik od nuspojava.

PBPK simulacije u bolesnika s rakom upućuju na to da istodobna primjena višestrukih dnevnih doza elacestranta od 345 mg s umjerenim inhibitorima CYP3A4 može povećati AUC i Cmax elacestranta u stanju dinamičke ravnoteže 2,3 odnosno 1,9 puta uz flukonazol (200 mg jednom dnevno) i 3,9 odnosno 3,0 puta uz eritromicin (500 mg četiri puta dnevno), što može povećati rizik od nuspojava.

*Induktori CYP3A4*

Istodobna primjena rifampicina, jakog induktora CYP3A4 (600 mg jednom dnevno tijekom 7 dana) s jednom dozom lijeka ORSERDU od 345 mg, smanjila je u zdravih ispitanika izloženost elacestrantu u plazmi (AUCinf) za 86 %, a vršnu koncentraciju (Cmax) za 73 %, što može smanjiti djelovanje elacestranta.

PBPK simulacije u bolesnika s rakom upućuju na to da istodobna primjena višestrukih dnevnih doza elacestranta od 345 mg s rifampicinom od 600 mg može smanjiti AUC i Cmax elacestranta u stanju dinamičke ravnoteže za 84 % odnosno 77 %, što može smanjiti djelovanje elacestranta.

PBPK simulacije u bolesnika s rakom upućuju na to da istodobna primjena višestrukih dnevnih doza elacestranta od 345 mg s umjerenim induktorom CYP3A4, efavirenzom (600 mg) može smanjiti AUC i Cmax elacestranta u stanju dinamičke ravnoteže za 57 % odnosno 52 %, što može smanjiti djelovanje elacestranta.

*Inhibitori OATP2B1*

Elacestrant je supstrat OATP2B1 *in vitro*. U slučaju istodobne primjene lijeka ORSERDU s inhibitorima OATP2B1 potreban je oprez, jer se ne može isključiti mogućnost da će istodobna primjena inhibitora OATP2B1 povećati izloženost elacestrantu, što pak može povećati rizik od nuspojava.

Učinak lijeka ORSERDU na druge lijekove

*Supstrati P-glikoproteina*

Istodobna primjena lijeka ORSERDU (345 mg, jednostruka doza) s digoksinom (0,5 mg, jednostruka doza) povećala je izloženost digoksinu za 27 % u vrijednosti Cmax i 13 % u vrijednosti AUC. Potrebno je pratiti primjenu digoksina i, prema potrebi, smanjiti dozu.

Istodobna primjena lijeka ORSERDU s drugim supstratima P‑gp‑a može povećati njihovu koncentraciju, a to može pojačati nuspojave povezane sa supstratima P‑gp‑a. Dozu istodobno primjenjivanih supstrata P‑gp‑a treba smanjiti u skladu sa sažetkom opisa svojstava lijeka tih supstrata.

*Supstrati BCRP‑a*

Istodobna primjena lijeka ORSERDU (345 mg, jednostruka doza) s rosuvastatinom (20 mg, jednostruka doza) povećala je izloženost rosuvastatinu za 45 % u vrijednosti Cmax i 23 % u vrijednosti AUC. Potrebno je pratiti primjenu rosuvastatina i, prema potrebi, smanjiti dozu.

Istodobna primjena lijeka ORSERDU i drugih supstrata BCRP‑a može povećati njihovu koncentraciju, a to može pojačati nuspojave povezane sa supstratima BCRP‑a. Dozu istodobno primjenjivanih supstrata BCRP‑a treba smanjiti u skladu sa sažetkom opisa svojstava lijeka tih supstrata.

**4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u muškaraca i žena

ORSERDU se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.Na temelju mehanizma djelovanja elacestranta i rezultata ispitivanja reproduktivne toksičnosti u životinja, ORSERDU može naštetiti fetusu kada se primjenjuje u trudnica. Ženama reproduktivne dobi treba savjetovati da primjenjuju učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom ORSERDU i još tjedan dana nakon posljednje doze lijeka.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni elacestranta u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). ORSERDU se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju. Prije početka liječenja lijekom ORSERDU potrebno je isključiti trudnoću u žena reproduktivne dobi. Ako bolesnica zatrudni tijekom liječenja lijekom ORSERDU, treba je upozoriti na moguće štetno djelovanje na fetus i potencijalnu opasnost od pobačaja.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se elacestrant/metaboliti u majčino mlijeko. Zbog mogućeg nastanka ozbiljnih nuspojava u dojene djece, preporučuje se da žene ne doje dok se liječe lijekom ORSERDU i još tjedan dana nakon posljednje doze lijeka ORSERDU.

Plodnost

Na temelju podataka dobivenih u ispitivanjima na životinjama (vidjeti dio 5.3) i mehanizma djelovanja, lijek ORSERDU može utjecati na plodnost u žena i muškaraca reproduktivnog potencijala.

**4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

ORSERDU ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, kako su u nekih bolesnika koji su uzimali elacestrant zabilježeni umor, astenija i nesanica (vidjeti dio 4.8), bolesnici kojima se pojave te nuspojave moraju postupati s oprezom kada upravljaju vozilima ili strojevima.

**4.8 Nuspojave**

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće (≥ 10 %) nuspojave lijeka ORSERDU bile su mučnina, povišeni trigliceridi, povišen kolesterol, povraćanje, umor, dispepsija, proljev, snižena razina kalcija, bol u leđima, povišen kreatinin, artralgija, snižena razina natrija, konstipacija, glavobolja, navala vrućine, bol u abdomenu, anemija, snižena razina kalija i povišena alanin aminotransferaza. Najčešće nuspojave elacestranta ≥ 3. stupnja (≥ 2 %) bile su mučnina (2,7 %), povišen AST (2,7 %), povišen ALT (2,3 %), anemija (2 %), bol u leđima (2 %) i bol u kostima (2 %).

Ozbiljne nuspojave zabilježene u ≥ 1 % bolesnika uključivale su mučninu, dispneju i (vensku) tromboemboliju.

Nuspojave koje su dovele do prekida primjene lijeka u ≥ 1 % bolesnika uključivale su mučninu i smanjeni apetit.

Nuspojave koje su dovele do smanjenja doze u ≥ 1 % bolesnika uključivale su mučninu.

Nuspojave koje su dovele do privremenog prekida primjene doze u ≥ 1 % bolesnika bile su mučnina, bol u abdomenu, povišena alanin aminotransferaza, povraćanje, osip, bol u kostima, smanjeni apetit, povišena aspartat aminotransferaza i proljev.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave navedene u popisu u nastavku pokazuju izloženost elacestrantu u 301 bolesnika s rakom dojke u tri otvorena ispitivanja (RAD1901-005, RAD1901-106 i RAD1901-308) u kojima su bolesnici primali elacestrant u dozi od 400 mg jednom dnevno kao jedini lijek. Učestalosti nuspojava temelje se na učestalostima štetnih događaja svih uzroka zabilježenih u bolesnika izloženih elacestrantu u preporučenoj dozi u ciljnoj indikaciji, pri čemu se učestalosti promjena laboratorijskih parametara temelje na pogoršanju za najmanje 1 stupanj i porast na ≥ 3. stupnja u odnosu na početak ispitivanja. Medijan trajanja liječenja iznosio je 85 dana (raspon od 5 do 1288).

Učestalosti nuspojava iz kliničkih ispitivanja temelje se na učestalostima štetnih događaja svih uzroka, što znači da se udio događaja neke nuspojave ne mora odnositi na ovaj lijek, nego na druge uzroke kao što su bolest, neki drugi lijek ili nepovezani uzroci.

Klasifikacija učestalosti nuspojava lijeka definirana je na temelju sljedeće konvencije i temelji se na smjernicama Vijeća međunarodnih organizacija medicinskih znanosti (engl. *Council for International Organizations of Medical Sciences*, CIOMS): vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000) ili nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

**Tablica 3: Nuspojave u bolesnika s metastatskim rakom dojke liječenih dozom od 345 mg elacestranta u monoterapiji**

|  | **Elacestrant****N = 301** |
| --- | --- |
| **Infekcije i infestacije** | često | infekcija mokraćnog sustava |
| **Poremećaji krvi i limfnog sustava** | vrlo često | anemija |
| često  | smanjen broj limfocita |
| **Poremećaji metabolizma i prehrane** | vrlo često | smanjen apetit |
| **Psihijatrijski poremećaji** | često | nesanica |
| **Poremećaji živčanog sustava** | vrlo često | glavobolja |
| često | omaglica, sinkopa |
| **Krvožilni poremećaji** | vrlo često | navala vrućine\* |
| manje često | tromboembolija (venska)\* |
| **Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja** | često | dispneja, kašalj\*  |
| **Poremećaji probavnog sustava** | vrlo često | mučnina, povraćanje, proljev, konstipacija, bol u abdomenu\*, dispepsija\* |
| često | stomatitis |
| **Poremećaji jetre i žuči** | manje često | akutno zatajenje jetre |
| **Poremećaji kože i potkožnog tkiva** | često | osip\* |
| **Poremećaji mišićno‑koštanog sustava i vezivnog tkiva** | vrlo često | artralgija, bol u leđima |
| često | bol u udovima, mišićno-koštana bol prsišta\*, bol u kostima |
| **Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene** | vrlo često | umor  |
| često | astenija  |
| **Pretrage** | vrlo često | povišena aspartat aminotransferaza, povišeni trigliceridi, povišen kolesterol, povišena alanin aminotransferaza, snižen kalcij, povišen kreatinin, snižen natrij, snižen kalij |
| često | povišena alkalna fosfataza u krvi |

\*Incidencija predstavlja grupiranje sličnih pojmova.

Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i padajućoj učestalosti.

Opis odabranih nuspojava

*Mučnina*

Mučnina je zabilježena u 35 % bolesnika. Događaji mučnine 3. do 4. stupnja zabilježeni su u 2,5 % bolesnika. Mučnina je većinom zabilježena rano, s medijanom vremena do prve pojave od 14 dana (raspon: od 1 do 490 dana). Mučnina se pojavljivala češće u 1. ciklusu i od 2. ciklusa nadalje, no incidencija mučnine bila je uglavnom niža u kasnijim ciklusima (tj. tijekom vremena). Profilaktičko liječenje mučnine propisano je u 12 (5 %) ispitanika u skupini koja je uzimala elacestrant, a 28 (11,8 %) ispitanika primalo je antiemetike za liječenje mučnine tijekom razdoblja liječenja u ispitivanju.

*Starije osobe*

U ispitivanju RAD1901-308, 104 bolesnika koji su primali elacestrant bilo je u dobi ≥ 65 godina, a 40 bolesnika ≥ 75 godina. Poremećaji probavnog sustava češće su zabilježeni u bolesnika u dobi ≥ 75 godina. Pri praćenju nuspojava nastalih tijekom liječenja koje provodi nadležni liječnik, kad se odabiru individualno prilagođene intervencije, potrebno je uzeti u obzir bolesnikovu dob i komorbiditete.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Predoziranje**

Najviša primijenjena doza lijeka ORSERDU u kliničkim ispitivanjima iznosila je 1000 mg dnevno. Nuspojave povezane s primjenom doza viših od preporučene doze bile su u skladu s utvrđenim sigurnosnim profilom lijeka (vidjeti dio 4.8). Čini se da su učestalost i težina poremećaja probavnog sustava (bol u abdomenu, mučnina, dispepsija i povraćanje) bile ovisne o dozi. Nema poznatog antidota za predoziranje lijekom ORSERDU. Bolesnik se mora pomno pratiti, a u slučaju predoziranja potrebno je uvesti potporno liječenje.

**5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

**5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Endokrina terapija, antiestrogeni, ATK oznaka: L02BA04

Mehanizam djelovanja

Elacestrant, tetrahidronaftalenski spoj, snažan je, selektivni i peroralno aktivan antagonist estrogenskih receptora-α (ERα) koji dovodi do njihove razgradnje.

Farmakodinamički učinci

Elacestrant inhibira rast o estradiolu ovisnih i neovisnih ERα-pozitivnih stanica raka dojke, uključujući modele koji sadrže mutacije gena za estrogenski receptor 1 (*ESR1)*. U bolesnika prethodno izlaganih višestrukim endokrinim terapijama, elacestrant je pokazao snažnu antitumorsku aktivnost u modelima ksenografta koji su sadržavali gen *ESR1* divljeg tipa ili mutacije gena *ESR1* u domeni vezivanja liganda.

U bolesnika s ER+ uznapredovalim rakom dojke s medijanom od 2,5 prethodnih linija endokrine terapije koji su primali elacestrantdiklorid u dozi od 400 mg (345 mg elacestranta) dnevno, medijan smanjenja preuzimanja analoga estrogena 16α-18F-fluoro-17β-estradiol (FES) u tumorske stanice od početka ispitivanja do 14. dana iznosio je 88,7 %, što pokazuje smanjenu raspoloživost estrogenskog receptora i antitumorsku aktivnost mjereno metodom FES-PET/CT u bolesnika koji su prethodno primali endokrine terapije.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost primjene lijeka ORSERDU u bolesnika s ER+/HER2- uznapredovalim rakom dojke nakon prethodne endokrine terapije u kombinaciji s inhibitorom CDK4/6 procijenjene su u ispitivanju RAD1901-308, randomiziranom, otvorenom multicentričnom, aktivnim komparatorom kontroliranom ispitivanju u kojemu se lijek ORSERDU uspoređivao sa standardnom skrbi (engl. *standard of care*, SOC) (fulvestrant za bolesnike s metastatskom bolešću koji su prethodno primali inhibitore aromataze ili inhibitori aromataze za one s metastatskom bolešću koji su primali fulvestrant). Prikladni bolesnici bile su žene u postmenopauzi i muškarci u kojih je bolest recidivirala ili napredovala uz najmanje 1 i ne više od 2 prethodne linije endokrine terapije. U svih je bolesnika procjena općeg stanja prema Istočnoj suradnoj skupini za onkologiju (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) morala biti 0 ili 1 i morali su imati procjenjive lezije prema kriterijima za procjenu terapijskog odgovora kod solidnih tumora (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST) verzija 1.1, tj. mjerljivu bolest ili samo bolest kostiju s procjenjivim lezijama. Prethodne endokrine terapije morale su uključivati kombinaciju terapije inhibitorom CDK4/6 i ne više od 1 prethodne linije citotoksične kemoterapije za liječenje metastatskog raka dojke. Bolesnici su morali biti prikladni za endokrinu monoterapiju. Bolesnici sa simptomatskom metastatskom visceralnom bolešću, bolesnici sa srčanim komorbiditetima i oni s teškim oštećenjem funkcije jetre bili su isključeni.

Ukupno 478 bolesnika randomizirano je u omjeru 1:1 na peroralnu primjenu 400 mg elacestrantdiklorida dnevno (345 mg elacestranta) ili na liječenje standardnom skrbi (SOC) (239 je primalo elacestrant, a 239 SOC), uključujući ukupno 228 bolesnika (47,7 %) s mutacijama *ESR1* na početku (115 bolesnika primalo je elacestrant, a 113 bolesnika SOC). Od 239 bolesnika randomiziranih u skupinu SOC, 166 ih je primalo fulvestrant, a 73 inhibitor aromataze koji je uključivao anastrozol, letrozol ili eksemestan. Randomizacija je bila stratificirana na temelju statusa mutacija *ESR1* (ESR1‑mut naspram ESR1-mut-nd [nisu detektirane mutacije ESR1]), prethodnog liječenja fulvestrantom („da“ naspram „ne“) i visceralnih metastaza („da“ naspram „ne“). Mutacijski status gena *ESR1* određen je pomoću cirkulirajuće tumorske deoksiribonukleinske kiseline (ctDNA) u krvi upotrebom testa Guardant360 CDx i bio je ograničen na *ESR1* pogrešne (engl. *missense*)mutacije u domeni vezivanja liganda (između kodona 310 i 547)*.*

Medijan dobi bolesnika (ORSERDU naspram standardna skrb) iznosio je na početku ispitivanja 63,0 godina (raspon: 24 - 89) naspram 63,0 (raspon: 32 - 83), dok je 45,0 % bolesnika bilo starije od 65 godina (43,5 naspram 46,4). Većina bolesnika bile su žene (97,5 % naspram 99,6 %) i većinu su činili bijelci (88,4 % naspram 87,2 %), a zatim Azijci (8,4 % naspram 8,2 %), crnci ili Afroamerikanci (2,6 % naspram 4,1 %) i ostali/nepoznato (0,5 % naspram 0,5 %). Opće stanje bolesnika prema ECOG‑u iznosilo je na početku 0 (59,8 % naspram 56,5 %), 1 (40,2 % naspram 43,1 %) ili > 1 (0 % naspram 0,4 %). Demografski podaci bolesnika s *ESR1*-mutiranim tumorima bili su većinom reprezentativni za širu populaciju u ispitivanju. Medijan trajanja izloženosti lijeku ORSERDU bio je 2,8 mjeseci (raspon: od 0,4 do 24,87).

Mjera primarnog ishoda djelotvornosti bilo je preživljenje bez progresije bolesti (engl. *Progression‑free survival*, PFS), prema procjeni neovisnog povjerenstva (engl. *Independent Review Committee*, IRC) u svih bolesnika, tj. uključujući bolesnike s mutacijom gena *ESR1*, i u bolesnika s mutacijama gena *ESR1.* Statistički značajna korist s obzirom na PFS opažena je u svih bolesnika s medijanom PFS‑a od 2,79 mjeseci u skupini koja je uzimala ORSERDU, u usporedbi s 1,91 mjesecom u skupini na standardnoj skrbi (HR = 0,70, 95 % CI: 0,55; 0,88). Rezultati djelotvornosti u bolesnika s mutacijama gena *ESR1* prikazani su u tablici 4 i slici 1.

**Tablica 4: Rezultati djelotvornosti u bolesnika s mutacijama gena *ESR1* (prema zaslijepljenom povjerenstvu za procjenu slikovnih podataka)**

|   | **ORSERDU** | **Standardna skrb** |
| --- | --- | --- |
| **Preživljenje bez progresije bolesti (PFS)** | **N = 115** | **N = 113** |
| Broj PFS događaja, n (%) | 62 (53,9) | 78 (69,0) |
| Medijan PFS, mjeseci\* (95 % CI) | 3,78 (2,17; 7,26) | 1,87 (1,87; 2,14) |
| Omjer hazarda\*\* (95 % CI) | 0,546 (0,387; 0,768) |
| p-vrijednost (stratificirani log-rang test) | 0,0005 |
| Ukupno preživljenje (OS) | **N = 115** | **N = 113** |
| Broj OS događaja, n (%) | 61 (53) | 60 (53,1) |
| Medijan OS, mjeseci\* (95 % CI) | 24,18 (20,53; 28,71) | 23,49 (15,64; 29,90) |
| Omjer hazarda\*\* (95 % CI) | 0,903 (0,629; 1,298) |

CI = interval pouzdanosti; *ESR1*= estrogenski receptor 1; PFS = preživljenje bez progresije bolesti

\*Kaplan-Meirova procjena; 95 % CI na temelju Brookmeyer-Crowleyeve metode pomoću linearne transformacije.

\*\*Stratifikacija prema prethodnom liječenju fulvestrantom („da“ naspram „ne“) i visceralnim metastazama („da“ naspram „ne“) na temelju Coxova modela proporcionalnih hazarda.

Datum prestanka prikupljanja podataka: 6. rujna 2021. za PFS i 2. rujna 2022. za OS.

**Slika 1: Preživljenje bez progresije bolesti u bolesnika s mutacijom *ESR1* (prema zaslijepljenom povjerenstvu za procjenu slikovnih podataka)**

Vjerojatnost preživljenja bez progresije bolesti (%)

Vrijeme (mjeseci)

1: ORSERDU

2: Standardna skrb

1: ORSERDU

2: Standardna skrb

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka ORSERDU u svim podskupinama pedijatrijske populacije za liječenje raka dojke (vidjeti dio 4.2).

**5.2 Farmakokinetička svojstva**

Peroralna bioraspoloživost elacestranta iznosi približno 10 %. Nakon doziranja jednom dnevno, stanje dinamičke ravnoteže postignuto je do 6. dana. Cmax i AUC povećavaju se neznatno više nego proporcionalno dozi za doze ≥ 50 mg (u obliku soli).

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene, elacestrant se brzo apsorbirao i postigao Cmax unutar 1 ˗ 4 sata. Nakon primjene jednokratne doze elacestranta od 345 mg u sitom stanju, geometrijska sredina Cmax iznosila je 52,86 ng/ml (35,2 % koeficijent varijacije [CV %]), a AUCinf 1566 ng\*h/ml (38,4 % CV). Predviđa se da će u stanju dinamičke ravnoteže medijan [min, maks] koncentracije u plazmi 4 h nakon primjene doze (C4h) iznositi 108 ng/ml [27,5; 351], a AUC 2190 ng\*h/ml [461; 8470].

*Utjecaj hrane*

U usporedbi s primjenom natašte, primjena tablete elacestranta od 345 mg uz visokokaloričan obrok s visokim udjelom masti povećala je Cmax i AUC za 40 % odnosno 20 %. Kada je tableta primijenjena uz lagani obrok, vrijednosti Cmax i AUC povećale su se na sličan način, tj. za 30 % odnosno 20 %. Ingestija s hranom može smanjiti gastrointestinalne nuspojave.

*Utjecaj prijenosnika P-gp‑a na elacestrant*

Elacestrant je supstrat P-gp‑a. Prijenos je zasićen pri dozama od 258 mg i 345 mg. Budući da nema dostupnih kliničkih podataka o primjeni elacestranta u nižim dozama od 86 mg i 172 mg istodobno s inhibitorom P‑gp-a, ne može se isključiti mogućnost da istodobna primjena s inhibitorom P-gp-a može povećati apsorpciju pri nižim dozama elacestranta.

Distribucija

Vezivanje elacestranta na proteine plazme iznosi > 99 % i ne ovisi o koncentraciji i statusu oštećenja funkcije jetre. Elacestrant prolazi kroz krvno‑moždanu barijeru ovisno o dozi. Nakon primjene elacestranta u dozama od 200 mg odnosno 500 mg jednom dnevno tijekom 7 uzastopnih dana, medijan koncentracija elacestranta u cerebrospinalnoj tekućini iznosio je 0,0966 ng/ml odnosno 0,155 ng/ml.

Na temelju analize populacijske farmakokinetike, elacestrant se opsežno raspodjeljuje u tkiva s prividnim perifernim volumenom distribucije od 5411 l. Prividni centralni volumen distribucije elacestranta u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 422 l.

Biotransformacija

Elacestrant je bio manje zastupljena komponenta u ljudskoj plazmi (< 10 % radioaktivnosti u plazmi). Glavni metabolit u ljudskoj plazmi bio je glukuronid 4-[2-(etilamino)etil]benzoatne kiseline (EAEBA) (približno 41 % radioaktivnosti u plazmi). Elacestrant se primarno metabolizira putem CYP3A4, uz mogući mali doprinos enzima CYP2A6 i CYP2C9.

Eliminacija

Predviđa se da je poluvrijeme elacestranta približno 30 sati. Nakon primjene jednokratne doze, srednja vrijednost (% CV) klirensa elacestranta iznosila je 220,3 l/h (38,4 %). U stanju dinamičke ravnoteže, predviđa se da je srednja vrijednost (% CV) klirensa elacestranta 186 l/h (43,5 %).

Nakon jednokratne peroralne doze od 345 mg radioaktivno obilježenog elacestranta, 81,5 % (većinom nepromijenjenog) pronađeno je u stolici, a 7,53 % (nepromijenjenog u tragovima) pronađeno je u urinu. Klirens elacestranta putem bubrega vrlo je nizak (≤ 2,3 ml/min) i eliminira se oksidativnim metabolizmom i izlučivanjem u stolici.

Posebne populacije

*Utjecaj dobi, tjelesne težine i spola*

Na temelju podataka analize populacijske farmakokinetike u bolesnika s rakom, nije potrebna prilagodba doze na temelju tjelesne težine, dobi i spola.

*Oštećenje funkcije jetre*

Nakon primjene jednokratne doze elacestranta od 176 mg, vrijednosti Cmax i AUC u ispitanika iz skupine s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A) bile su slične onima u ispitanika iz skupine s normalnom funkcijom jetre. U skupini s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B) zabilježena su značajna povećanja vrijednosti AUC0–t (76 %) i AUC0–∞ (83 %) u odnosu na skupinu s normalnom funkcijom jetre. Vrijednosti Cmax u skupini s normalnom funkcijom i onoj s umjerenim oštećenjem funkcije bile su slične.

Geometrijska sredina poluvremena eliminacije (t1/2) imala je tendenciju povećanja s povećanjem težine oštećenja funkcije jetre. Elacestrant nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C).

U simulaciji pomoću PBPK modela elacestranta primjenjivanog u dozi od 345 mg, očekivalo se da će se u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre AUC i Cmax u stanju dinamičke ravnoteže povećati za 2,14 odnosno 1,92 puta u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom jetre.

**5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Elacestrant je pokazao nisku razinu akutne toksičnosti. U ispitivanju toksičnosti ponovljenih doza u štakora i majmuna, za opažene učinke bilo je odgovorno antiestrogensko djelovanje elacestranta, osobito u reproduktivnom sustavu ženki, ali i u drugim organima osjetljivim na hormone kao što su mliječne žlijezde, hipofiza i testisi. Sporadična emeza i proljev zabilježeni su u majmuna. Nadalje, u dugotrajnim ispitivanjima (26 tjedana u štakora i 39 tjedana u *cynomolgus* majmuna), opažena je povećana vakuolizacija epitela sluznice nežljezdanog dijela želuca u štakora, a infiltrati vakuoliziranih makrofaga u tankom crijevu zabilježeni su i u štakora i majmuna. U majmuna je ovaj učinak opažen pri razini sistemske izloženosti koja je bila približno 70 % izloženosti u ljudi.

Elacestrant nije pokazao genotoksičan potencijal u Amesovom testu, testu kromosomskih aberacija u ljudskim limfocitima i u mikronukleusnom testu u štakora.

Nisu provedena ispitivanja plodnosti u životinja. U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza, učinci povezani s plodnošću opaženi su u reproduktivnom sustavu ženki štakora i majmuna; do tih je učinaka došlo pri izloženostima nižim od izloženosti ljudi pri maksimalnoj preporučenoj dozi za čovjeka (engl. *maximum recommended human dose*, MRHD). Pri razinama izloženosti 2,7 puta većim od onih u ljudi, opažena je i smanjena celularnost Leydigovih stanica u testisima štakora.

U ispitivanjima embriofetalnog razvoja u štakora, peroralna primjena elacestranta rezultirala je toksičnošću u majki (gubitak tjelesne težine, slaba konzumacija hrane, crveni iscjedak iz vulve) i povećanim resorpcijama, povećanim postimplantacijskim gubitkom i smanjenim brojem živih fetusa i fetalnim varijacijama i malformacijama pri izloženostima nižim od izloženosti ljudi pri MRHD‑u.

**6. FARMACEUTSKI PODACI**

**6.1 Popis pomoćnih tvari**

Jezgra tablete

mikrokristalična celuloza [E460]

silicificirana mikrokristalična celuloza

krospovidon [E1202]

magnezijev stearat [E470b]

koloidni silicijev dioksid [E551]

Film ovojnica

*Opadry II 85F105080 Blue*, sadrži poli(vinilni alkohol) [E1203], titanijev dioksid [E171], makrogol [E1521], talk [E553b] i bojilo *Brilliant Blue FCF Aluminium Lake* [E133].

**6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

**6.3 Rok valjanosti**

3 godine

**6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

**6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

ORSERDU je pakiran u aluminij-aluminij blisterima koji se nalaze u kartonskoj kutiji.

ORSERDU 86 mg filmom obložene tablete

Pakiranje koje sadrži 28 filmom obloženih tableta: 4 blistera, svaki sa 7 tableta

ORSERDU 345 mg filmom obložene tablete

Pakiranje koje sadrži 28 filmom obloženih tableta: 4 blistera, svaki sa 7 tableta

**6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Stemline Therapeutics B.V.

Basisweg 10

1043 AP Amsterdam

Nizozemska

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/23/1757/001

EU/1/23/1757/002

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 15. rujna 2023.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

**A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

**B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

**C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

**D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

Stemline Therapeutics B.V.

Basisweg 10

1043 AP Amsterdam

Nizozemska

Berlin Chemie AG

Glienicker Weg 125

12489 Berlin

Njemačka

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

* **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

* **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

* na zahtjev Europske agencije za lijekove;
* prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**

**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

A. OZNAČIVANJE

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

ORSERDU 86 mg filmom obložene tablete

elacestrant

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 86,3 mg elacestranta (u obliku diklorida).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

28 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Primjena kroz usta.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Stemline Therapeutics B.V.

Basisweg 10

1043 AP Amsterdam

Nizozemska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/23/1757/001

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

ORSERDU 86 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC

SN

NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER**

**1. NAZIV LIJEKA**

ORSERDU 86 mg filmom obložene tablete

elacestrant

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Stemline Therapeutics B.V.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

ORSERDU 345 mg filmom obložene tablete

elacestrant

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 345 mg elacestranta (u obliku diklorida).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Filmom obložena tableta

28 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Primjena kroz usta.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Stemline Therapeutics B.V.

Basisweg 10

1043 AP Amsterdam

Nizozemska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/23/1757/002

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

ORSERDU 345 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC

SN

NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER**

**1. NAZIV LIJEKA**

ORSERDU 345 mg filmom obložene tablete

elacestrant

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Stemline Therapeutics B.V.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

B. UPUTA O LIJEKU

**Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika**

**ORSERDU 86 mg filmom obložene tablete**

**ORSERDU 345 mg filmom obložene tablete**

elacestrant

Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

1. Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
2. Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
3. Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
4. Ako primijetite bilo koju nuspojavu potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

**Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je ORSERDU i za što se koristi

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek ORSERDU

3. Kako uzimati lijek ORSERDU

4. Moguće nuspojave

5. Kako čuvati lijek ORSERDU

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

**1. Što je ORSERDU i za što se koristi**

**Što je ORSERDU**

ORSERDU sadrži djelatnu tvar elacestrant koja pripada skupini lijekova koji dovode do selektivne razgradnje estrogenskih receptora.

**Za što se koristi lijek ORSERDU**

Ovaj se lijek upotrebljava za liječenje žena u postmenopauzi i odraslih muškaraca sa specifičnom vrstom raka dojke koji je napredovao ili se proširio na druge dijelove tijela (metastazirao). Može se primjenjivati za liječenje raka dojke koji je pozitivan na receptor estrogena, što znači da stanice raka imaju na svojoj površini receptore za hormon estrogen, i koji je negativan na receptor za ljudski epidermalni čimbenik rasta 2 (HER2), što znači da stanice raka na svojoj površini nemaju ovaj receptor ili je on prisutan samo u maloj količini. ORSERDU se primjenjuje kao monoterapija (primjenjuje se sam) u bolesnika u kojih rak nije reagirao ili je dalje napredovao nakon najmanje jedne linije hormonskog liječenja koje je uključivalo inhibitor CDK 4/6 i koji imaju određene promjene (mutacije) u genu pod nazivom *ESR1*.

Liječnik će Vam uzeti uzorak krvi koji će se testirati na te mutacije gena *ESR1*. Da bi se započelo liječenje lijekom ORSERDU, rezultat mora biti pozitivan.

**Kako djeluje lijek ORSERDU**

Receptori estrogena skupina su proteina koji se nalaze unutar stanice. Oni se aktiviraju kada se na njih veže hormon estrogen. Vezivanjem za te receptore, estrogen može u nekim slučajevima poticati rast i umnažanje stanica raka. ORSERDU sadrži djelatnu tvar elacestrant koja se vezuje na receptore estrogena u stanicama raka i zaustavlja njihovo djelovanje. Blokiranjem i uništavanjem receptora estrogena, ORSERDU može smanjiti rast i širenje raka dojke i pomoći ubiti stanice raka.

Ako imate bilo kakvih pitanja o tome kako ORSERDU djeluje ili zašto Vam je propisan ovaj lijek, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

**2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek ORSERDU**

**Nemojte primjenjivati ORSERDU ako:**

- ako ste alergični na elacestrant ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

**Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete lijek ORSERDU.

1. ako imate bolest jetre (primjeri bolesti jetre uključuju cirozu [nastanak ožiljaka na jetri], oštećenje funkcije jetre ili kolestatsku žuticu [žućkasto obojena koža i bjeloočnice zbog smanjenog istjecanja žuči iz jetre]). Liječnik će Vas redovito i pomno pratiti zbog nuspojava.

Time što imate uznapredovali rak dojke možete biti pod povećanim rizikom od nastanka krvnih ugrušaka u venama (vrsta krvnih žila). Nije poznato povećava li ORSERDU taj rizik.

**Djeca i adolescenti**

ORSERDU se ne smije davati djeci i adolescentima mlađima od 18 godina.

**Drugi lijekovi i ORSERDU**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Tako je zbog toga što ORSERDU može utjecati na način djelovanja nekih drugih lijekova. Osim toga, neki drugi lijekovi mogu utjecati na način na koji djeluje ORSERDU.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

1. antibiotike za liječenje bakterijskih infekcija (kao što su ciprofloksacin, klaritromicin, eritromicin, rifampicin, telitromicin)
2. lijekove za liječenje niske razine natrija u krvi (kao što je konivaptan)
3. lijekove za liječenje depresije (kao što su nefazodon ili fluvoksamin)
4. lijekove za liječenje tjeskobe i ustezanja od alkohola (kao što je tofisopam)
5. lijekove za liječenje drugih vrsta raka (kao što su krizotinib, dabrafenib, imatinib, lorlatinib ili sotorasib)
6. lijekove za liječenje visokog krvnog tlaka ili bola u prsištu (kao što su bozentan, diltiazem ili verapamil)
7. lijekove za liječenje gljivičnih infekcija (kao što su flukonazol, izavukonazol, itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol ili vorikonazol)
8. lijekove za liječenje HIV infekcije (kao što su efavirenz, etravirin, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, sakvinavir ili telaprevir)
9. lijekove za liječenje nepravilnih otkucaja srca (kao što sui digoksin, dronedaron ili kinidin)
10. lijekove koji se primjenjuju kod transplantacije organa kako bi se spriječilo odbacivanje (kao što je ciklosporin)
11. lijekove za sprječavanje kardiovaskularnih događaja i liječenje visokih razina kolesterola (kao što je rosuvastatin)
12. lijekove za sprječavanje napadaja (kao što su karbamazepin, cenobamat, fenobarbital, fenitoin ili primidon)
13. lijekove za liječenje povraćanja (kao što je aprepitant)
14. biljne lijekove za liječenje depresije koji sadrže gospinu travu

**ORSERDU s hranom i pićem**

Dok se liječite lijekom ORSERDU, nemojte piti sok od grejpa ili jesti grejp jer to može promijeniti količinu lijeka ORSERDU u tijelu i pojačati nuspojave lijeka ORSERDU (pogledajte dio 3. „Kako uzimati lijek ORSERDU“.

**Trudnoća, dojenje i plodnost**

Ovaj lijek smiju uzimati samo žene u postmenopauzi i muškarci.

Trudnoća

ORSERDU može naštetiti nerođenom djetetu. Ne smijete uzimati ORSERDU ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete. Ako mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ako ste žena koja bi mogla zatrudnjeti, morate primjenjivati učinkovitu kontracepciju dok uzimate lijek ORSERDU i još jedan tjedan nakon prestanka liječenja lijekom ORSERDU. Upitajte liječnika koje su prikladne metode. Ako ste žena koja bi mogla zatrudnjeti, liječnik će isključiti mogućnost da ste trudni prije nego što započnete liječenje lijekom ORSERDU. To može uključivati testiranje na trudnoću.

Dojenje

Ne smijete dojiti za vrijeme liječenja lijekom ORSERDU i još tjedan dana nakon posljednje doze lijeka ORSERDU. Tijekom liječenja liječnik će Vam objasniti moguće rizike uzimanja lijeka ORSERDU tijekom trudnoće i u razdoblju dojenja.

Plodnost

ORSERDU može štetno utjecati na plodnost žena i muškaraca.

**Upravljanje vozilima i strojevima**

ORSERDU ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, kako su u nekih bolesnika koji su uzimali elacestrant zabilježeni umor, slabost i poteškoće sa spavanjem, bolesnici kojima se pojave te nuspojave moraju postupati s oprezom kada upravljaju vozilima ili strojevima.

**3. Kako uzimati lijek ORSERDU**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

ORSERDU treba uzimati s hranom, ali dok se liječite lijekom ORSERDU izbjegavajte grejp i sok od grejpa (pogledajte dio 2 „ORSERDU s hranom i pićem“). Primjena s hranom može također smanjiti mučninu i povraćanje.

Dozu ovoga lijeka uzimajte svakoga dana u približno isto vrijeme. To će Vam pomoći da se sjetite uzeti lijek.

Tablete lijeka ORSERDU treba progutati cijele. Prije gutanja, tablete se ne smije žvakati, drobiti ili lomiti. Nemojte uzeti tabletu koja je razlomljena, napukla ili oštećena na drugi način.

Preporučena doza lijeka ORSERDU iznosi 345 mg (jedna filmom obložena tableta od 345 mg) jednom dnevno. Liječnik će Vam reći koliko točno tableta trebate uzeti. U određenim situacijama (tj. u slučaju problema s jetrom, nuspojava ili ako uzimate i određene druge lijekove), liječnik Vam može reći da uzimate manje doze lijeka ORSERDU, npr. 258 mg (3 tablete od 86 mg) jednom dnevno, 172 mg (2 tablete od 86 mg) jednom dnevno ili 86 mg (1 tableta od 86 mg) jednom dnevno.

**Ako uzmete više lijeka ORSERDU nego što ste trebali**

Ako mislite da ste slučajno uzeli više lijeka ORSERDU nego što ste trebali, obratite se liječniku ili ljekarniku. Oni će odlučiti što je potrebno poduzeti.

**Ako zaboravite uzeti ORSERDU**

Ako ste zaboravili uzeti dozu lijeka ORSERDU, uzmite je čim se sjetite. Zaboravljenu dozu možete uzeti ako je od vremena kada ste je trebali uzeti prošlo manje od 6 sati. Ako je prošlo više od 6 sati ili ako ste nakon uzimanja doze povraćali, toga dana preskočite dozu, a sljedeću uzmite u uobičajeno vrijeme sljedećeg dana. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

**Ako prestanete uzimati lijek ORSERDU**

Nemojte prestati uzimati ovaj lijek prije nego što o tome porazgovarate s liječnikom ili ljekarnikom. Ako se prestanete liječiti lijekom ORSERDU, stanje Vam se može pogoršati.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

**4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Obratite se liječniku ili medicinskoj sestri ako opazite neku od sljedećih nuspojava:

**Vrlo često** (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba)

* smanjen apetit
* mučnina
* povišene razine triglicerida i kolesterola u krvi
* povraćanje
* umor
* probavne smetnje (dispepsija)
* proljev
* smanjene razine kalcija u krvi
* bol u leđima
* povišene razine kreatinina u krvi
* bol u zglobovima (artralgija)
* smanjena razina natrija u krvi
* zatvor
* glavobolja
* navale vrućine
* bol u trbuhu
* niske razine crvenih krvnih stanica izmjerene krvnim pretragama (anemija)
* smanjena razina kalija u krvi
* pojačana funkcija jetre izmjerena krvnim pretragama (povišena alanin aminotransferaza, povišena aspartat aminotransferaza)

**Često** (mogu se pojaviti u manje od 1 na 10 osoba)

* bol u rukama ili nogama (bol u udovima)
* slabost (astenija)
* infekcija dijelova tijela u kojima se skuplja i kroz koje prolazi mokraća (infekcija mokraćnog sustava)
* kašalj
* nedostatak zraka (dispneja)
* otežano usnivanje i održavanje spavanja (nesanica)
* pojačana funkcija jetre izmjerena krvnim pretragama (povišena alkalna fosfataza u krvi)
* osip
* niske razine limfocita (vrsta bijelih krvnih stanica) izmjerene krvnim pretragama (snižen broj limfocita)
* bolovi u kostima
* omaglica
* bol u prsnom košu povezana s mišićima i kostima prsnog koša (mišićno‑koštana bol prsnog koša)
* upala usta i usana (stomatitis)
* nesvjestica (sinkopa)

**Manje često** (mogu se pojaviti u manje od 1 na 100 osoba)

* povećan rizik od stvaranja krvnih ugrušaka (tromboembolija)
* zatajenje jetre (akutno zatajenje jetre)

**Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

**5. Kako čuvati lijek ORSERDU**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blister pakiranju iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite bilo kakvo oštećenje pakiranja ili znakove neovlaštenog otvaranja pakiranja lijeka.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

**6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

**Što ORSERDU sadrži**

1. Djelatna tvar je elacestrant.
2. Jedna filmom obložena tableta lijeka ORSERDU od 86 mg sadrži 86,3 mg elacestranta.
3. Jedna filmom obložena tableta lijeka ORSERDU od 345 mg sadrži 345 mg elacestranta.
4. Drugi sastojci su:

Jezgra tablete

mikrokristalična celuloza [E460]

silicificirana mikrokristalična celuloza

krospovidon [E1202]

magnezijev stearat [E470b]

koloidni silicijev dioksid [E551]

Film ovojnica

*Opadry II 85F105080 Blue*,sadrži poli(vinilni alkohol) [E1203], titanijev dioksid [E171], makrogol [E1521], talk [E553b] i bojilo *Brilliant Blue FCF Aluminium Lake* [E133].

**Kako ORSERDU izgleda i sadržaj pakiranja**

ORSERDU je dostupan u obliku filmom obloženih tableta u aluminijskim blisterima.

ORSERDU 86 mg filmom obložene tablete

Plava do svijetlo plava bikonveksna okrugla filmom obložena tableta s utisnutom oznakom „ME“ na jednoj strani i bez oznake na suprotnoj strani. Približan promjer: 8,8 mm.

ORSERDU 345 mg filmom obložene tablete

Plava do svijetlo plava, bikonveksna, ovalna filmom obložena tableta s utisnutom oznakom „MH“ na jednoj strani i bez oznake na suprotnoj strani. Približna veličina: 19,2 mm (duljina), 10,8 mm (širina).

Jedno pakiranje sadrži 28 filmom obloženih tableta (4 blistera, svaki sa 7 tableta).

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

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

**Proizvođač**

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

ili

Berlin Chemie AG

Glienicker Weg 125

12489 Berlin

Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

|  |
| --- |
| **België/Belgique/Belgien ; България ;****Danmark ; Eesti ;****Ελλάδα ; Hrvatska ; Ireland ; Ísland ;****Κύπρος ; Latvija ; Lietuva ;****Luxembourg/Luxemburg ;****Magyarország ; Malta ; Nederland ;****Norge ; Portugal ;** **Slovenija ; Slovenská republika ;****Suomi/Finland ; Sverige**Stemline Therapeutics B.V.Tel: +44 (0)800 047 8675medicalinformation@menarinistemline.com |
| **Česká republika**Berlin-Chemie/A.Menarini Ceska republika s.r.o. Tel: +420 267 199 333 office@berlin-chemie.cz   | **Italia**Menarini Stemline Italia S.r.l.Tel: +39 800776814medicalinformation@menarinistemline.com |
| **Deutschland**Menarini Stemline Deutschland GmbHTel: +49 (0)800 0008974medicalinformation@menarinistemline.com | **Österreich**Stemline Therapeutics B.V.Tel: +43 (0)800 297 649medicalinformation@menarinistemline.com |
| **España**Menarini Stemline España, S.L.U.Tel: +34919490327medicalinformation@menarinistemline.com | **Polska**Berlin-Chemie/Menarini Polska Sp. z o.o.Tel.: +48 22 566 21 00biuro@berlin-chemie.com |
| **France**Stemline Therapeutics B.V.Tél: +33 (0)800 991014medicalinformation@menarinistemline.com | **România**Berlin-Chemie A. Menarini S.R.L.Tel: +40 21 232 34 32romania@berlin-chemie.com |

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.