Šis dokuments ir apstiprināta ORSERDU zāļu informācija, kurā ir izceltas izmaiņas kopš iepriekšējās procedūras, kas ietekmē zāļu informāciju (EMEA/H/C/005898/II/0009). Plašāku informāciju skatīt Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/orserdu>

**I PIELIKUMS**

ZĀĻU APRAKSTS

Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

ORSERDU 86 mg apvalkotās tabletes

ORSERDU 345 mg apvalkotās tabletes

**2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS**

ORSERDU 86 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur elacestranta dihidrohlorīdu, kas līdzvērtīgs 86,3 mg elacestranta (elacestrant).

ORSERDU 345 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur elacestranta dihidrohlorīdu, kas līdzvērtīgs 345 mg elacestranta (elacestrant).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

**3. ZĀĻU FORMA**

Apvalkotā tablete

ORSERDU 86 mg apvalkotās tabletes

Zilas vai gaiši zilas, abpusēji izliektas, apaļas apvalkotās tabletes ar iespiestu uzrakstu “ME” vienā pusē un gludu otru pusi. Aptuvenais diametrs: 8,8 mm.

ORSERDU 345 mg apvalkotās tabletes

Zilas vai gaiši zilas, abpusēji izliektas, ovālas apvalkotās tabletes ar iespiestu uzrakstu “MH” vienā pusē un gludu otru pusi. Aptuvenais izmērs: 19,2 mm (garums), 10,8 mm (platums).

**4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**

**4.1. Terapeitiskās indikācijas**

ORSERDU monoterapijā ir paredzēts lietošanai sievietēm pēcmenopauzes periodā un vīriešiem, lai ārstētu estrogēna receptoru (ER) pozitīvu, HER2 negatīvu lokāli izplatījušos vai metastātisku krūts vēzi ar aktivējošu *ESR1* mutāciju gadījumos, kad slimība ir progresējusi vismaz pēc vienas endokrīnā līdzekļa, tostarp CDK 4/6 inhibitora, terapijas līnijas.

**4.2. Devas un lietošanas veids**

Ārstēšana ar ORSERDU ir jāuzsāk ārstam ar pieredzi pretvēža terapiju lietošanā.

Pacienti ar ER pozitīvu, HER2 negatīvu izplatījušos krūts vēzi ir jāatlasa ORSERDU terapijai, pamatojoties uz plazmas paraugos konstatētu aktivējošu *ESR1* mutāciju, izmantojot šim mērķim paredzētu CE marķētu *in vitro* diagnostiku (IVD). Ja CE marķēta IVD nav pieejama, aktivējošā *ESR1* mutācija plazmas paraugos ir jānosaka ar alternatīvu validētu testu.

Devas

Ieteicamā deva ir 345 mg (viena 345 mg apvalkotā tablete) vienu reizi dienā.

Maksimālā ieteiktā ORSERDU dienas deva ir 345 mg.

Ārstēšana ir jāturpina, kamēr tiek novērots klīniskais ieguvums vai līdz brīdim, kad iestājas nepieņemama toksicitāte.

*Izlaista deva*

Ja deva ir izlaista, to var lietot nekavējoties līdz 6 stundām pēc parastā devas lietošanas laika. Pēc vairāk nekā 6 stundām deva šajā dienā ir jāizlaiž. Nākamajā dienā ORSERDU ir jālieto parastajā laikā.

*Vemšana*

Ja pacientam pēc ORSERDU lietošanas ir vemšana, pacients nedrīkst lietot papildu devu šajā dienā, un nākamajā dienā ir jāturpina lietot devu parastajā laikā.

Devas izmaiņas

Ieteiktās elacestranta devas izmaiņas pacientiem ar nevēlamām blakusparādībām (skatīt 4.8. apakšpunktu) ir parādītas 1. un 2. tabulā.

**1.** **tabula. ORSERDU devas samazināšana nevēlamo blakusparādību gadījumā**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **ORSERDU devas līmenis** | **Deva un grafiks** | **Tablešu skaits un stiprums** |
| Devas samazināšana | 258 mg vienu reizi dienā | Trīs 86 mg tabletes |

Ja nepieciešama turpmāka devas samazināšana zem 258 mg vienu reizi dienā, ORSERDU lietošana pilnīgi jāpārtrauc.

**2.** **tabula. Norādījumi par ORSERDU devas izmaiņām nevēlamo blakusparādību gadījumā**

| **Smagums** | **Devas izmaiņa** |
| --- | --- |
| 2. pakāpe | Jāapsver ORSERDU lietošanas pārtraukšana, līdz stāvoklis uzlabojas līdz ≤ 1. pakāpei vai sākumstāvoklim. Pēc tam jāatsāk ORSERDU lietošana tajā pašā devas līmenī. |
| 3. pakāpe | Jāpārtrauc lietot ORSERDU, līdz stāvoklis uzlabojas līdz ≤ 1. pakāpei vai sākumstāvoklim. Atsākot zāļu lietošanu, deva ir jāsamazina līdz 258 mg.Ja atkārtojas 3. pakāpes toksicitāte, jāpārtrauc lietot ORSERDU, līdz stāvoklis uzlabojas līdz ≤ 1. pakāpei vai sākumstāvoklim. Samazināto devu 258 mg var atsākt lietot pēc ārstējošā ārsta ieskatiem, ja pacientam ir ieguvums no terapijas. Ja atkārtojas 3. pakāpes toksicitāte vai nepanesama nevēlama blakusparādība, pilnīgi jāpārtrauc ORSERDU lietošana. |
| 4. pakāpe | Jāpārtrauc ORSERDU lietošana, līdz stāvoklis uzlabojas līdz ≤ 1. pakāpei vai sākumstāvoklim. Atsākot zāļu lietošanu, deva ir jāsamazina līdz 258 mg.Ja atkārtojas 4. pakāpes vai nepanesama nevēlama blakusparādība, pilnīgi jāpārtrauc ORSERDU lietošana. |

ORSERDU lietošana ar *CYP3A4 inhibitoriem*

Ir jāizvairās no vienlaikus lietošanas ar spēcīgiem vai vidēji spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem un jāapsver citas vienlaicīgi lietojamas zāles, kuras neinhibē vai minimāli inhibē CYP3A4.

Ja ir jālieto spēcīgs CYP3A4 inhibitors, elacestranta deva ir jāsamazina līdz 86 mg vienu reizi dienā un rūpīgi jākontrolē panesamība. Ja ir jālieto vidēji spēcīgs CYP3A4 inhibitors, elacestranta deva ir jāsamazina līdz 172 mg vienu reizi dienā un rūpīgi jākontrolē panesamība. Lietojot kopā ar vidēji spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, var apsvērt turpmāku devas samazināšanu līdz 86 mg vienu reizi dienā, pamatojoties uz panesamību.

Ja CYP3A4 inhibitora lietošanu tiek pārtraukta, elacestranta deva ir jāpalielina līdz iepriekš lietotajai devai, kāda bija pirms CYP3A4 inhibitora lietošanas uzsākšanas (pēc CYP3A4 inhibitora 5 eliminācijas pusperiodiem) (skatīt 4.4., 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Lietojot ORSERDU vienlaikus ar vājiem CYP3A4 inhibitoriem, devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

ORSERDU lietošana kopā *ar CYP3A4 induktoriem*

Ir jāizvairās no vienlaikus lietošanas ar spēcīgiem vai vidēji spēcīgiem CYP3A4 induktoriem un jāapsver citas vienlaicīgi lietotas zāles, kuras neinducē vai minimāli inducē CYP3A4.

Ja spēcīgs vai vidēji spēcīgs CYP3A4 induktors ir jālieto neilgi (piemēram, ≤ 3 dienām) vai ik pa laikam (tas ir, ārstēšanas periods ≤ 3 dienām ar vismaz 2 nedēļu vai 1 nedēļu + 5 eliminācijas pusperiodu (izvēloties ilgāko) ilgu starplaiku), elacestranta lietošana jāturpina bez devas palielināšanas.

Lietojot ORSERDU vienlaikus ar vājiem CYP3A4 induktoriem, devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.4., 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

*Gados vecāki cilvēki*

Devas pielāgošana atkarībā no pacienta vecuma nav nepieciešama. Pieejamie dati par pacientiem vecumā ≥ 75 gadiem ir ierobežoti (skatīt 5.2. apakšpunktu).

*Aknu darbības traucējumi*

Devas pielāgošana pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A klase pēc Čailda-Pju (*Child-Pugh*) klasifikācijas) nav ieteikta. Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B klase pēc Čailda-Pju klasifikācijas) ORSERDU deva ir jāsamazina līdz 258 mg. Elacestrants nav pētīts pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc Čailda-Pju klasifikācijas), tāpēc nevar sniegt ieteikumus par devām pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*Nieru darbības traucējumi*

Devas pielāgošana pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav nepieciešama. Elacestrants nav pētīts pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, tāpēc nevar sniegt ieteikumus par devām pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

*Pediatriskā populācija*

ORSERDU drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā no dzimšanas līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

ORSERDU ir paredzēts iekšķīgai lietošanai.

Tabletes ir jānorij veselas. Pirms norīšanas tās nedrīkst košļāt, sasmalcināt vai sadalīt. Pacientiem ir jālieto ORSERDU deva katru dienu aptuveni vienā un tajā pašā laikā. ORSERDU ir jālieto kopā ar vieglu maltīti. Lietošana kopā ar ēdienu var arī samazināt sliktu dūšu un vemšanu (skatīt 5.2. apakšpunktu).

**4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

**4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

*Aknu darbības traucējumi*

ORSERDU metabolizējas aknās, un aknu darbības traucējumi var palielināt nevēlamo blakusparādību risku. Tāpēc ORSERDU pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ir jālieto piesardzīgi, un regulāri un rūpīgi jānovēro, vai pacientiem nerodas nevēlamās blakusparādības. Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem elacestrants jālieto piesardzīgi devā 258 mg vienu reizi dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu). Tā kā klīniskie dati nav pieejami, elacestranta lietošana pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc Čailda-Pju klasifikācijas) nav ieteikta (skatīt 4.2. apakšpunktu).

*Vienlaicīga lietošana ar CYP3A4 inhibitoriem*

Ir jāizvairās no vienlaikus ORSERDU lietošanas ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, tostarp klaritromicīnu, indinavīru, itrakonazolu, ketokonazolu, lopinavīru/ritonavīru, nafazodonu, nelfinavīru, posakonazolu, sahinavīru, telaprevīru, telitromicīnu, vorikonazolu, greipfrūtiem vai greipfrūtu sulu un citiem. Ir jāapsver citas vienlaicīgi lietojamas zāles, kuras neinhibē vai minimāli inhibē CYP3A4. Ja nevar izvairīties no spēcīgu CYP3A4 inhibitoru lietošanas, ORSERDU deva ir jāpielāgo (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

Ir jāizvairās no vienlaikus ORSERDU lietošanas ar vidēji spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, tostarp aprepitantu, ciprofloksacīnu, konivaptānu, krizotinibu, ciklosporīnu, diltiazemu, dronedaronu, eritromicīnu, flukonazolu, fluvoksamīnu, greipfrūtu sulu, imatinibu, izavukonazolu, tofizopāmu, verapamilu un citiem. Ir jāapsver citas vienlaikus lietojamas zāles, kuras neinhibē vai minimāli inhibē CYP3A4. Ja nevar izvairīties no vidēji spēcīgu CYP3A4 inhibitoru lietošanas, ORSERDU deva ir jāpielāgo (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

*Vienlaicīga lietošana ar CYP3A4 induktoriem*

Ir jāizvairās no vienlaikus ORSERDU lietošanas ar spēcīgiem CYP3A4 induktoriem, tostarp fenitoīnu, rifampicīnu, karbamazepīnu, divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*) un citiem. Ir jāapsver citas vienlaikus lietojamas zāles, kuras neinducē vai minimāli inducē CYP3A4. Ja nevar izvairīties no spēcīgu CYP3A4 induktoru lietošanas, ORSERDU deva ir jāpielāgo (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

Ir jāizvairās no vienlaikus ORSERDU lietošanas ar vidēji spēcīgiem CYP3A4 induktoriem, tostarp bosentānu, cenobamātu, dabrafenibu, efavirenzu, etravirīnu, lorlatinibu, fenobarbitālu, primidonu, sotorasibu un citiem. Ir jāapsver citas vienlaikus lietojamas zāles, kuras neinducē vai minimāli inducē CYP3A4. Ja nevar izvairīties no vidēji spēcīgu CYP3A4 induktoru lietošanas, ORSERDU deva ir jāpielāgo (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

*Trombemboliski notikumi*

Pacientiem ar izplatījušos krūts vēzi bieži novēro trombembolijas notikumus, un tie tika novēroti klīniskajos pētījumos ar ORSERDU (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tas ir jāņem vērā, parakstot ORSERDU riskam pakļautajiem pacientiem.

**4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

ORSERDU primāri metabolizē CYP3A4, un tas ir organisko anjonu transportpolipeptīda 2B1 (OATP2B1) substrāts. ORSERDU ir P-glikoproteīna (P-gp) un krūts vēža rezistences proteīna (*Breast Cancer Resistance Protein,* BCRP) izplūdes transportvielu inhibitors.

Citu zāļu ietekme uz ORSERDU

*CYP3A4 inhibitori*

Vienlaicīga spēcīga CYP3A4 inhibitora itrakonazola (200 mg vienu reizi dienā 7 dienas) lietošana ar ORSERDU (172 mg vienu reizi dienā 7 dienas) palielināja elacestranta koncentrāciju (AUCinf) un maksimālo koncentrāciju (Cmax) plazmā veselām pētāmajām personām attiecīgi par 5,3 un 4,4 reizēm.

Uz fizioloģiju balstītas farmakokinētikas (*physiologically based pharmacokinetic,* PBPK) simulācijas vēža pacientiem liek domāt, ka vienlaicīga vairāku elacestranta 345 mg dienas devu un itrakonazola 200 mg lietošana var palielināt elacestranta līdzsvara koncentrācijas AUC un Cmax par attiecīgi 5,5 un 3,9 reizēm, kas var palielināt nevēlamo blakusparādību risku.

PBPK simulācijas vēža pacientiem liek domāt, ka vienlaicīga vairāku elacestranta 345 mg dienas devu lietošana ar vidēji spēcīgu CYP3A4 inhibitoru flukonazolu (200 mg vienu reizi dienā) var palielināt elacestranta līdzsvara koncentrācijas AUC un Cmax attiecīgi par 2,3 un 1,9 reizēm un eritromicīnu (500 mg četras reizes dienā) attiecīgi par 3,9 un 3,0 reizēm, kas var palielināt nevēlamo blakusparādību risku.

*CYP3A4 induktori*

Spēcīga CYP3A4 induktora rifampicīna (600 mg vienu reizi dienā 7 dienas) vienlaicīga lietošana kopā ar vienreizēju ORSERDU 345 mg devu samazināja elacestranta koncentrāciju (AUCinf) un maksimālo koncentrāciju (Cmax) plazmā veselām pētāmajām personām attiecīgi par 86 % un 73 %, kas var samazināt elacestranta aktivitāti.

PBPK simulācijas vēža pacientiem liek domāt, ka vienlaicīga vairāku elacestranta 345 mg dienas devu un rifampicīna 600 mg lietošana var samazināt elacestranta līdzsvara koncentrācijas AUC un Cmax attiecīgi par 84 % un 77 %, kas var samazināt elacestranta aktivitāti.

PBPK simulācijas vēža pacientiem liek domāt, ka vienlaicīga vairāku elacestranta 345 mg dienas devu un vidēji spēcīga CYP3A4 induktora efavirenza (600 mg) lietošana var samazināt elacestranta līdzsvara koncentrācijas AUC un Cmax attiecīgi par 57 % un 52 %, kas var samazināt elacestranta aktivitāti.

*OATP2B1 inhibitori*

Elacestrants *in vitro* ir OATP2B1 substrāts. Tā kā nevar izslēgt, ka vienlaicīga OATP2B1 inhibitoru lietošana var palielināt elacestranta iedarbību, kas var palielināt nevēlamo blakusparādību risku, ORSERDU un OATP2B1 inhibitoru vienlaikus lietošanas gadījumā ir ieteikts ievērot piesardzību.

ORSERDU ietekme uz citām zālēm

*P‑gp substrāti*

Vienlaicīga ORSERDU lietošana (345 mg, vienreizēja deva) ar digoksīnu (0,5 mg, vienreizēja deva) palielināja digoksīna Cmax par 27 % un AUC par 13 %. Jāuzrauga digoksīna lietošana un jāsamazina tā deva, ja nepieciešams.

Vienlaicīga ORSERDU un citu P-gp substrātu lietošana var palielināt to koncentrāciju, kas var palielināt ar P-gp substrātiem saistīto nevēlamo blakusparādību risku. Jāsamazina vienlaicīgi lietoto P-gp substrātu deva atbilstoši to zāļu aprakstam.

*BCRP substrāti*

Vienlaicīga ORSERDU (345 mg, vienreizēja deva) un rosuvastatīna (20 mg, vienreizēja deva) lietošana palielināja rosuvastatīna Cmax par 45 % un AUC par 23 %. Jāuzrauga rosuvastatīna lietošana un jāsamazina tā deva, ja nepieciešams.

Vienlaicīga ORSERDU lietošana ar citiem BCRP substrātiem var palielināt to koncentrāciju, kas var palielināt ar BCRP substrātiem saistīto nevēlamo blakusparādību risku. Jāsamazina vienlaicīgi lietoto BCRP substrātu deva atbilstoši to zāļu aprakstam.

**4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

ORSERDU nedrīkst lietot grūtniecības laikā un sievietes reproduktīvā vecumā, kuras nelieto kontracepciju.Pamatojoties uz elacestranta darbības mehānismu un atradēm reproduktīvās toksicitātes pētījumos ar dzīvniekiem, ORSERDU, lietojot grūtniecēm, var radīt kaitējumu auglim. Sievietēm reproduktīvā vecumā ORSERDU terapijas laikā un vienu nedēļu pēc pēdējās devas ir jāiesaka lietot efektīvu kontracepcijas metodi.

Grūtniecība

Nav datu par elacestranta lietošanu grūtniecības laikā. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). ORSERDU nedrīkst lietot grūtniecības laikā un sievietes reproduktīvā vecumā, kuras nelieto kontracepciju. Pirms ORSERDU terapijas uzsākšanas ir jāpārbauda grūtniecības statuss sievietēm reproduktīvā vecumā. Ja ORSERDU lietošanas laikā iestājas grūtniecība, paciente ir jāinformē par iespējamo bīstamību auglim un iespējamo spontānā aborta risku.

Barošana ar krūti

Nav zināms vai elacestrants/metabolīti izdalās cilvēka pienā. Tā kā ar krūti barotam zīdainim var rasties nopietnas nevēlamās blakusparādības, sievietēm ORSERDU terapijas laikā un vienu nedēļu pēc pēdējās ORSERDU devas ir ieteikts nebarot bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Pamatojoties uz atradēm pētījumos ar dzīvniekiem (skatīt 5.3. apakšpunktu) un tā darbības mehānismu, ORSERDU var ietekmēt ar reproduktīvo potenciālu apveltītu sieviešu un vīriešu auglību.

**4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

ORSERDU neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr tā kā dažiem pacientiem, lietojot elacestrantu, ir ziņots par nogurumu, astēniju un bezmiegu (skatīt 4.8. apakšpunktu), pacientiem ar nevēlamajām blakusparādībām transportlīdzekļu vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas laikā ir jāievēro piesardzība.

**4.8. Nevēlamās blakusparādības**

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežākās (≥ 10%) nevēlamās blakusparādības, lietojot ORSERDU, bija slikta dūša, paaugstināts triglicerīdu līmenis, paaugstināts holesterīna līmenis, vemšana, nogurums, dispepsija, caureja, pazemināts kalcija līmenis, muguras sāpes, paaugstināts kreatinīna līmenis, artralģija, pazemināts nātrija līmenis, aizcietējums, galvassāpes, karstuma vilnis, vēdera sāpes, anēmija, pazemināts kālija līmenis un paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis. Visbiežākās ≥ 3. pakāpes (≥ 2 %) elacestranta nevēlamās blakusparādības bija slikta dūša (2,7 %), paaugstināts ASAT līmenis (2,7 %), paaugstināts ALAT līmenis (2,3 %), anēmija (2 %), muguras sāpes (2 %) un kaulu sāpes (2 %).

Nopietnas nevēlamām blakusparādības, par kurām ziņoja ≥ 1 % pacientu, bija slikta dūša, aizdusa un (venozā) trombembolija.

Nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ zāļu lietošana tika pārtraukta ≥ 1 % pacientu, bija slikta dūša un samazināta ēstgriba.

Nevēlamā blakusparādība, kuras dēļ deva tika samazināta ≥ 1 % pacientu, bija slikta dūša.

Nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ zāļu lietošana uz laiku tika pārtraukta ≥ 1 %, bija slikta dūša, vēdera sāpes, paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis, vemšana, izsitumi, kaulu sāpes, samazināta ēstgriba, palielināts aspartātaminotransferāzes līmenis un caureja.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības sarakstā tālāk ir iegūtas, lietojot elacestrantu 301 pacientam ar krūts vēzi trīs atklātos pētījumos (RAD1901-005, RAD1901-106 un RAD1901-308), kuros pacienti saņēma elacestrantu monoterapijā 400 mg vienu reizi dienā. Nevēlamo blakusparādību biežums ir balstīts uz visu cēloņu nevēlamo notikumu biežumu, kas tika noteiks pacientiem, kuri saņēma elacestrantu ieteiktajā devā mērķa indikācijai, savukārt laboratorisko rādītāju izmaiņu biežums ir balstīts uz pasliktināšanos par vismaz 1 pakāpi salīdzinājumā ar sākumstāvokli un pārmaiņas uz ≥ 3. pakāpi. Ārstēšanas ilguma mediāna bija 85 dienas (diapazons: 5–1288 dienas).

Nevēlamo blakusparādību biežums klīniskajos pētījumos balstīts visu cēloņu nevēlamo notikumu biežumos, kurā daļai notikumu, kas ir pamatā nevēlamajai blakusparādībai, var būt cits cēlonis nevis zāles, piemēram, slimība, citas zāles un nesaistīts cēlonis.

Nevēlamo zāļu blakusparādību biežuma klasifikācija norādīta atbilstoši Starptautiskās Medicīnas zinātnes organizācijas padomes (*Council for International Organizations of Medical Sciences*, CIOMS) vadlīnijām un ir šādas: ļoti bieži (≥ 1/10), bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10); retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100); reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000); ļoti reti (< 1/10 000); nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

**3.** **tabula. Nevēlamās blakusparādības pacientiem, kuri saņēma elacestranta monoterapiju 345** **mg metastātiska krūts vēža ārstēšanai**

|  | **Elacestrants****N=** **301** |
| --- | --- |
| **Infekcijas un infestācijas** | Bieži | Urīnceļu infekcija |
| **Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi** | Ļoti bieži | Anēmija |
| Bieži  | Samazināts limfocītu skaits |
| **Vielmaiņas un uztures traucējumi** | Ļoti bieži | Samazināta ēstgriba |
| **Psihiskie traucējumi** | Bieži | Bezmiegs |
| **Nervu sistēmas traucējumi** | Ļoti bieži | Galvassāpes |
| Bieži | Reibonis, sinkope |
| **Asinsvadu sistēmas traucējumi** | Ļoti bieži | Karstuma vilnis\* |
| Retāk | Trombembolija (venoza)\* |
| **Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības** | Bieži | Aizdusa, klepus\*  |
| **Kuņģa un zarnu trakta traucējumi** | Ļoti bieži | Slikta dūša, vemšana, caureja, aizcietējums, vēdera sāpes\*, dispepsija\* |
| Bieži | Stomatīts |
| **Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi** | Retāk | Akūta aknu mazspēja |
| **Ādas un zemādas audu bojājumi** | Bieži | Izsitumi\* |
| **Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi** | Ļoti bieži | Artralģija, muguras sāpes |
| Bieži | Sāpes ekstremitātē, muskuloskeletālas krūškurvja sāpes\*, kaulu sāpes |
| **Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā** | Ļoti bieži | Nogurums  |
| Bieži | Astēnija  |
| **Izmeklējumi** | Ļoti bieži | Paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis, paaugstināts triglicerīdu līmenis, paaugstināts holesterīna līmenis, paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis, paaugstināts kalcija līmenis, paaugstināts kreatinīna līmenis, paaugstināts nātrija līmenis, paaugstināts kālija līmenis |
| Bieži | Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs |

\*Biežums attiecas uz līdzīgu terminu grupu.

Nevēlamās zāļu blakusparādības ir uzskaitītas saskaņā ar orgānu sistēmu klasifikāciju un biežuma samazināšanās secībā.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

*Slikta dūša*

Par sliktu dūšu ziņoja 35 % pacientu. 3.–4. pakāpes sliktas dūšas gadījumus ziņoja 2,5 % pacientu. Sliktu dūšu parasti ziņoja agrīni, ar laika mediānu līdz pirmā gadījuma sākumam 14 dienas (diapazons: 1–490 dienas). Slikta dūša biežāk radās pirmajā ciklā, un, sākot no 2. cikla, sliktas dūšas sastopamība parasti bija mazāka turpmākajos ciklos (tas ir, laika gaitā). Profilaktisku terapiju pret sliktu dūšu parakstīja 12 (5 %) pētāmajām personām elacestranta grupā, un 28 (11,8 %) saņēma pretvemšanas līdzekli sliktas dūšas ārstēšanai terapijas saņemšanas periodā.

*Gados vecāki cilvēki*

Pētījumā RAD1901-308 104 pacienti, kuri saņēma elacestrantu, bija≥ 65 gadus veci un 40 pacienti bija ≥ 75 gadus veci. Kuņģa un zarnu trakta traucējumus biežāk ziņoja ≥ 75 gadu veciem pacientiem. Ārstēšanas izraisītu nevēlamo blakusparādību uzraudzībai, ko veic ārstējošais ārsts, ir jāietver pacienta vecums un blakusslimības, izvēloties personalizētu ārstēšanu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

**4.9. Pārdozēšana**

Augstākā ORSERDU deva, ko lietoja klīniskajos pētījumos, bija 1000 mg dienā. Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņoja saistībā ar devām, kas bija augstākas par ieteikto devu, bija atbilstošas jau noteiktajam drošuma profilam (skatīt 4.8. apakšpunktu). Kuņģa un zarnu trakta traucējumu (vēdera sāpes, slikta dūša, dispepsija un vemšana) biežums un smaguma pakāpe šķietami bija saistīta ar devas lielumu. ORSERDU pārdozēšanas ārstēšanai nav zināma antidota. Pārdozēšanas gadījumā pacienti ir rūpīgi jāuzrauga un jāpiemēro atbalstoša terapija.

**5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

**5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: endokrīnās terapijas līdzekļi, antiestrogēni, ATĶ kods: L02BA04.

Darbības mehānisms

Elacestrants, tetrahidronaftalīna savienojums ir spēcīgs, selektīvs un iekšķīgi aktīvs estrogēnu receptoru α (ERα) antagonists un noārdītājs.

Farmakodinamiskā iedarbība

Elacestrants inhibē estradiolatkarīgu un neatkarīgu ERα pozitīvu krūts vēža šūnu augšanu, ieskaitot modeļos, kas satur estrogēna receptora 1 (*ESR1*) gēnu mutācijas. Elacestrants uzrāda iedarbīgu pretaudzēju aktivitāti no pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši atkārtotu endokrīnu terapiju, iegūtos ksenotransplantāta modeļos, kas satur savvaļas tipa *ESR1* vai *ESR1* gēnu mutācijas ligandu saistošajā domēnā.

Pacientiem ar ER+ izplatījušos krūts vēzi ar mediāni 2,5 iepriekšējām endokrīnās terapijas līnijām, kuri saņēma elacestranta dihidrohlorīdu 400 mg (345 mg elacestranta) katru dienu, samazinājuma mediāna 16α-18F-fluor-17β-estradiola (FES) uzņemšanā, salīdzinot ar sākumstāvokli, 14. Dienā bija 88,7 %, demonstrējot samazinātu ER pieejamību un pretaudzēja aktivitāti, nosakot pēc FES-PET/CT, pacientiem ar iepriekšējām endokrīno līdzekļu terapijām.

Klīniskā efektivitāte un drošums

ORSERDU efektivitāte un drošums pacientiem ar ER+/HER2- izplatījušos krūts vēzi pēc iepriekšējas endokrīno līdzekļu terapijas kombinācijā ar CDK4/6 inhibitoru tika izvērtēts pētījumā RAD1901-308, kas ir randomizēts, atklāts, aktīvā salīdzinātāja, daudzcentru pētījums, kurā salīdzināja ORSERDU ar standarta aprūpi (*standard of care,* SOC) (fulvestrants pacientiem, kuri iepriekš bija saņēmuši aromatāzes inhibitorus metastātiskas slimības ārstēšanai vai aromatāzes inhibitori pacientiem, kuri saņēma fulvestrantu metastātiskas slimības ārstēšanai). Piemēroti pacienti iekļāva sievietes pēcmenopauzes periodā un vīriešus, kuru slimība bija recidivējusi vai progresējusi, lietojot vismaz 1 un ne vairāk kā 2 iepriekšējas endokrīno līdzekļu terapijas līnijas. Visiem pacientiem bija jābūt Austrumu kooperatīvās onkoloģijas grupas (*Eastern Cooperative Oncology Group,* ECOG) veiktspējas statusam 0 vai 1, un izvērtējamiem bojājumiem atbilstoši atbildes reakcijas izvērtēšanas kritērijiem blīvos audzējos (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors,* RECIST) versijas 1.1, tas ir, izmērāma slimība vai slimība tikai kaulos ar izmērāmiem bojājumiem. Iepriekšējām endokrīno līdzekļu terapijām bija jāiekļauj CDK4/6 inhibitora līdzekļa terapija un ne vairāk kā 1 iepriekšēja citotoksiskas ķīmijterapijas līnija metastātiska krūts vēža ārstēšanai. Pacientiem bija jābūt piemērotiem endokrīno līdzekļu monoterapijas kandidātiem. Netika iekļauti pacienti ar simptomātisku metastātisku iekšējo orgānu slimību, pacienti ar sirds blakusslimībām un pacienti smagiem aknu darbības traucējumiem.

Pavisam 478 pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1 ikdienas iekšķīga 400 mg elacestranta dihidrohlorīda (345 mg elacestranta) lietošanai vai standarta aprūpei (*standard of care,* SOC) (239 personas elacestranta grupā un 239 SOC grupā), tostarp 228 pacienti (47,7 %) ar ESR1 mutācijām sākumstāvoklī (115 pacienti elacestranta grupā un 113 pacienti SOC grupā). No 239 pacientiem, kuri tika randomizēti SOC grupā, 166 saņēma fulvestrantu un 73 saņēma aromatāzes inhibitoru, kas bija anastrozols, letrozols vai eksemestāns. Randomizāciju stratificēja pēc *ESR1* mutācijas stāvokļa (ESR1-mut – ESR1-mut-nd (nav noteikta ESR1 mutācija)), iepriekšējas ārstēšanas ar fulvestrantu (ir – nav) un iekšējo orgānu metastāzēm (ir – nav). *ESR1* mutācijas stāvokli noteica pēc asinsritē esošas audzēja dezoksiribonukleīnskābes (ctDNS), izmantojot Guardant360 CDx analīzi un tikai *ESR1* misense mutācijām ligandu saistošajā domēnā (starp kodoniem 310–547).

Pacientu vecuma mediāna (ORSERDUun standarta aprūpe) sākumstāvoklī bija 63,0 gadi (diapazons: 24–89) un 63,0 (diapazons: 32–83) un 45,0 % bija vecāki par 65 gadiem (43,5 un 46,4). Lielākā daļa pacientu bija sievietes (97,5 % un 99,6 %), un lielākā daļa pacientu bija baltās rases (88,4 % un 87,2 %), mazāk aziātu (8,4 % un 8,2 %), melnādaino vai afroamerikāņu (2,6% un 4,1%) un citas/nezināmas rases (0,5 % un 0,5 %). Sākumstāvokļa ECOG veiktspējas statuss bija 0 (59,8 % un 56,5 %), 1 (40,2 % un 43,1 %) vai > 1 (0 % un 0,4 %). Pacientu demogrāfiskie rādītāji pacientiem ar audzējiem ar *ESR1* mutācijām vispārīgi bija līdzīgi plašākai pētāmajai populācijai. ORSERDU lietošanas ilguma mediāna bija 2,8 mēneši (diapazons: 0,4–24,8).

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression-free survival,* PFS), ko izvērtēja neatkarīga pārskata komiteja (*Independent Review Committee,* IRC) visiem pacientiem, tas ir, arī pacientiem ar *ESR1* mutāciju, un pacientiem ar *ESR1* mutācijām. Visiem pacientiem tika novērots nozīmīgs PFS ieguvums ar PFS mediānu 2,79 mēneši Orserdu grupā, salīdzinot ar 1,91 mēnesi standarta aprūpes grupā (RA = 0,70; 95% TI: 0,55; 0,88). Efektivitātes rezultāti pacientiem ar *ESR1* mutācijām ir parādīti 4. tabulā un 1. attēlā.

**4.** **tabula. Efektivitātes rezultāti pacientiem ar ESR1 mutācijām (izvērtējusi maskēta attēldiagnostikas pārskata komiteja)**

|   | **ORSERDU** | **Standarta aprūpe**  |
| --- | --- | --- |
| **Dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression-free survival,* PFS)** | **N = 115** | **N = 113** |
| PFS notikumu skaits, n (%) | 62 (53,9) | 78 (69,0) |
| PFS mediāna, mēneši\* (95 % TI) | 3,78 (2,17; 7,26) | 1,87 (1,87; 2,14) |
| Riska attiecība\*\* (95 % TI) | 0,546 (0,387; 0,768) |
| p vērtība (stratificēts logaritmisko ranga tests) | 0,0005 |
| Kopējā dzīvildze (*overall survival*, OS) | **N = 115** | **N = 113** |
| OS notikumu skaits, n (%) | 61 (53) | 60 (53,1) |
| OS mediāna, mēneši\* (95 % TI) | 24,18 (20,53; 28,71) | 23,49 (15,64; 29,90) |
| Riska attiecība\*\* (95 % TI) | 0,903 (0,629; 1,298) |

TI=ticamības intervāls; *ESR1*=estrogēnu receptors 1; PFS=dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression-free survival*).

\*Kaplāna-Meiera novērtējums; 95 % TI, kas balstīts Brukmeijera-Kroulija (*Brookmeyer-Crowley*) metodē, izmantojot lineāro transformāciju.

\*\*No Koksa (*Cox*) proporcionālo risku modeļa, stratificējot pēc iepriekšējas terapijas ar fulvestrantu (ir – nav) un iekšējo organu metastāzēm (ir – nav).

PFS analīzei datu apkopošanas datums ir 2021. gada 6. septembris un OS analīzei datu apkopošanas datums ir 2022. gada 2. septembris.

**1. attēls. PFS pacientiem ar *ESR1* mutācijām (izvērtēja maskēta attēldiagnostikas pārskata komiteja)**

Dzīvildzes bez slimības progresēšanas varbūtība (%)

Laiks (mēneši)

1: ORSERDU

2: Standarta aprūpe

1: ORSERDU

2: Standarta aprūpe

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus ORSERDU visās pediatriskās populācijas apakšgrupās krūts vēža ārstēšanai (skatīt 4.2. apakšpunktu).

**5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Iekšķīgi lietota elacestranta biopieejamība ir aptuveni 10 %. Līdzsvara koncentrācija tika sasniegta 6. dienā, lietojot zāles vienu reizi dienā. Cmax un AUC pieaug nedaudz vairāk nekā proporcionāli devai, ja deva ir ≥ 50 mg (sāls formā).

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas lietošanas elacestrants ātri uzsūcās, sasniedzot Cmax 1‑4 stundu laikā. Ģeometriskā vidējā Cmax vērtība bija 52,86 ng/mL (35,2 % variācijas koeficients (CV%)), un AUCinf bija 1566 ng\*h/ml (38,4 % CV) pēc vienreizējas elacestranta 345 mg devas lietošanas pacientiem sāta stāvoklī. Prognozētā koncentrācijas plazmā mediāna (min., maks.) 4 stundas pēc devas lietošanas (C4h) un AUC līdzsvara stāvoklī ir attiecīgi 108 ng/ml (27,5 – 351] un 2190 ng\*h/ml (461 – 8470].

*Uztura ietekme*

Elacestranta 345 mg tabletes lietošana kopā ar maltīti ar lielu tauku un kaloriju saturu palielināja Cmax un AUC attiecīgi par 40 % un 20 %, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā. Lietojot tableti kopā ar vieglu maltīti, Cmax un AUC pieaugums bija līdzīgs, tas ir, attiecīgi par 30 % un 20 %. Lietošana kopā ar uzturu var samazināt kuņģa un zarnu trakta nevēlamās blakusparādības.

*P-gp transportvielas ietekme uz elacestrantu*

Elacestrants ir P-gp substrāts. Transports tiek piesātināts, izmantojot 258 mg un 345 mg devas. Tā kā klīniskie dati par mazāku elacestranta devu (86 mg un 172 mg) vienlaicīgu lietošanu ar P-gp inhibitoru nav pieejami, nevar izslēgt, ka vienlaicīga lietošana ar P-gp inhibitoru var palielināt uzsūkšanos, lietojot mazākas elacestranta devas.

Izkliede

Elacestranta piesaiste plazmas proteīniem ir > 99 % un nav atkarīga no koncentrācijas un aknu darbības traucējumu stāvokļa. Elacestrants šķērso hematoencefālisko barjeru no devas atkarīgā veidā. Pēc elacestranta lietošanas vienu reizi dienā 7 secīgas dienas elacestranta koncentrācijas mediāna cerebrospinālajā šķidrumā bija 0,0966 ng/ml un 0,155 ng/ml, lietojot attiecīgi 200 un 500 mg lielas devas.

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, elacestrants ir plaši izplatīts audos ar šķietamo perifērisko izkliedes tilpumu 5411 litri. Šķietamais centrālais elacestranta izkliedes tilpums līdzsvara koncentrācijā ir 422 litri.

Biotransformācija

Elacestrants bija neliels (< 10 % no plazmas radioaktivitātes) komponents cilvēka plazmā. 4-[2-(etilamino)etil]benzoskābes (EAEBA) glikuronīds bija galvenais metabolīts cilvēka plazmā (aptuveni 41 % no plazmas radioaktivitātes). Elacestrantu galvenokārt metabolizē CYP3A4 ar iespējami nelielu CYP2A6 un CYP2C9 iesaisti.

Eliminācija

Prognozētais elacestranta eliminācijas pusperiods ir aptuveni 30 stundas. Pēc vienreizējas devas vidējais (% CV) elacestranta klīrenss bija 220,3 l/h (38,4 %). Līdzsvara koncentrācijā elacestranta prognozētais vidējais (% CV) klīrenss ir 186 l/h (43,5 %).

Pēc vienreizējas iekšķīgas radioaktīvi iezīmētas 345 mg elacestranta devas lietošanas 81,5 % (lielākā daļa neizmainītā veidā) tika atgūta fēcēs un 7,53 % (neizmainītā veidā tikai zīmes) tika atgūta urīnā. Elacestranta klīrenss caur nierēm ir ļoti neliels (≤ 2,3 ml/min), un tas tika izvadīts oksidatīva metabolisma un fēču ekskrēcijas ceļā.

Īpašas pacientu grupas

*Vecuma, ķermeņa masas un dzimuma ietekme*

Saskaņā ar populācijas farmakokinētikas datu analīzēm vēža pacientiem devas pielāgošana pēc ķermeņa masas, vecuma un dzimuma nav nepieciešama.

*Aknu darbības traucējumi*

Cmax un AUC vērtības bija līdzīgas pētāmajām personām grupā ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A klase pēc Čailda-Pju klasifikācijas) un grupā ar normālu aknu darbību pēc vienreizējas elacestranta 176 mg devas lietošanas. Grupā ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B klase pēc Čailda-Pju klasifikācijas) bija nozīmīgs AUC0–t (76 %) un AUC0–∞ (83 %) pieaugums, salīdzinot ar grupu ar normālu aknu darbību. Cmax vērtības bija līdzīgas grupās ar normālu aknu darbību un ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem.

Ģeometriskais vidējais eliminācijas pusperiods (t1/2) tiecās pieaugt, pieaugot aknu darbības traucējumu smagumam. Elacestrants nav pētīts personām ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc Čailda-Pju klasifikācijas).

345 mg elacestranta devas PBPK modelēšanas simulācijā tika prognozēts, kas līdzsvara koncentrācijas AUC un Cmax pieaugs attiecīgi par 2,14 un 1,92 reizēm pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, salīdzinot ar pacientiem ar normālu aknu darbību.

**5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Elacestrants uzrādīja zemu akūtu toksicitāti. Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar žurkām un pērtiķiem elacestranta antiestrogēnu aktivitāte bija iemesls novērotajām blakusparādībām, it īpaši mātīšu reproduktīvajā sistēmā, kā arī citos orgānos, kas ir jutīgi pret hormoniem, piemēram, piena dziedzeros, hipofīzē un sēkliniekos. Pērtiķiem tika reģistrēti neregulāri vemšanas un caurejas gadījumi. Vēl ilgtermiņa pētījumos (26 nedēļas žurkām un 39 nedēļas garastes pērtiķiem) novēroja palielinātu bezdziedzeru kuņģa gļotādas epitēlija vakuolu veidošanos žurkām un reģistrēja vakuolas saturošus makrofāgu infiltrātus tievajās zarnās žurkām un pērtiķiem. Pērtiķiem šo iedarbību novēroja pie sistēmiskās iedarbības, kas bija aptuveni 70 % no iedarbības cilvēkam.

Elacestrants neuzrādīja genotoksisku potenciālu Eimsa (*Ames*) testā, hromosomu aberācijas cilvēku limofocītos un mikrokodolu analīzē žurkām.

Fertilitātes pētījumi ar dzīvniekiem nav veikti. Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos novērtēja iedarbību uz fertilitāti žurku un pērtiķu mātīšu reproduktīvajā traktā; šī ietekme notika iedarbībā, kas bija mazāka par maksimālo ieteikto devu cilvēkiem (*maximum recommended human dose,* MRHD). Tika novērots arī samazināts Leidiga šūnu skaits iedarbības līmenī, kas par 2,7 reizēm pārsniedza iedarbību cilvēkiem.

Embriofetālās attīstības pētījumos žurkām iekšķīga elacestranta lietošana izraisīja mātīšu toksicitāti (ķermeņa svara zudums, zema pārtikas uzņemšana, sarkani izdalījumi no vulvas) un palielinātu rezorbciju, palielinātu pēcimplantācijas zudumu un samazinātu dzīvi dzimušo augļu skaitu, augļa variaācijas un kroplības iedarbībā, kas bija zemāka par iedarbību cilvēkam ar MRHD.

**6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

**6.1. Palīgvielu saraksts**

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze [E460]

Silicizēta mikrokristāliskā celuloze

Krospovidons [E1202]

Magnija stearāts [E470b]

Koloidālais silīcija dioksīds [E551]

Tabletes apvalks

Opadry II 85F105080 zilais satur polivinilspirtu [E1203], titāna dioksīdu [E171], makrogolu [E1521], talku [E553b] un briljanzilā FCF alumīnija laku [E133]

**6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

**6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi

**6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

**6.5. Iepakojuma veids un saturs**

ORSERDU ir iepakots alumīnija-alumīnija blisteros, kas ievietoti kartona kastītē.

ORSERDU 86 mg apvalkotās tabletes

Iepakojums satur 28 apvalkotās tabletes: 4 blisteri, katrā 7 tabletes

ORSERDU 345 mg apvalkotās tabletes

Iepakojums satur 28 apvalkotās tabletes 4 blisteri, katrā 7 tabletes

**6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Stemline Therapeutics B.V.

Basisweg 10

1043 AP Amsterdam

Nīderlande

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/23/1757/001

EU/1/23/1757/002

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Pirmās reģistrācijas datums: 2023. gada 15. septembris

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>.

**II PIELIKUMS**

**A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

**B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

**C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

**D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Stemline Therapeutics B.V.

Basisweg 10

1043 AP Amsterdam

Nīderlande

Berlin Chemie AG

Glienicker Weg 125

12489 Berlin

Vācija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

* **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežumasarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas*.*

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

* **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

* pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
* ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā*.*

**III PIELIKUMS**

**MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**KARTONA KASTĪTE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

ORSERDU 86 mg apvalkotās tabletes

elacestrant

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur 86,3 mg elacestranta (dihidrohlorīda veidā).

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete

28 apvalkotās tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Stemline Therapeutics B.V.

Basisweg 10

1043 AP Amsterdam

Nīderlande

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/23/1757/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

ORSERDU 86 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC

SN

NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERIS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

ORSERDU 86 mg apvalkotās tabletes

elacestrant

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Stemline Therapeutics B.V.

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**KARTONA KASTĪTE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

ORSERDU 345 mg apvalkotās tabletes

elacestrant

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur 345 mg elacestranta (dihidrohlorīda veidā).

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Apvalkotā tablete

28 apvalkotās tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Stemline Therapeutics B.V.

Basisweg 10

1043 AP Amsterdam

Nīderlande

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/23/1757/002

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

ORSERDU 345 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC

SN

NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERIS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

ORSERDU 345 mg apvalkotās tabletes

elacestrant

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Stemline Therapeutics B.V.

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

**Lietošanas instrukcija: informācija pacientam**

**ORSERDU 86** **mg apvalkotās tabletes**

**ORSERDU 345 mg apvalkotās tabletes**

elacestrant

Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādām novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

1. Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
2. Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
3. Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
4. Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt**:

1. Kas ir ORSERDU un kādam nolūkam to lieto

2. Kas Jums jāzina pirms ORSERDU lietošanas

3. Kā lietot ORSERDU

4. Iespējamās blakusparādības

5. Kā uzglabāt ORSERDU

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

**1. Kas ir ORSERDU un kādam nolūkam to lieto**

**Kas ir ORSERDU**

ORSERDU satur aktīvo vielu elacestrantu, kas pieder zāļu grupai, kuras sauc par selektīviem estrogēnu receptoru noārdītājiem.

**Kādam nolūkam lieto ORSERDU**

Šīs zāles lieto sievietēm pēcmenopauzes periodā un pieaugušiem vīriešiem ar īpašu krūts vēža veidu, kas ir progresējis vai izplatījies uz citām ķermeņa daļām (metastātisks). To var lietot, lai ārstētu krūts vēzi, kas ir estrogēnu receptoru (ER) pozitīvs, kas nozīmē, ka uz vēža šūnu virsmas ir hormona estrogēna receptori, un kas ir cilvēka epidermālā augšanas faktora receptora 2 (HER2) negatīvs, kas nozīmē, ka uz vēža šūnu virsmas nav šī receptora vai tas ir tikai nelielā daudzumā. ORSERDU lieto monoterapijā (vienu pašu) pacientiem, kuru vēzis nav reaģējis vai ir progresējis, lietojot vismaz vienu hormonu terapijas līniju, tostarp CDK 4/6 inhibitoru, un kuriem ir noteiktas izmaiņas (mutācijas) *ESR1* gēnā.

Jūsu ārsts no Jums paņems asins paraugu, kuru testēs *ESR1* mutācijas noteikšanai. Lai uzsāktu ārstēšanu ar ORSERDU, ir nepieciešams pozitīvs rezultāts.

**Kā ORSERDU darbojas**

Estrogēnu receptori ir šūnās esošo proteīnu grupa. Tie aktivizējas, kad cilvēka estrogēni saistās ar tiem. Piesaistoties šiem receptoriem, estrogēni dažos gadījumos var stimulēt vēža šūnu augšanu un vairošanos. ORSERDU satur aktīvo vielu elacestrantu, kas piesaistās estrogēnu receptoriem vēža šūnās un aptur to darbību. Bloķējot un iznīcinot estrogēnu receptorus, ORSERDU var samazināt krūts vēža augšanu un izplatību un palīdzēt nogalināt vēža šūnas.

Ja Jums ir kādi jautājumi par to, kā darbojas ORSERDU un kāpēc šīs zāles ir Jums parakstītas, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

**2. Kas Jums jāzina pirms ORSERDU lietošanas**

**Nelietojiet ORSERDU, ja:**

- Jums ir alerģija pret elacestrantu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms ORSERDU lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

1. ja Jums ir kāda aknu slimība (šādas slimības var būt ciroze (aknu rētošanās), aknu mazspēja vai holestātiska dzelte (ādas un acu dzeltēšana no ierobežotas žults plūsmas no aknām)). Ārsts Jūs regulāri un rūpīgi uzraudzīs, lai noteiktu, vai nerodas nevēlamas blakusparādības.

Ja Jums ir izplatījies krūts vēzis, Jums var būt palielināts asins recekļu rašanās risks vēnās (asinsvadu veids). Nav zināms, vai ORSERDU arī palielina šo risku.

**Bērni un pusaudži**

ORSERDU nedrīkst dot bērniem un pusaudžiem, kas jaunāki par 18 gadiem.

**Citas zāles un ORSERDU**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas ir tāpēc, ka ORSERDU var ietekmēt to, kā darbojas dažas citas zāles. Dažas citas zāles var ietekmēt arī ORSERDU darbību.

Pastāstiet ārstam, ja Jūs lietojat kādas no tālāk norādītajām zālēm:

1. antibiotikas bakteriālu infekciju ārstēšanai (piemēram, ciprofloksacīns, klaritromicīns, eritromicīns, rifampicīns, telitromicīns);
2. zāles zema nātrija līmeņa ārstēšanai (piemēram, konivaptāns);
3. zāles depresijas ārstēšanai (piemēram, nefazodons vai fluvoksamīns);
4. zāles trauksmes un alkohola abstinences sindroma ārstēšanai (piemēram, tofizopāms);
5. zāles citu vēža veidu ārstēšanai (piemēram, krizotinibs, dabrafenibs, imatinibs, lorlatinibs un sotorasibs);
6. zāles augsta asinsspiediena vai sāpju krūškurvī ārstēšanai (piemēram, bosentāns, diltiazems vai verapamils);
7. zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai (piemēram, flukonazols, izavukonazols, itrakonazols, ketokonazols, posakonazols vai vorikonazols);
8. zāles HIV infekciju ārstēšanai (piemēram, efavirenzs, etravirīns, indinavīrs, lopinavīrs, ritonavīrs, nelfinavīrs, sahinavīrs vai telaprevīrs);
9. zāles neregulāras sirdsdarbības ārstēšanai (piemēram, digoksīns, dronedarons vai hinidīns);
10. zāles, kuras lieto orgānu transplantācijā, lai novērstu atgrūšanu (piemēram, ciklosporīns)
11. zāles, kuras lieto kardiovaskulāru notikumu novēršanai un augsta holesterīna līmeņa ārstēšanai (rosuvastatīns);
12. zāles, kuras lieto krampju ārstēšanai (piemēram, karbamazepīns, cenobamāts, fenobarbitāls, fenitoīns vai primidons);
13. zāles vemšanas ārstēšanai (piemēram, aprepitants);
14. augu izcelsmes zāles, kuras lieto depresijas ārstēšanai un satur divšķautņu asinszāli.

**ORSERDU kopā ar uzturu un dzērienu**

ORSERDU terapijas laikā nedzeriet greipfrūtu sulu un neēdiet greipfrūtus, jo tas var izmainīt ORSERDU daudzumu Jūsu organismā un pastiprināt ORSERDU blakusparādības (skatīt 3. punktu “Kā lietot ORSERDU”).

**Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte**

Šīs zāles drīkst lietot tikai sievietēm pēcmenopauzes periodā un vīriešiem.

Grūtniecība

ORSERDU var kaitēt nedzimušajam bērnam. Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, Jūs nedrīkstat lietot ORSERDU. Ja Jūs domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, Pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja Jūs esat sieviete, kurai var būt grūtniecība, Jums ir jālieto efektīva kontracepcija ārstēšanas ar ORSERDU laikā un vienu nedēļu pēc ORSERDU terapijas pārtraukšanas. Jautājiet ārstam par piemērotu kontracepcijas metodi. Ja esat sieviete, kurai var būt grūtniecība, pirms ORSERDU terapijas sākuma ārsts pārliecināsies, ka Jums nav grūtniecības. Tas var ietvert grūtniecības testa veikšanu.

Barošana ar krūti

Saņemot ārstēšanu ar ORSERDU un vienu nedēļu pēc pēdējās ORSERDU devas, Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti. Ārstēšanas laikā ārsts ar Jums apspriedīs iespējamos ORSERDU lietošanas riskus grūtniecības laikā un laikā, kad barojat bērnu ar krūti.

Fertilitāte

ORSERDU var ietekmēt sieviešu un vīriešu auglību.

**Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

ORSERDU neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr, tā kā dažiem pacientiem, lietojot elacestrantu, ir ziņots par nogurumu, vājumu un grūtībām gulēt, pacientiem ar nevēlamajām blakusparādībām transportlīdzekļu vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas laikā ir jāievēro piesardzība.

**3. Kā lietot ORSERDU**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

ORSERDU ir jālieto kopā ar ēdienu, bet ORSERDU terapijas laikā izvairieties no greipfrūtiem un greipfrūtu sulas (skatīt 2. punktu “ORSERDU kopā ar uzturu un dzērienu”). Lietojot ORSERDU kopā ar ēdienu, var samazināt sliktu dūšu un vemšanu.

Lietojiet šo zāļu devu katru dienu aptuveni vienā un tajā pašā laikā. Tas palīdzēs neaizmirst par zāļu lietošanu.

ORSERDU tabletes ir jānorij veselas. Pirms norīšanas tās nedrīkst košļāt, sasmalcināt vai sadalīt. Nelietojiet tableti, kas ir salūzusi, ieplaisājusi vai kā citādi bojāta.

Ieteicamā ORSERDU deva ir 345 mg (viena apvalkotā 345 mg tablete) vienu reizi dienā. Ārsts Jums pateiks, precīzi cik daudz tablešu ir jālieto. Noteiktās situācijās (piemēram, aknu problēmu, blakusparādību gadījumos vai ja lietojat noteiktas citas zāles) ārsts var likt Jums lietot mazāku ORSERDU devu, piemēram, 258 mg (3 tabletes pa 86 mg) vienu reizi dienā, 172 mg (2 tabletes pa 86 mg) vienu reizi dienā vai 86 mg (1 tablete pa 86 mg) vienu reizi dienā.

**Ja esat lietojis ORSERDU vairāk nekā noteikts**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja domājat, ka esat nejauši lietojis ORSERDU vairāk nekā Jums noteikts. Viņš izlems, ko darīt.

**Ja esat aizmirsis lietot ORSERDU**

Ja esat aizmirsis lietot ORSERDU devu, lietojiet to, tiklīdz par to atceraties. Jūs varat lietot aizmirsto devu līdz 6 stundām pēc tam, kad Jums vajadzēja to lietot. Ja ir pagājušas vairāk nekā 6 stundas vai arī Jums pēc devas lietošanas ir vemšana, izlaidiet devu šajā dienā un lietojiet nākamo devu nākamajā dienā parastajā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

**Ja pārtraucat lietot ORSERDU**

Nepārtrauciet lietot šīs zāles, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu vai farmaceitu. Apturot ārstēšanu ar ORSERDU, Jūsu stāvoklis var pasliktināties.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

**4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pasakiet ārstam vai medmāsai, ja pamanāt jebkuras no tālāk norādītajām blakusparādībām:

**Ļoti bieži** (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

* Samazināta ēstgriba
* Slikta dūša (nelabums)
* Paaugstināts triglicerīdu un holesterīna līmenis asinīs
* Vemšana
* Nogurums
* Gremošanas traucējumi (dispepsija)
* Caureja
* Pazemināts kalcija līmenis asinīs
* Muguras sāpes
* Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs
* Sāpes locītavās (artralģija)
* Pazemināts nātrija līmenis asinīs
* Aizcietējums
* Galvassāpes
* Karstuma viļņi
* Vēdera sāpes
* Zems sarkano asins šūnu līmenis, kas noteikts asins analīzēs (anēmija)
* Pazemināts kālija līmenis asinīs
* Paaugstināts aknu enzīmu līmenis, kā noteikts asins analīzēs (paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis)

**Bieži** (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

* Sāpes rokās vai kājās (sāpes ekstremitātēs)
* Vājums (astēnija)
* Infekcija ķermeņa daļās, kas uzkrāj un izvada urīnu (urīnceļu infekcija)
* Klepus
* Elpas trūkums (aizdusa)
* Grūtības aizmigt un uzturēt miegu (bezmiegs)
* Paaugstināts aknu darbības rādītāju līmenis, kas noteikts asins analīzēs (paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs)
* Izsitumi
* Zems limfocītu (balto asins šūnu) līmenis, kas noteikts asins analīzēs (pazemināts limfocītu skaits)
* Kaulu sāpes
* Reibonis
* Sāpes krūškurvī, kas saistītas ar muskuļiem un kauliem krūškurvī (muskuloskeletālas krūškurvja sāpes)
* Mutes un lūpu iekaisums (stomatīts)
* Ģībonis (sinkope)

**Retāk** (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

* Palielināts asins recekļu risks (trombembolija)
* Aknu mazspēja (akūta aknu mazspēja)

**Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

**5. Kā uzglabāt ORSERDU**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt iepakojuma bojājumu vai ja ir redzamas kādas atvēršanas pazīmes.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

**6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

**Ko ORSERDU satur**

1. Aktīvā viela ir elacestrants.
2. Katra 86 mg ORSERDU apvalkotā tablete satur 86,3 mg elacestranta.
3. Katra 345 mg ORSERDU apvalkotā tablete satur 345 mg elacestranta.
4. Citas sastāvdaļas ir:

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze [E460]

Silicizēta mikrokristāliskā celuloze

Krospovidons [E1202]

Magnija stearāts [E470b]

Koloidālais silīcija dioksīds [E551]

Tabletes apvalks

Opadry II 85F105080 zilais satur polivinilspirtu [E1203], titāna dioksīdu [E171], makrogolu [E1521], talku [E553b] un briljanzilā FCF alumīnija laku [E133]

**ORSERDU ārējais izskats un iepakojums**

ORSERDU tiek piegādāts kā apvalkotās tabletes alumīnija blisteros.

ORSERDU 86 mg apvalkotās tabletes

Zilas vai gaiši zilas, abpusēji izliektas, apaļas apvalkotās tabletes ar iespiestu uzrakstu “ME” vienā pusē un gludu otru pusi. Aptuvenais diametrs: 8,8 mm.

ORSERDU 345 mg apvalkotās tabletes

Zilas vai gaiši zilas, abpusēji izliektas, ovālas apvalkotās tabletes ar iespiestu uzrakstu “MH” vienā pusē un gludu otru pusi. Aptuvenais izmērs: 19,2 mm (garums), 10,8 mm (platums).

Katrs iepakojums satur 28 apvalkotās tabletes (4 blisteri, katrā 7 tabletes).

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

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

**Ražotājs**

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

vai

Berlin Chemie AG

Glienicker Weg 125

12489 Berlin

Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

|  |  |
| --- | --- |
| **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 |

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>.