

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

ORSERDU 86 mg filmuhúðaðar töflur
ORSERDU 345 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

ORSERDU 86 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur elacestrant tvíhýdróklóríð sem jafngildir 86,3 mg af elacestranti.

ORSERDU 345 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur elacestrant tvíhýdróklóríð sem jafngildir 345 mg af elacestranti.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla

ORSERDU 86 mg filmuhúðaðar töflur

Blá eða ljósblá tvíkúpt, kringlótt, filmuhúðuð tafla með ME ígreypu á annarri hliðinni og slétt á hinni hliðinni. Þvermál er um það bil: 8,8 mm.

ORSERDU 345 mg filmuhúðaðar töflur

Blá eða ljósblá tvíkúpt, sporöskjulaga, filmuhúðuð tafla með MH ígreypu á annarri hliðinni og slétt á hinni hliðinni. Stærð er um það bil: 19,2 mm (lengd), 10,8 mm (breidd).

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

ORSERDU einlyfjameðferð er ætluð til meðferðar fyrir konur eftir tíðahvörf, og karla, með estógenviðtaka (ER)-jákvætt, HER2-neikvætt brjóstakrabbamein sem er staðbundið langt gengið eða með meinvörpum með virkjandi *ESR1* stökkbreytingu, sem eru með ágengan sjúkdóm eftir að minnsta kosti eina innkirtlameðferð sem fól í sér CDK 4/6 hemil.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af notkun krabbameinslyfjameðferða skal hefja meðferð með OSERDU.

Val sjúklunga með ER-jákvætt, HER2-neikvætt langt gengið brjóstakrabbamein fyrir meðferð með OSERDU skal byggja á tilvist virkjandi *ESR1* stökkbreytingar í plasmasynum, greindum með CE merktu *in vitro* greiningarprófi (in vitro diagnostic, IVD) sem er ætluð til þess. Ef CE-merkt *in vitro* greiningarpróf er ekki fáanlegt, skal staðfesta tilvist virkjandi *ESR1* stökkbreytingar í plasmasynum með öðru fullgildu prófi.

Skammtar

Ráðlagður skammtur er 345 mg (ein 345 mg filmuhúðuð tafla), einu sinni á dag.

Ráðlagður hámarksskammtur á sólarhring af ORSERDU er 345 mg.

Halda skal meðferð áfram svo lengi sem klínískur ávinningur er greinilegur eða þar til óásættanlegar eiturverkanir koma fram.

Ef skammtur gleymist

Ef skammtur gleymist, má taka hann án tafar innan 6 klukkustunda eftir þann tíma sem hann er venjulega tekinn. Eftir meira en 6 klukkustundir, skal sleppa skammtinum þann daginn. Næsta dag skal taka ORSERDU á venjulegum tíma.

Uppköst

Ef sjúklingurinn kastar upp eftir að hann tekur ORSERDU skammtinn, á hann ekki að taka viðbótarskammt þann daginn heldur taka venjulegan skammt næsta dag á venjulegum tíma, samkvæmt áætlun.

Skammtabreytingar

Ráðlagðar skammtabreytingar af elacestranti fyrir sjúklinga með aukaverkanir (sjá kafla 4.8) eru gefnar upp í töflum 1 og 2:

Tafla 1: ORSERDU skammtaminnkun vegna aukaverkana

ORSERDU skammtaprep	Skammtur og skammtaáætlun	Fjöldi og styrkur taflna
Skammtaminnkun	258 mg einu sinni á dag	Þrjár 86 mg töflur

Ef þörf er á enn frekari skammtaminnkun en 258 mg einu sinni á dag skal meðferð með ORSERDU hætt.

Tafla 2: Leiðbeiningar um aðlögun skammta af ORSERDU vegna aukaverkana

Alvarleiki	Skammtaáðlögun
Stig 2	Íhugið hlé á ORSERDU meðferð þar til stigi ≤ 1 eða upphafsstigi er náð. Hefjið þá ORSERDU meðferð að nýju á sama skammtaprepi.
Stig 3	Gerið hlé á ORSERDU meðferð þar til stigi ≤ 1 eða upphafsstigi er náð. Minnka skal skammtinn í 258 mg þegar meðferð er hafin að nýju. Ef eiturverkanir á stigi 3 koma aftur fyrir, gerið hlé á ORSERDU meðferð þar til stigi ≤ 1 eða upphafsstigi er náð. Hefja má meðferð að nýju með minnkuðum 258 mg skammti samkvæmt ákvörðun meðferðarlæknis ef sjúklingur hefur ávinning af meðferðinni. Ef aukaverkun á stigi 3 eða óbærileg aukaverkun kemur aftur fyrir skal hætta ORSERDU meðferð varanlega.
Stig 4	Gerið hlé á ORSERDU meðferð þar til stigi ≤ 1 eða upphafsstigi er náð. Minnka skal skammtinn í 258 mg þegar meðferð er hafin að nýju. Ef aukaverkun á stigi 4 eða óbærileg aukaverkun kemur aftur fyrir skal hætta ORSERDU meðferð varanlega.

Notkun ORSERDU samhliða CYP3A4 hemlum

Forðast skal samhliða notkun öflugra og miðlungsöflugra CYP3A4 hemla og íhuga aðra valkosti lyfja til samhliða notkunar, sem hafa enga eða lágmarkstillhneigingu til hömlunar á CYP3A4.

Ef notkun öflugs CYP3A4 hemils er nauðsynleg skal minnka elacestrant skammtinn í 86 mg einu sinni á dag og hafa náð eftirlit með þoli. Ef notkun miðlungsöflugs CYP3A4 hemils er nauðsynleg skal minnka elacestrant skammtinn í 172 mg einu sinni á dag og hafa náð eftirlit með þoli. Síðan má íhuga að minnka skammtin í 86 mg einu sinni á dag samhliða miðlungsöflugum CYP3A4 hemlum eftir því hve vel það þolist.

Ef meðferð með CYP3A4 hemlinum er hætt, skal auka elacestrant skammtinn í þann skammt sem var notaður áður en meðferð með CYP3A4 hemlinum var hafin (eftir 5 helmingunartíma CYP3A4 hemilsins) (sjá kafla 4.4, 4.5 og 5.2).

Ekki er þörf á skammtaaðlögun þegar ORSERDU er gefið samhliða vægum CYP3A4 hemlum (sjá kafla 4.5).

Notkun ORSERDU ásamt CYP3A4 virkjum

Forðast skal samhliða notkun öflugra og miðlungsöflugra CYP3A4 virkja og íhuga aðra valkosti lyfja til samhliða notkunar, sem hafa enga eða lágmarkstillhneigingu til virkjunar á CYP3A4.

Ef notkun öflugs eða miðlungsöflugs CYP3A4 virkja er nauðsynleg í stuttan tíma (þ.e. ≤ 3 daga) eða öðru hvoru (þ.e. meðferðartímabil ≤ 3 dagar með millibili sem er að minnsta kosti 2 vikur eða 1 vika + 5 helmingunartímar CYP3A4 virkjans, hvort heldur sem er lengra), skal halda áfram meðferð með elacestranti án þess að auka skammtinn.

Ekki er þörf á skammtaaðlögun þegar ORSERDU er gefið samhliða vægum CYP3A4 virkjum (sjá kafla 4.4, 4.5 og 5.2).

Sérstakir hópar

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtaaðlögun með tilliti til aldurs sjúklinga. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir hjá sjúklingum ≥ 75 ára (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Engin skammtaaðlögun er ráðlögð hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh A) Hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi (*Child-Pugh B*), skal minnka ORSERDU skammtinn í 258 mg. Hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (*Child-Pugh C*) skal minnka ORSERDU skammtinn í 86 mg (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Engin skammtaaðlögun er nauðsynleg hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Elacestrant hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi og því er ekki hægt að ráðleggja skammta fyrir sjúklinga með verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun ORSERDU hjá börnum frá fæðingu til 18 ára aldurs. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

ORSERDU er til inntöku.

Töflurnar skal gleypa í heilu lagi. Þær má hvorki tyggja, mylja né kljúfa áður en þeim er kyngt. Sjúklingar skulu taka ORSERDU skammtinn á um það bil sama tíma á hverjum degi. ORSERDU á að taka inn með létttri máltíð. Inntaka með mat getur einnig dregið úr ógleði og uppköstum (sjá kafla 5.2).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Skert lifrarstarfsemi

ORSERDU umbrotar í lifur og skert lifrarstarfsemi getur aukið hættuna á aukaverkunum. Því skal nota ORSERDU með varúð hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi og hafa reglulegt og náið eftirlit með aukaverkunum. Hjá sjúklingum með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi skal gefa 258 mg skammt af elacestranti með varúð einu sinni á dag og hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi skal gefa 86 mg skammt einu sinni á dag (sjá kafla 4.2).

Samhliða notkun CYP3A4 hemla

Forðast skal samhliða notkun ORSERDU og öflugra CYP3A4 hemla, þ.m.t. en ekki takmarkað við: claritrómýcín, indinavír, ítrakónazól, ketókónazól, lópínavír/rítónavír, nefazódon, nelfínavír, posakónazól, sakínavír, telaprevír, telitrómýcín, vorikónazól, greipaldín og greipaldínsafa. Íhuga skal aðra valkosti lyfja til samhliða notkunar, sem hafa enga eða lágmarkstillhneigingu til hömlunar CYP3A4. Ef ekki verður komist hjá notkun öflugs CYP3A4 hemils skal aðlaga ORSERDU skammtinn (sjá kafla 4.2 og 4.5).

Forðast skal samhliða notkun ORSERDU og miðlungsöflugra CYP3A4 hemla, þ.m.t. en ekki takmarkað við: aprepitant, ciprofloxacín, conivaptan, crizotinib, cyclosporín, diltíazem, dronedaron, erythromycín, fluconazól, fluvoxamín, greipaldínsafa, imatinib, isavuconazól, tofisopam og verapamíl. Íhuga skal aðra valkosti lyfja til samhliða notkunar, sem hafa enga eða lágmarkstillhneigingu til hömlunar CYP3A4. Ef ekki verður komist hjá notkun miðlungsöflugs CYP3A4 hemils skal aðlaga ORSERDU skammtinn (sjá kafla 4.2 og 4.5).

Samhliða notkun CYP3A4 virkja

Forðast skal samhliða notkun ORSERDU og öflugra CYP3A4 virkja, þ.m.t. en ekki takmarkað við: fenýtóín, rífampisín, karbamasepín og jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*). Íhuga skal aðra valkosti lyfja til samhliða notkunar, sem hafa enga eða lágmarkstillhneigingu til virkjunar CYP3A4. Ef ekki verður komist hjá notkun öflugs CYP3A4 virkja skal aðlaga ORSERDU skammtinn (sjá kafla 4.2 og 4.5).

Forðast skal samhliða notkun ORSERDU og miðlungsöflugra CYP3A4 virkja, þ.m.t. en ekki takmarkað við: bósentan, cenóbamat, dabrafeníb, efavírenz, etravírín, lórlatíníb, fenóbarbítal, prímídón og sótórasíb. Íhuga skal aðra valkosti lyfja til samhliða notkunar, sem hafa enga eða lágmarkstillhneigingu til virkjunar CYP3A4. Ef ekki verður komist hjá notkun miðlungsöflugs CYP3A4 virkja skal aðlaga ORSERDU skammtinn (sjá kafla 4.2 og 4.5).

Segarekstilvik

Algenzt er að segarekstilvik komi fyrir hjá sjúklingum með langt gengið brjóstakrabbamein og þau hafa komið fyrir í klínískum rannsóknum á ORSERDU (sjá kafla 4.8). Þetta skal hafa í huga þegar ORSERDU er ávísað fyrir sjúklinga í áhættuhópum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

ORSERDU umbrotar aðallega fyrir tilstilli CYP3A4 og það er hvarfefni OATP2B1 flutningspróteinsins (Organic Anion Transporting Polypeptide 2B1). ORSERDU er hemill á útflæðisflutningspróteinin P-gp (P-glycoprotein) og BCRP (Breast Cancer Resistance Protein).

Áhrif annarra lyfja á ORSERDU

CYP3A4 hemlar

Samhliða gjöf öfluga CYP3A4 hemilsins ítrakónazóls (200 mg einu sinni á dag í 7 daga) og ORSERDU (172 mg einu sinni á dag í 7 daga) jók útsetningu fyrir elacestranti í plasma (AUC_{inf}) 5,3-falt og hámarksstyrk (C_{max}) 4,4-falt hjá heilbrigðum þátttakendum.

Lífeðlisfræðilega grundvallaðar hermingar á lyfjahvörfum (PBPK) hjá krabbameinssjúklingum benda til þess að samhliða gjöf endurtekinna daglegra 345 mg skammta af elacestranti og 200 mg skammta af ítrakónazóli geti aukið AUC elacestrants við jafnvægi 5,5-falt og C_{max} 3,9-falt, sem getur aukið hættuna á aukaverkunum.

PBPK hermingar hjá krabbameinssjúklingum benda til þess að samhliða gjöf endurtekinna daglegra 345 mg skammta af elacestranti og miðlungsöflugra CYP3A4 hemla getir aukið AUC elacestrants við jafnvægi 2,3-falt og C_{max} 1,9-falt, með flúkónazóli (200 mg einu sinni á dag), og 3,9- og 3,0-falt, talið í sömu röð, með erýtrómýcíni (500 mg fjórum sinnum á dag), sem getur aukið hættuna á aukaverkun.

CYP3A4 virkjar

Samhliða gjöf öfluga CYP3A4 virkjans rífampisíns (600 mg einu sinni á dag í 7 daga) og staks skammts af ORSERDU 345 mg minnkaði útsetningu fyrir elacestranti í plasma (AUC_{inf}) um 86% og hámarksþéttu (C_{max}) um 73% hjá heilbrigðum þátttakendum, sem getur minnkað virkni elacestrants.

PBPK hermingar hjá krabbameinssjúklingum benda til þess að samhliða gjöf endurtekinna daglegra 345 mg skammta af elacestranti og rífampisíni 600 mg geti minnkað AUC elacestrants við jafnvægi um 84% og C_{max} um 77%, sem getur minnkað virkni elacestrants.

PBPK hermingar hjá krabbameinssjúklingum benda til þess að samhliða gjöf endurtekinna daglegra 345 mg skammta af elacestranti og miðlungsöfluga CYP3A4 virkjans efavírenzi (600 mg) geti minnkað AUC elacestrants við jafnvægi um 57% og C_{max} um 52% sem getur minnkað virkni elacestrants.

OATP2B1 hemlar

Elacestrant er hvarfefni OATP2B1 *in vitro*. Þar sem ekki er hægt að útiloka að samhliða gjöf OATP2B1 hemla geti aukið útsetningu fyrir elacestranti, sem gæti aukið hættuna á aukaverkunum, er varúð ráðlögð við gjöf ORSERDU samhliða OATP2B1 hemlum.

Áhrif ORSERDU á önnur lyf

P-gp hvarfefni

Samhliða gjöf ORSERDU (345 mg, staks skammts) og dígoxíns (0,5 mg, staks skammts) jók útsetningu fyrir dígoxíni, C_{max} um 27% og AUC um 13%. Hafa skal eftirlit með gjöf dígoxíns og minnka skammtinn eftir því sem nauðsyn krefur.

Samhliða notkun ORSERDU og annarra P-gp hvarfefna getur aukið þéttu þeirra, en það getur aukið aukaverkarnir tengdar P-gp hvarfefnum. Minnka skal skammtinn af P-gp hvarfefnum sem gefin eru samhliða samkvæmt samantekt á eiginleikum lyfs fyrir þau.

BCRP hvarfefni

Samhliða gjöf ORSERDU (345 mg, staks skammts) og rósúvastatíns (20 mg, staks skammts) jók útsetningu fyrir rósúvastatíni, C_{max} um 45% og AUC um 23%. Hafa skal eftirlit með gjöf rósúvastatíns og minnka skammtinn eftir því sem nauðsyn krefur.

Samhliða notkun ORSERDU og annarra BCRP hvarfefna getur aukið þéttu þeirra, en það getur aukið aukaverkarnir tengdar BCRP hvarfefnum. Minnka skal skammtinn af BCRP hvarfefnum sem gefin eru samhliða samkvæmt samantekt á eiginleikum lyfs fyrir þau.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur sem geta orðið þungaðar/Getnaðarvarnir hjá körlum og konum

ORSERDU má hvorki nota á meðgöngu né hjá konum sem geta orðið þungaðar sem ekki nota örugga getnaðarvörn. Samkvæmt verkunarhætti elacestrants og niðurstöðum dýrarannsóknna á eiturvefnum á æxlun getur ORSERDU valdið fósturskaða ef það er gefið þunguðum konum. Ráðleggja skal konum

sem geta orðið þungaðar að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með ORSERDU stendur og í eina viku eftir að síðasti skammturinn er tekinn.

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun elacestrant hjá þunguðum konum. Dýrarannsóknir hafa sýnt eitruverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). ORSERDU má hvorki nota á meðgöngu né hjá konum sem geta orðið þungaðar sem ekki nota örugga getnaðarvörn. Hjá konum sem geta orðið þungaðar skal staðfesta að ekki sé um þungun að ræða áður en meðferð með ORSERDU er hafin. Ef þungun á sér stað meðan á meðferð með ORSERDU stendur, verður að upplýsa sjúklinginn um mögulega hættu fyrir fósttrið og mögulega hættu á fósturláti.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort elacestrant/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólki. Vegna mögulegra alvarlegra aukaverkana á barn sem er á brjósti er mælt með því að mjólkandi konur hafi ekki barn á brjósti meðan á meðferð með ORSERDU stendur og í eina viku eftir síðasta skammtinn af ORSERDU.

Frjósemi

Samkvæmt niðurstöðum úr dýrarannsóknum (sjá kafla 5.3) og verkunarhætti ORSERDU, getur það skert frjósemi hjá frjóum konum og körlum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

ORSERDU hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hins vegar, þar sem greint hefur verið frá þreytu, þróttleysi og svefnleysi hjá sumum sjúklingum sem taka elacestrant (sjá kafla 4.8), skulu sjúklingar sem fá þessar aukaverkanir gæta varúðar við akstur og notkun véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt um öryggi

Algengustu aukaverkanirnar ($\geq 10\%$) af ORSERDU voru ógleði, hækkun þríglýseríða, kólesterólhækkun, uppköst, þreyta, meltingarónot, niðurgangur, kalsíumlækkun, bakverkir, kreatínínhækkun, liðverkir, natríumlækkun, hægðatregða, höfuðverkur, hitakóf, kviðverkir, blóðleysi, kalíumlækkun og hækkun alanín amínótransferasa. Algengustu aukaverkanirnar af elacestranti sem voru ≥ 3 stigs ($\geq 2\%$) voru ógleði (2,7%), ASAT hækkun (2,7%), ALAT hækkun (2,3%), blóðleysi (2%), bakverkir (2%) og beinverkir (2%).

Alvarlegar aukaverkanir sem tilkynnt var um hjá $\geq 1\%$ sjúklinga voru m.a. ógleði, mæði og segarek (í bláæðum).

Aukaverkanir sem leiddu til þess að meðferð var hætt hjá $\geq 1\%$ sjúklinga voru m.a. ógleði og minnkuð matarlyst.

Aukaverkanir sem leiddu til þess að skammtur var minnkaður hjá $\geq 1\%$ sjúklinga voru m.a. ógleði.

Aukaverkanir sem leiddu til þess að hlé var gert á meðferð hjá $\geq 1\%$ sjúklinga voru ógleði, kviðverkir, hækkun alanín amínótransferasa, uppköst, útbrot, beinverkir, minnkuð matarlyst, hækkun aspartat amínótransferasa og niðurgangur.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem lýst er í listanum hér að neðan endurspegla útsetningu fyrir elacestranti hjá 301 sjúklingi með brjóstakrabbamein, í þremur opnum rannsóknum (RAD1901-005, RAD1901-106 og RAD1901-308) þar sem sjúklingar fengu 400 mg af elacestranti einu sinni á dag eitt og sér. Tíðni

aukaverkana er byggð á tíðni aukaverkana af hvaða orsök sem er greindum hjá sjúklingum sem voru útsettir fyrir ráðlögðum skammti af elacestranti við markábendingunni, en tíðni breytinga á rannsóknaniðurstöðum byggist á versnun frá upphafsgildum um að minnsta kosti 1 stig og breytingum yfir í ≥3. stig Miðgildi tímalengdar meðferðar var 85 dagar (á bilinu 5 til 1.288).

Tíðni aukaverkana úr klínískum rannsóknum er byggð á tíðni aukaverkana af öllum orsökum, þar sem hluti aukaverkana getur orsakast af öðru en lyfinu eins og sjúkdómnum, öðrum lyfjum eða óskyldum orsökum.

Tíðni aukaverkana er flokkuð á eftirfarandi hátt samkvæmt leiðbeiningum CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences): mjög algengar (≥1/10); algengar (≥1/100 til <1/10); sjaldgæfar (≥1/1.000 til <1/100); mjög sjaldgæfar (≥1/10.000 til <1/1.000); koma örsjaldan fyrir (<1/10.000); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 3. Aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu 345 mg af elacestranti sem einlyfjameðferð við brjóstakrabbameini með meinvörpum

	Elacestrant N=301	
Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra	Algengar	Þvagfærasýking
Blóð og eitlar	Mjög algengar	Blóðleysi
	Algengar	Eitilfrumnafækkun
Efnaskipti og næring	Mjög algengar	Minnkuð matarlyst
Geðræn vandamál	Algengar	Svefnleysi
Taugakerfi	Mjög algengar	Höfuðverkur
	Algengar	Sundl, yfirlið
Æðar	Mjög algengar	Hitakóf*
	Sjaldgæfar	Segarek (í bláæðum)*
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Algengar	Mæði, hósti*
Meltingarfæri	Mjög algengar	Ógleði, uppköst, niðurgangur, hægðatregða, kviðverkir*, meltingarónot*
	Algengar	Sár í munni
Lifur og gall	Sjaldgæfar	Bráð lifrabilun
Húð og undirhúð	Algengar	Útbrot*
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar	Líðverkir, bakverkir
	Algengar	Verkur í útlím, stoðkerfisverkur í brjóstakassa*, beinverkir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Þreyta
	Algengar	Þröttleysi
Rannsóknaniðurstöður	Mjög algengar	Hækkun aspartat amínótransferasa, hækkun þríglýseríða, kólesterólhækkun, hækkun alanín amínótransferasa, kalsíumlækkun, kreatínínhækkun, natríumlækkun, kalíumlækkun
	Algengar	Hækkun alkalísks fosfatasa í blóði

*Tíðnin endurspeglar samantekt svipaðra hugtaka.

Aukaverkanir taldar upp samkvæmt flokkun eftir líffærum og lækkandi tíðni.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Ógleði

Greint var frá ógleði hjá 35% sjúklinga. Greint var frá ógleði á 3.-4. stigi hjá 2,5% sjúklinga. Yfirleitt var greint fljótlega frá ógleði, en miðgildi tímans fram að fyrsta skipti var 14 dagar (á bilinu: 1 til 490 dagar). Ógleði var algengari í fyrstu lotu og frá lotu 2 og áfram, tíðni ógleði var almennt lægri í

eftirfarandi lotum (þ.e. með tímanum). Forvarnarmeðferð gegn ógleði var ávísað fyrir 12 (5%) sjúklinga í elacestrant arminum og 28 (11,8%) sjúklingar fengu ógleðistillandi lyf til meðferðar við ógleði meðan á meðferðartímabilinu (on-treatment) stóð.

Aldraðir

Í RAD1901-308 rannsókninni, voru 104 sjúklingar sem fengu elacestrant ≥ 65 ára og 40 sjúklingar voru ≥ 75 ára. Algengara var að greint væri frá einkennum frá meltingarfærum hjá sjúklingum ≥ 75 ára. Eftirlit meðferðarlæknisins með aukaverkunum sem koma fram meðan á meðferðinni stendur eiga að fela í sér aldur sjúklingsins og samhliða sjúkdóma þegar einstaklingsbundin inngríp eru valin.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Stærsti skammtur af ORSERDU sem gefinn var í klínískum rannsóknum var 1.000 mg á dag. Aukaverkanir sem tilkynntar voru í tengslum við skammta sem voru stærri en ráðlagður skammtur voru í samræmi við staðfest öryggi (sjá kafla 4.8). Tíðni og alvarleiki einkenna frá meltingarfærum (kiðverkir, ógleði, meltingarónot og uppköst) virtust vera skammtaháð. Ekkert þekkt mótefni er til við ofskömmtnun ORSERDU. Hafa skal náið eftirlit með sjúklingum og meðferð við ofskömmtnun á að vera stuðningsmeðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Innkirtlalyf, and-estrógen, ATC-flokkur: L02BA04

Verkunarháttur

Elacestrant, sem er fjórhýdrónaptalen efnasamband, er öflugt, sértækt og virkt eftir inntöku og veldur blokkun og niðurbroti estrógen- α (ER α) viðtaka.

Lyfhrif

Elacestrant hamlar estradíól-háðum og óháðum vexti ER α -jákvæðra brjóstakrabbameinsfrumna, þ.m.t. líkönum sem fólu í sér genastökkbreytingar í estógen viðtaka 1 (ESR1). Elacestrant sýndi öfluga virkni gegn æxlum í ósamkynja græðlingslíkönum frá sjúklingum sem höfðu áður verið útsettir fyrir endurtekinni meðferð með innkirtlalyfjum, sem fólu í sér villta gerð ESR1 eða ESR1 genastökkbreytinga á bindla bindisvæðinu.

Hjá sjúklingum með ER+ langt gengið brjóstakrabbamein með að miðgildi 2,5 fyrri meðferðir með innkirtlalyfjum, sem fengu 400 mg af elacestrant tvíhýdróklóríði (345 mg af elacestranti) einu sinni á dag, var miðgildi minnkunar upptöku 16 α -18F-flúor-17 β -estradíól (FES) í æxli frá upphafi til dags 14 88,7%, sem sýndi minnkað ER aðgengi og virkni gegn æxli eins og það er mælt með FES-PET/CT hjá sjúklingum sem hafa fengið fyrri meðferðir með innkirtlalyfjum.

Verkun og öryggi

Verkun og öryggi ORSERDU hjá sjúklingum með ER+/HER2- langt gengið brjóstakrabbamein eftir fyrri meðferð með innkirtlalyfi í samsettri meðferð með CDK4/6 hemli var metið í RAD1901-308, slembiraðaðri, opinni, fjölsetra rannsókn með samanburði við virkt lyf sem bar saman ORSERDU og hefðbundna meðferð (standard of care, SOC) (fulvestrant hjá sjúklingum sem fengu fyrri meðferð með

aromatasa hemlum þegar um meinvörp var að ræða eða aromatasa hemlar hjá sjúklingum sem fengu fulvestrant þegar um meinvörp var að ræða). Hæfir sjúklingar voru konur sem höfðu haft tíðahvörf og karlar sem höfðu fengið bakslag eða sjúkdómur hafði ágerst á að minnsta kosti 1 en ekki fleiri en 2 fyrri meðferðum með innkirtlalyfi. Allir sjúklingar þurftu að hafa EOCG (Eastern Cooperative Oncology Group) frammistöðumat sem var 0 eða 1, og mein sem hægt var að meta samkvæmt RESIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) útgáfu 1.1, þ.e. mælanlegan sjúkdóm eða sjúkdóm sem var eingöngu í beinum með mein sem hægt var að meta. Fyrri meðferð með innkirtlalyfjum verður að hafa falið í sér samsetta meðferð með CDK4/6 hemli og ekki meira en 1 fyrri meðferð með frumudrepandi krabbameinslyfjameðferð við brjóstakrabbameini með meinvörpum. Sjúklingar þurftu að vera hæfir til að fá einlyfjameðferð með innkirtlalyfi. Sjúklingar sem voru með meinvörp í iðrum með einkennum, sjúklingar með samhliða hjartasjúkdóma og sjúklingar með verulega skerta lifrarstarfsemi voru útilokaðir.

Alls var 478 sjúklingum slembiraðað 1:1 á 400 mg af elacestrant tvíhýdróklóríði (345 mg af elacestranti) til inntöku einu sinni á dag eða hefðbundna meðferð (239 á elacestrant og 239 á hefðbundna meðferð), þar með talið alls 228 sjúklingum (47,7%) með *ESR1* stökkbreytingar í upphafi (115 sjúklingum á elacestrant og 113 sjúklingum á hefðbundna meðferð). Af sjúklingunum 239 sem var slembirætt í arminn sem fékk hefðbundna meðferð fengu 166 fulvestrant, en 73 fengu aromatasa hemil sem var anastrozol, letrozol eða exemestan. Slembiröðunin var lagskipt eftir stöðu *ESR1* stökkbreytinga (*ESR1*-mut samanborið við *ESR1*-mut-nd [engar *ESR1* stökkbreytingar sáust]), fyrri meðferð með fulvestranti (já eða nei), og meinvörpum í iðrum (já eða nei). Staða *ESR1* stökkbreytinga var ákvörðuð með því að mæla ctDNA í blóði (circulating tumour DNA) með Guardant360 CDx prófi og takmarkaðist við *ESR1* mislesturs-stökkbreytingar á bindla bindisvæðinu (frá tákna 310 til 547).

Miðgildi aldurs sjúklinga (*ORSERDU* samanborið við hefðbundna meðferð) í upphafi var 63,0 ár (á bilinu 24-89) samanborið við 63,0 (á bilinu 32-83) og 45,0% voru eldri en 65 ára (43,5 samanborið við 46,4). Flestir sjúklinganna voru konur (97,5% samanborið við 99,6%) og flestir sjúklinganna voru hvítir (88,4% samanborið við 87,2%), því næst asískir (8,4% samanborið við 8,2%), svartir eða Ameríkanar af afrískum uppruna (2,6% samanborið við 4,1%) og annað/óþekkt (0,5% samanborið við 0,5%). Staða á ECOG frammistöðumati við upphaf rannsóknar var 0 (59,8% samanborið við 56,5%), 1 (40,2% samanborið við 43,1%) eða >1 (0% samanborið við 0,4%). Lýðfræðilegar upplýsingar fyrir sjúklinga með *ESR1*-stökkbreytt æxli endurspegluðu almennt rannsóknarhópinn í heild. Miðgildi tímalengdar útsetningar fyrir *ORSERDU* var 2,8 mánuðir (á bilinu: 0,4 til 24,8).

Aðalendapunkturinn var lifun án versnunar (progression-free survival, PFS) eins og hún var metin af IRC (Independent Review Committee) hjá öllum sjúklingum, þ.m.t. sjúklingum með *ESR1* stökkbreytingu, og sjúklingum með *ESR1* stökkbreytingar. Tölfræðilega marktækur ávinningur m.t.t. lifunar án versnunar sást hjá öllum sjúklingum þar sem miðgildi lifunar án versnunar var 2,79 mánuðir hjá hópnum sem fékk Orserdu samanborið við 1,91 mánuð hjá hópnum sem fékk hefðbundna meðferð (HR=0,70; 95% CI: 0,55; 0,88). Niðurstöður verkunar hjá sjúklingum með *ESR1* stökkbreytingar eru settar fram í töflu 4 og á mynd 1.

Tafla 4: Niðurstöður verkunar hjá sjúklingum með *ESR1* stökkbreytingar (metnar af blindaðri myndgreiningarnefnd)

	ORSERDU	Hefðbundin meðferð
Lifun án versnunar (PFS)	N = 115	N = 113
Fjöldi PFS tilvika, n (%)	62 (53,9)	78 (69,0)
Miðgildi PFS mánaða* (95% CI)	3,78 (2,17; 7,26)	1,87 (1,87; 2,14)
Áhættuhlutfall** (95% CI)	0,546 (0,387; 0,768)	
p-gildi (lagskipt log-rank)	0,0005	
Heildarlifun (overall survival, OS)	N = 115	N = 113
Fjöldi OS tilvika, n (%)	61 (53)	60 (53,1)

	ORSERDU	Hefðbundin meðferð
Miðgildi OS mánaða* (95% CI)	24,18 (20,53; 28,71)	23,49 (15,64; 29,90)
Áhættuhlutfall** (95% CI)	0,903 (0,629; 1,298)	

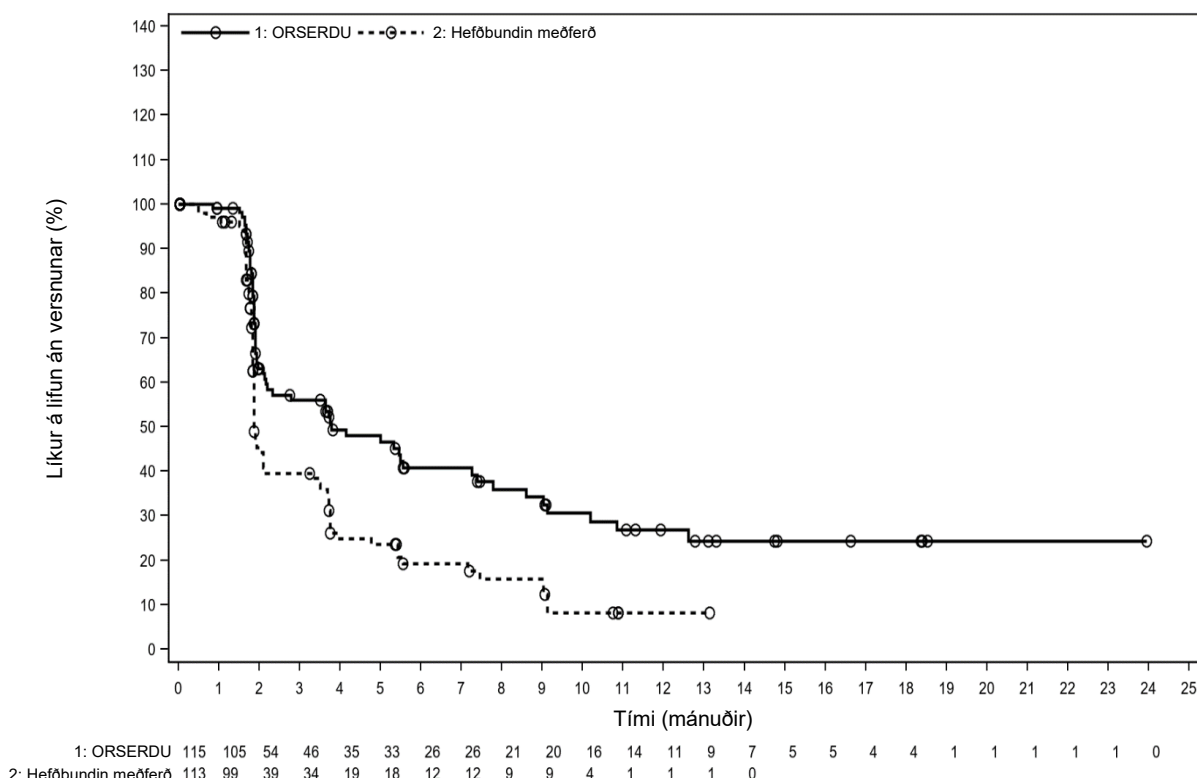
CI=áhættuhlutfall (confidence interval); *ESR1*=estrógenviðtaki 1 (estrogen receptor 1); PFS=lifun án versnunar (progression-free survival).

*Kaplan-Meier mat; 95% öryggisbil byggt á Brookmeyer-Crowley aðferð með línulegri vörpun.

**Úr Cox líkani fyrir hlutfallslega áhættu, lagskipt eftir fyrri meðferð með fulvestranti (já eða nei) og meinvörpum í iðrum (já eða nei).

Lokadagar gagna eru 6. september 2021 fyrir lifun án versnunar (PFS) og 2. september fyrir heildarlifun (OS)

Mynd 1: Lifun án versnunar hjá sjúklingum með *ESR1* stökkbreytingu (metin af blindaðri myndgreiningarnefnd)



Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á ORSERDU hjá öllum undirhópum barna við brjóstakrabbameini (sjá kafla 4.2).

5.2 Lyfjahvörf

Aðgengi elacestrants til inntöku er um það bil 10%. Jafnvægi næst á 6. degi eftir gjöf einu sinni á dag. C_{max} og AUC aukast örlítið meira en í réttu hlutfalli við skammt af skömmtum sem eru ≥ 50 mg (á formi salts).

Frásög

Eftir inntöku frásogaðist elacestrant hratt og náði C_{max} innan 1-4 klukkustunda. Margfeldismeðaltal C_{max} var 52,86 ng/ml (35,2% breytistuðull (coefficient of variation, CV%) og AUC_{inf} var 1.566 ng*klst./ml (38,4% CV) eftir gjöf staks 345 mg skammts af elacestranti með mat. Við jafnvægi

er áætlað að miðgildi [lág., há.] plasmabéttni 4 klst. eftir skammt (C_{4h}) sé 108 ng/ml [27,5; 351] og AUC 2.190 ng*klst./ml [461; 8.470].

Áhrif matar

Gjöf 345 mg elacestrant töflu með fituríkri, hitaeningaríkri máltíð jók C_{max} um 40% og AUC um 20%, samanborið við gjöf á fastandi maga. Þegar taflan var gefin með léttari máltíð, jukust C_{max} og AUC á svipaðan hátt, þ.e. um 30% og 20%, talið upp í sömu röð. Inntaka með mat getur dregið úr aukavekunum á meltingarveg.

Áhrif P-gp flutningspróteina á elacestrant

Elacestrant er hvarfefni P-gp. Flutningurinn mettast við skammtana 258 mg og 345 mg. Vegna þess að engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um það þegar lægri skammtarnir 86 mg og 172 mg af elacestrant eru gefnir samhliða P-gp hemli er ekki hægt að útiloka að samhliða gjöf P-gp hemla auki frásogið við lægri skammta af elacestrant.

Dreifing

Próteinbinding elacestrants í plasma er >99% og er óháð blóðþéttni. Elacestrant fer yfir blóð-heilaþröskuld á skammtaháðan hátt. Eftir gjöf elacestrants einu sinni á dag í 7 daga samfelld, var miðgildi þéttni elacestrants í heila- og mænuvökva 0,0966 ng/ml og 0,155 ng/ml eftir 200 og 500 mg skammta, talið upp í sömu röð.

Samkvæmt lyfjahvarfagreiningu hjá hópum hefur elacestrant vítæka dreifingu í vefjum með dreifingarrúmál í úthólfi 5.411 l. Dreifingarrúmmál elacestrants í miðhólfi við jafnvægi er 422 l.

Umbrot

Elacestrant var minniháttar (<10% af geislavirkni í plasma) þáttur í plasma hjá mönnum. 4-[2-(etýlaminó)etýl]bensósýru (EAEB) glúkúróníð var meiriháttar umbrotsefni í plasma hjá mönnum (um 41% af geislavirkni í plasma). Elacestrant umbrotnar aðallega fyrir tilstilli CYP3A4, en mögulega eiga CYP2A6 og CYP2C9 dálítinn þátt í umbroti þess.

Brotthvarf

Helmingunartími elacestrants er áætlaður um það bil 30 klukkustundir. Eftir stakan skammt var meðalúthreinsun (% CV) elacestrants 220,3 l/klst. (38,4%). Við jafnvægi er meðalúthreinsun (% CV) elacestrants áætluð 186 l/klst. (43,5%).

Eftir stakan 345 mg skammt til inntöku af geislamerktu elacestranti, komu 81,5% fram í hægðum (meirihlutinn sem óbreytt lyf) og 7,53% komu fram í þvagi (snefill sem óbreytt lyf). Úthreinsun elacestrants um nýru er mjög lítil ($\leq 2,3$ ml/mín.) og brotthvarf þess var með oxunarumbroti og útskilnaði í hægðum.

Sérstakir hópar

Áhrif aldurs, líkamsþyngdar og kyns

Ekki er þörf á skammtaöðlögun með tilliti til líkamsþyngdar, aldurs og kyns samkvæmt greiningu á lyfjahvarfaupplýsingum hjá sjúklingum með krabbamein.

Skert lifrarstarfsemi

Eftir gjöf staks 172 mg skammts af elacestranti í klínískum rannsóknum á skertri lifrarstarfsemi C_{max} og AUC-gildi svipuð hjá þátttakendum í hópnum með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh A) og hópnum með eðlilega lifrarstarfsemi. Veruleg aukning varð á AUC_{0-t} (76%) og AUC_{0-∞} (83%) hjá hópnum sem var með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh B) samanborið við hópinn sem var með eðlilega lifrarstarfsemi. Gildi C_{max} voru svipuð hjá hópnum sem var með eðlilega lifrarstarfsemi og hópnum sem var með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi.

Próteinbinding verður ekki fyrir áhrifum af vægt skertri (Child-Pugh A) eða miðlungsmikið skertri (Child-Pugh B) lifrarstarfsemi. Hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh C) sást tilhneiging til minnkaðrar próteinbindingar með 64% hærra meðaltali óbundins hlutfalls samanborið við einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi.

Í hópnum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh C) sást marktæk aukning á óbundinni útsetningu með hærra AUC_{0-t} (385%) og $AUC_{0-\infty}$ (485%) samanborið við hópinn með eðlilega lifrarstarfsemi. Enginn marktækur munur sást á óbundnum C_{max} gildum milli einstaklinga með verulega skerta lifrarstarfsemi og einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi. Sjá ráðlagða skammta í kafla 4.2.

Margfeldismeðaltal helmingunartíma brothvarfs ($t_{1/2}$) hafði tilhneigingu til að aukast eftir því sem lifrarstarfsemi var meira skert.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Elacestrant sýndi lítið af bráðum eiturverkunum. Í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá rottum og öpum, olli andestrógenvirkni elacestrants þeim áhrifum sem fram komu, sérstaklega á kvenkyns æxlunarfæri, en einnig á önnur líffæri sem er næm fyrir hormónum svo sem mjólkurkirtla, heiladingul og eistu. Tilfallandi uppköst og niðurgangur voru skráð hjá öpum. Að auki sást aukin frymisbólumyndun í slímhúðarþekju í kirtilslausu hluta magans hjá rottum, í langtímarannsóknum (26 vikur hjá rottum og 39 vikur hjá cynomolgus öpum), og íferð átfrumna með frymisbólum í smágirni var skráð bæði hjá rottum og öpum. Hjá öpum komu þessi áhrif fyrir við altæka útsetningu sem var um það bil 70% af útsetningu hjá mönnum.

Elacestrant sýndi enga tilhneigingu til eiturverkana á erfðaeftni í Ames prófi, litningafrávika í eitilfrumum úr mönnum eða í örkjarnaprófi hjá rottum.

Dýrarannsóknir á frjósemi hafa ekki verið gerðar. Í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta saust áhrif, sem tengdust frjósemi, á kvenkyns æxlunarfæri hjá rottum og öpum. Þessi áhrif komu fyrir við útsetningu sem var minni en útsetning hjá mönnum af ráðlögðum hámarksskammti fyrir menn. Einnig sást fækkun Leydig frumna í eistum hjá rottum við útsetningu sem var 2,7-falt meiri en útsetning hjá mönnum.

Í rannsókn á þroska fósturvísa/fóstra hjá rottum leiddi gjöf til inntöku til eiturverkana á móður (líkamsþyngdartap, lítil fæðuinntaka og rauð útferð frá kynfærum) og aukinnar endurupptöku, aukinna fósturláta eftir bólfestu, fækkun lifandi fóstura, afbrigðilegra og vanskapaðra fóstura við útsetningu sem var minni en útsetning hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt.

6. Lyfjagerðarfræðilegar upplýsingar

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi [E460]
Kísilrunninn örkristallaður sellulósi
Krospóvídón [E1202]
Magnesíumsterat [E470b]
Kísiltvíoxíðkvoða [E551]

Filmuhúð

Opadry II 85F105080 blátt sem inniheldur pólývínýlalkóhól [E1203], títantvíoxíð [E171], makrógól [E1521], talkúm [E553b] og skærblátt FCF [E133]

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

ORSERDU er pakkað í ál-ál þynnur sem er pakkað í pappöskju.

ORSERDU 86 mg filmuhúðaðar töflur

Pakkningar innihalda 28 filmuhúðaðar töflur: 4 þynnur með 7 töflum hver

ORSERDU 345 mg filmuhúðaðar töflur

Pakkningar innihalda 28 filmuhúðaðar töflur: 4 þynnur með 7 töflum hver

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15. september 2023

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

Berlin Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Þýskaland

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA****1. HEITI LYFS**

ORSERDU 86 mg filmuhúðaðar töflur
elacestrant

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 86,3 mg af elacestranti (sem tvíhýdróklóríð).

3. HJÁLPAFENI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðuð tafla
28 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/23/1757/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

ORSERDU 86 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

ORSERDU 86 mg filmhúðaðar töflur
elacestrant

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Stemline Therapeutics B.V.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA****1. HEITI LYFS**

ORSERDU 345 mg filmuhúðaðar töflur
elacestrant

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 345 mg af elacestranti (sem tvíhýdróklóríð).

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðuð tafla
28 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/23/1757/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

ORSERDU 345 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNA

1. HEITI LYFS

ORSERDU 345 mg filmuhúðaðar töflur.
elacestrant

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Stemline Therapeutics B.V.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

ORSERDU 86 mg filmuhúðaðar töflur
ORSERDU 345 mg filmuhúðaðar töflur
elacestrant

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um ORSERDU og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota ORSERDU
3. Hvernig nota á ORSERDU
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á ORSERDU
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um ORSERDU og við hverju það er notað

Upplýsingar um ORSERDU

ORSERDU inniheldur virka efnið elacestrant sem tilheyrir flokki lyfja sem valda sértæku niðurbroti estrógenviðtaka.

Við hverju ORSERDU er notað

Lyfið er notað til meðferðar hjá konum eftir tíðahvörf og hjá fullorðnum körlum sem hafa sérstaka tegund af brjóstakrabbameini sem er langt gengið eða hefur dreift sér til annarra hluta líkamans (meinvörp). Hægt er að nota það til meðferðar við brjóstakrabbameini sem er estrógenviðtaka jákvætt, þeim þýðir að krabbameinsfrumurnar hafa viðtaka fyrir hormónið estrógen á yfirborði sínu, og sem er HER2 neikvætt, sem þýðir að krabbameinsfrumurnar hafa enga eða fáa HER2 viðtaka á yfirborði sínu. ORSERDU er notað sem einlyfjameðferð (eitt og sér) hjá sjúklingum sem hafa krabbamein sem ekki hefur svarað eða hefur versnað eftir að minnsta kosti eina hormónameðferð sem felur í sér CDK 4/6 hemil og hafa ákveðnar breytingar (stökkbreytingar) á geni sem nefnist *ESR1*.

Læknirinn mun taka blóðprufu sem verður notuð til að greina hvort um sé að ræða þessar *ESR1* stökkbreytingar. Niðurstaðan þarf að vera jákvæð til þess að hægt sé að hefja meðferð með ORSERDU.

Verkun ORSERDU

Estrógenviðtakar eru hópur próteina sem eru inni í frumum. Þau virkjast þegar hormónið estrógen binst þeim. Með því að bindast þessum viðtökum getur estrógen í sumum tilvikum örvað krabbameinsfrumur til að vaxa og fjölga sér. ORSERDU inniheldur virka efnið elacestrant sem binst við estrógenviðtakana í krabbameinsfrumunum og stöðvar virkni þeirra. Með því að blokka og brjóta

niður estrógenviðtaka getur ORSERDU dregið úr vexti og dreifingu brjóstakrabbameinsfrumna og hjálpað til við að drepa krabbameinsfrumur.

Leitaðu til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þú hefur einhverjar spurningar um það hvernig ORSERDU virkar eða hvers vegna þessu lyfi hefur verið ávísað fyrir þig.

2. Áður en byrjað er að nota ORSERDU

Ekki má nota ORSERDU:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir elacestranti eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en ORSERDU er notað.

- ef þú ert með einhvern lifrarsjúkdóm (dæmi um lifrarsjúkdóma eru m.a. skorpulífur [örvefur í lifrinni], skert lifrarstarfsemi eða stíflugula [gulnun húðar og augna vegna minnkaðs flæðis galla frá lifrinni]). Læknirinn mun hafa reglulegt og náið eftirlit með aukaverkunum hjá þér.

Ef þú ert með langt gengið brjóstakrabbamein gætir þú verið í aukinni hættu á að fá blóðtappa í bláæð (ein tegund æða). Ekki er vitað hvort ORSERDU auki einnig við þessa hættu.

Börn og unglingar

ORSERDU er ekki ætlað börnum og unglingum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða ORSERDU

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Það er vegna þess að ORSERDU getur haft áhrif á verkun sumra annarra lyfja. Sum önnur lyf geta einnig haft áhrif á verkun ORSERDU.

Láttu lækinn vita ef þú tekur einhver af eftirfarandi lyfjum:

- sýklalyf til meðferðar við bakteríusýkingum (svo sem ciprófloxacín, claritrómýsín, erytrómýsín, rífampísín eða telitrómýsín)
- lyf við of lágu natríumgildi í blóði (svo sem cónivaptan)
- lyf við þunglyndi (svo sem nefazódon eða flúvoxamín)
- lyf við kvíða og áfengisfráhvarfi (svo sem tófísópam).
- lyf til meðferðar við öðrum krabbameinum (svo sem crizotíníð, dabrafeníð, imatíníð, lórlatíníð eða sótórasíð)
- lyfjum við háum blóðþrýstingi eða brjóstverk (svo sem bósentan, díltíazem eða verapamíl)
- lyfjum við sveppasýkingum (svo sem flúkónazól, ísavúkónazól, ítrakónazól, ketókónazól, pósakónazól eða vorikónazól)
- lyfjum við HIV sýkingu (svo sem efavírenz, etravírín, indinavír, lópínavír, rítónavír, nelfínavír, sakínavír eða telaprevír)
- lyfjum við óreglulegum hjartslætti (svo sem dígoxín, drónedarón eða kínídín)
- lyfjum sem eru notuð við líffæraígræðslur til að koma í veg fyrir höfnun (svo sem cýklóspórín)
- lyfjum til forvarnar gegn hjarta- og æðatilvikum og til meðferðar við háu kólesteróli (svo sem rósúvastatín)
- lyfjum sem notuð eru til að koma í veg fyrir flog (svo sem karbamazepín, cenóbamat, fenóbarbítal, fenýtóín eða prímidón)
- lyfjum til meðferðar við uppköstum (svo sem aprepítanti)
- jurtalyfjum sem notuð eru til meðferðar við þunglyndi sem innihalda jóhannesarjurt.

Notkun ORSERDU með mat eða drykk

Þú mátt ekki drekka greipaldinsafa eða borða greipaldin meðan á meðferð með ORSERDU stendur vegna þess að það getur breytt magni ORSERDU í líkamanum og aukið aukaverkanir af ORSERDU (sjá kafla 3 „Hvernig nota á ORSERDU“).

Meðganga, brjóstagið og frjósemi

Lyfið á eingöngu að nota hjá konum eftir tíðahvörf og hjá körlum.

Meðganga

ORSERDU getur skaðað ófætt barn. Ekki má taka ORSERDU á meðgöngu, ef grunur er um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð. Við grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Ef þú ert kona sem gæti orðið þunguð átt þú að nota örugga getnaðarvörn á meðan þú ert á meðferð með ORSERDU og í eina viku eftir að þú hættir á meðferð með ORSERDU. Spurðu lækinn ráða um viðeigandi aðferðir. Ef þú ert kona sem gæti orðið þunguð, mun lækinn útiloka að um þungun sé að ræða áður en þú byrjar á meðferð með ORSERDU. Það getur falið í sér þungunarpróf.

Brjóstagið

Þú mátt ekki hafa barn á brjósti meðan á meðferð með ORSERDU stendur og í eina viku eftir síðasta skammtinn af ORSERDU. Meðan á meðferð stendur mun lækinn ræða hugsanlega áhættu af því að taka ORSERDU á meðgöngu eða meðan á brjóstagið stendur.

Frjósemi

ORSERDU getur skert frjósemi hjá konum og körlum.

Akstur og notkun véla

ORSERDU hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hins vegar, þar sem greint hefur verið frá þreytu, máttleysi og erfiðleikum með svefn hjá sumum sjúklingum sem taka elacestrant, skulu sjúklingar sem fá þessar aukaverkanir gæta varúðar við akstur og notkun véla.

3. Hvernig nota á ORSERDU

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

ORSERDU á að taka með mat, en forðast skal að neyta greipaldina og greipaldinsafa meðan á meðferð með ORSERDU stendur (sjá kafla 2 „Notkun ORSERDU með mat eða drykk“). Það getur dregið úr ógleði og uppköstum að taka ORSERDU með mat.

Taktu skammtinn af lyfinu á um það bil sama tíma á hverjum degi. Það hjálpar þér að muna eftir því að taka lyfið.

ORSERDU töflur á að gleypa í heilu lagi. Þær má hvorki tyggja, mylja né kljúfa áður en þeim er kyngt. Ekki taka töflu sem er brotin, með sprungum eða skemmd á einhvern hátt.

Ráðlagður skammtur af ORSERDU er 345 mg (ein 345 mg filmuhúðuð tafla) einu sinni á dag. Lækinn mun segja þér nákvæmlega hve margar töflur þú átt að taka. Við ákveðnar kringumstæður (þ.e. ef um lifrarástand er að ræða, aukaverkanir, eða ef þú ert einnig að taka ákveðin önnur lyf, gæti lækinn sagt þér að taka minni skammt af ORSERDU, t.d. 258 mg (3 töflur sem eru 86 mg hver) einu sinni á dag, 172 mg (2 töflur sem eru 86 mg hver) einu sinni á dag, eða 86 mg (1 töflu sem er 86 mg) einu sinni á dag.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Láttu lækinn eða lyfjafræðing vita ef þú hefur óvart tekið stærri skammt af ORSERDU en mælt er fyrir um. Hann eða hún mun ákveða hvað skal gera.

Ef gleymist að taka ORSERDU

Ef þú gleymir að taka skammt af ORSERDU, skaltu taka hann um leið og þú manst eftir því. Þú mátt taka gleymdan skammt allt að 6 klukkustundum eftir þann tíma sem þú hefur átt að taka hann. Ef

meira en 6 klukkustundir eru liðnar eða þú kastar upp eftir að hafa tekið skammtinn áttu að sleppa skammtinum þann daginn og taka næsta skammt á venjulegum tíma daginn eftir. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota ORSERDU

Ekki hætta notkun lyfsins án þess að tala við lækinn eða lyfjafræðing. Ef meðferð með ORSERDU er hætt getur ástand þitt versnað.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita ef þú færð eftirfarandi aukaverkanir:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Minnkuð matarlyst
- Ógleði
- Hækkun þríglyseríða og kólesteróls í blóði
- Uppköst
- Þreyta
- Meltingarónot
- Niðurgangur
- Blóðkalsíumlækkun
- Bakverkir
- Hækkun kreatínins í blóði
- Liðverkir
- Blóðnatríumlækkun
- Hægðatregða
- Höfuðverkur
- Hitakóf
- Kviðverkir
- Fá rauð blóðkorn, samkvæmt blóðprufum (blóðleysi)
- Blóðkalíumlækkun
- Aukin lifrarstarfsemi, samkvæmt blóðprufum (hækkun alanín amínótransferasa, hækkun aspartat amínótransferasa)

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Verkir í hand- eða fótleggjum (verkir í útlimum)
- Þróttleysi
- Sýking í þeim líkamshlutum sem safna og skilja út þvag (þvagfærasýking)
- Hósti
- Mæði
- Erfiðleikar við að festa svefn og sofa (svefnleysi)
- Aukin lifrarstarfsemi, samkvæmt blóðprufum (hækkun alkalískos fosfatasa í blóði)
- Útbrot
- Fáar eitilfrumur (tegund hvítra blóðkorna), samkvæmt blóðprufum (fækkun eitilfrumna)
- Beinverkir
- Sundl
- Brjóstverkir sem tengjast vöðvum og beinum í brjóstakassa (stoðkerfisverkir í brjóstakassa)
- Bólga í munni og vörum (munnbólga)
- Yfirlið

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Aukin hætta á blóðtöppum (segarek)
- Lifrabíllun (bráð lifrabíllun)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á ORSERDU

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnupakkningunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki skal nota lyfið ef um sýnilegar skemmdir á pakkningunni er að ræða eða ef eitthvað bendir til þess að pakkning hafi verið rofin.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

ORSERDU inniheldur

- Virka innihaldsefnið er elacestrant.
 - * Hver 86 mg ORSERDU filmuhúðuð tafla inniheldur 86,3 mg af elacestranti.
 - * Hver 345 mg ORSERDU filmuhúðuð tafla inniheldur 345 mg af elacestranti.

- * Önnur innihaldsefni eru:

Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi [E460]
Kísilrunninn örkristallaður sellulósi
Krospóvídón [E1202]
Magnesíumsterat [E470b]
Kísiltvíoxíðkvoða [E551]

Filmuhúð

Opadry II 85F105080 blátt sem inniheldur pólývínýlalkóhól [E1203], títantvíoxíð [E171], makrógól [E1521], talkúm [E553b] og skærblátt FCF [E133]

Lýsing á útliti ORSERDU og pakkningastærðir

ORSERDU er afgreitt í filmuhúðuðum töflum í álpynnum.

ORSERDU 86 mg filmuhúðaðar töflur

Blá eða ljósblá tvíkúpt, kringlótt, filmuhúðuð tafla með „ME“ ígreypu á annarri hliðinni og slétt á hinn hliðinni. Áætlað þvermál: 8,8 mm.

ORSERDU 345 mg filmuhúðaðar töflur

Blá eða ljósblá tvíkúpt, sporöskjulaga, filmuhúðuð tafla með „MH“ ígreypu á annarri hliðinni og slétt á hinni hliðinni. Áætluð stærð: 19,2 mm (lengd), 10,8 mm (breidd).

Hver pakking inniheldur 28 filmuhúðaðar töflur (4 þynnur með 7 töflum hver).

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

eða

Berlin Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien; България;
Danmark; Eesti;
Ελλάδα; Hrvatska; România; Ísland;
Κύπρος; Latvija; Lietuva;
Luxembourg/Luxemburg;
Magyarország; Malta; Nederland;
Norge; Portugal;
Slovenija;

Suomi/Finland; Sverige
Stemline Therapeutics B.V.
Tel: +44 (0)800 047 8675
medicalinformation@menarinistemline.com

Česká republika
Berlin-Chemie/A.Menarini Ceska republika
s.r.o.
Tel: +420 267 199 333
office@berlin-chemie.cz

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

España
Menarini Stemline España, S.L.U.
Tel: +34919490327
medicalinformation@menarinistemline.com

Italia
Menarini Stemline Italia S.r.l.
Tel: +39 800776814
medicalinformation@menarinistemline.com

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

Polska
Berlin-Chemie/Menarini Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 566 21 00
biuro@berlin-chemie.com

România
Berlin-Chemie A. Menarini S.R.L.
Tel: +40 21 232 34 32
romania@berlin-chemie.com

France

Stemline Therapeutics B.V.

Tél: +33 (0)800 991014

medicalinformation@menarinistemline.com

Slovenská republika

Berlin-Chemie / A. Menarini Distribution

Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 544 30 730

slovakia@berlin-chemie.com

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.