

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 jebkādam 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 *ESRI* 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 lietojamās 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 lietotās 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, itakonazolu, ketokonazolu, lopinavīru/ritonavīru, nafazodonu, nelfinavīru, posakonazolu, sahinavīru, telaprevīru, telitromicīnu, vorikonazolu, greipfrūtiem vai greipfrūtu sulu un citiem. Ir jāapsver citas vienlaicīgi lietojamās 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 lietojamās 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 lietojamās 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 lietojamās 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 (AUC_{inf}) un maksimālo koncentrāciju (C_{max}) 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 C_{max} 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 C_{max} 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 (AUC_{inf}) un maksimālo koncentrāciju (C_{max}) 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 C_{max} 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 C_{max} 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 C_{max} 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 C_{max} 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 zīdaiņim 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 nenožīmīgi 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 ($\geq 10\%$) 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 nātrijs līmenis, aizcietējums, galvassāpes, karstuma vilnis, vēdera sāpes, anēmija, pazemināts kālija līmenis un paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis. Visbiežākās ≥ 3 . pakāpes ($\geq 2\%$) 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 nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņoja $\geq 1\%$ pacientu, bija slikta dūša, aizdusa un (venozā) trombembolija.

Nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ zāļu lietošana tika pārtraukta $\geq 1\%$ 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 aspartāminotransferāzes 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 noteikts 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 ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ 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
	Ļoti bieži	Nogurums

	Elacestrants N= 301	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Bieži	Astēnija
Izmeklējumi	Ļoti bieži	Paaugstināts aspartātamīnotransferāzes līmenis, paaugstināts triglicerīdu līmenis, paaugstināts holesterīna līmenis, paaugstināts alanīnamīnotransferāzes 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 jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) 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 (ER α) antagonists un noārdītājs.

Farmakodinamiskā iedarbība

Elacestrants inhibē estradiolatkarīgu un neatkarīgu ER α 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 dihidrochlorīdu 400 mg (345 mg elacestranta) katru dienu, samazinājuma mediāna 16 α -18F-fluor-17 β -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) veikspējas 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 dihidrochlorīda (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 (ctDNA), izmantojot Guardant360 CDx analīzi un tikai ESR1 misense mutācijām ligandu saistošajā domēnā (starp kodoniem 310–547).

Pacientu vecuma mediāna (ORSERDU un 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 veikspējas 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 (<i>progression-free survival</i>, 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 (<i>overall survival</i>, 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)	

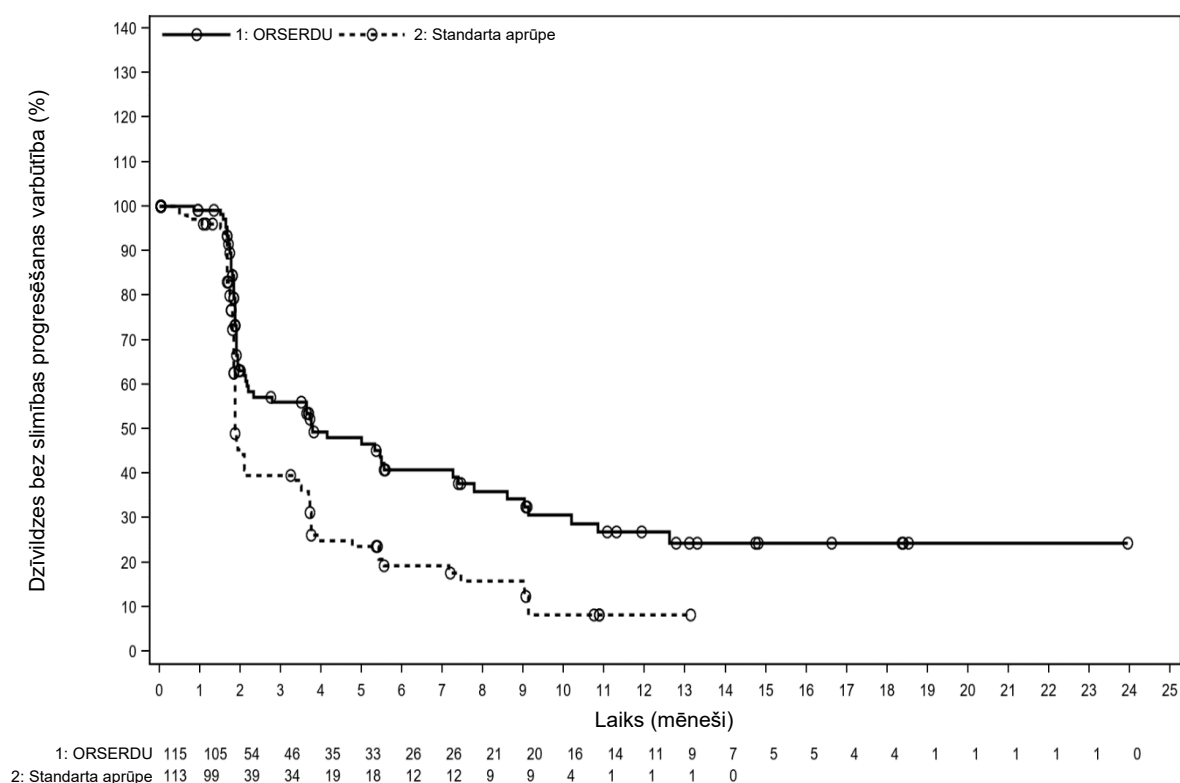
TI=ticamības intervāls; *ESR1*=estrogēnu receptors 1; PFS=dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression-free survival*).

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

**No Koksas (*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)



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. C_{max} un AUC pieaug nedaudz vairāk nekā proporcionāli devai, ja deva ir ≥ 50 mg (sāls formā).

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas lietošanas elacestrants ātri uzsūcās, sasniedzot C_{max} 1-4 stundu laikā. Ģeometriskā vidējā C_{max} vērtība bija 52,86 ng/mL (35,2 % variācijas koeficients (CV%)), un AUC_{inf} 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 (C_{4h}) 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 C_{max} un AUC attiecīgi par 40 % un 20 %, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā. Lietojot tableti kopā ar vieglu maltīti, C_{max} 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]benzoksābes (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 fecēs un 7,53 % (neizmainītā veidā tikai zīmes) tika atgūta urīnā. Elacestranta klīrenss caur nierēm ir ļoti neliels ($\leq 2,3$ ml/min), un tas tika izvadīts oksidatīva metabolisma un fecu 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

$C_{\max}$ 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 AUC_{0-4} (76 %) un $AUC_{0-\infty}$ (83 %) pieaugums, salīdzinot ar grupu ar normālu aknu darbību. $C_{\max}$ vērtības bija līdzīgas grupās ar normālu aknu darbību un ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem.

Ģeometriskais vidējais eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) 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 $C_{\max}$ 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 mātišu 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 limfocītos un mikrokodolu analīzē žurkām.

Fertilitātes pētījumi ar dzīvniekiem nav veikti. Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos novērtēja iedarbību uz fertilitāti žurku un pērtiķu mātišu 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 iekšējā elacestranta lietošana izraisīja mātišu 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 koplības 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
Glienicke 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 biežuma sarakstā (*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

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA 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 jebkādam 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.

- Saglabājiēt šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- 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, jautāriet 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:

- 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:

- antibiotikas bakteriālu infekciju ārstēšanai (piemēram, ciprofloksacīns, klaritromicīns, eritromicīns, rifampicīns, telitromicīns);
- zāles zema nātrija līmeņa ārstēšanai (piemēram, konivaptāns);
- zāles depresijas ārstēšanai (piemēram, nefazodons vai fluvoksamīns);
- zāles trauksmes un alkohola abstinences sindroma ārstēšanai (piemēram, tofīzopāms);
- zāles citu vēža veidu ārstēšanai (piemēram, krizotinibs, dabrafenibs, imatinibs, lorlatinibs un sotorasibs);
- zāles augsta asinsspiediena vai sāpju krūškurvī ārstēšanai (piemēram, bosentāns, diltiazems vai verapamils);
- zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai (piemēram, flukonazols, izavukonazols, itrakonazols, ketokonazols, posakonazols vai vorikonazols);
- zāles HIV infekciju ārstēšanai (piemēram, efavirenzs, etravirīns, indinavīrs, lopinavīrs, ritonavīrs, nelfinavīrs, sahinavīrs vai telaprevīrs);
- zāles neregulāras sirdsdarbības ārstēšanai (piemēram, digoksīns, dronedarons vai hinidīns);
- zāles, kuras lieto orgānu transplantācijā, lai novērstu atgrūšanu (piemēram, ciklosporīns)
- zāles, kuras lieto kardiovaskulāru notikumu novēršanai un augsta holesterīna līmeņa ārstēšanai (rosuvastatīns);
- zāles, kuras lieto krampju ārstēšanai (piemēram, karbamazepīns, cenobamāts, fenobarbitāls, fenitoīns vai primidons);
- zāles vemšanas ārstēšanai (piemēram, aprepitāns);
- 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. Jautāriet 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 iespējamās 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 vaicāiet 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 slikto 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 nātrijs 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 aspartāminotransferāzes 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](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktainformāciju](#). 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. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko ORSERDU satur

- Aktīvā viela ir elacestrants.
 - * Katra 86 mg ORSERDU apvalkotā tablete satur 86,3 mg elacestranta.
 - * Katra 345 mg ORSERDU apvalkotā tablete satur 345 mg elacestranta.

* 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
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Vācija

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

**België/Belgique/Belgien ; България ;
Česká republika ; Danmark ; Eesti ;
Ελλάδα ; Hrvatska ; Ireland ; Ísland ;
Κύπρος ; Latvija ; Lietuva ;
Luxembourg/Luxemburg ;
Magyarország ; Malta ; Nederland ;
Norge ; Polska ; Portugal ; România ;
Slovenija ; Slovenská republika ;
Suomi/Finland ; Sverige**
Stemline Therapeutics B.V.
Tel: +44 (0)800 047 8675
EUmedinfo@menarinistemline.com

Deutschland

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

España

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

France

Stemline Therapeutics B.V.
Tél: +33 (0)800 991014
EUmedinfo@menarinistemline.com

Italia

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

Österreich

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

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