

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ORSERDU 86 mg filmomhulde tabletten
ORSERDU 345 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

ORSERDU 86 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat elacestrantdihydrochloride, overeenkomend met 86,3 mg elacestrant.

ORSERDU 345 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat elacestrantdihydrochloride, overeenkomend met 345 mg elacestrant.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

ORSERDU 86 mg filmomhulde tabletten

Blauwe tot lichtblauwe, biconvexe, ronde filmomhulde tablet met de inscriptie 'ME' aan de ene zijde en glad aan de andere zijde. Diameter: ongeveer 8,8 mm.

ORSERDU 345 mg filmomhulde tabletten

Blauwe tot lichtblauwe, biconvexe, ovale filmomhulde tablet met de inscriptie 'MH' aan de ene zijde en glad aan de andere zijde. Afmetingen: ongeveer 19,2 mm (lengte), ongeveer 10,8 mm (breedte).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

ORSERDU is als monotherapie geïndiceerd voor de behandeling van postmenopauzale vrouwen, en mannen, met oestrogenreceptor (ER)-positieve, HER2-negatieve, lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker met een activerende *ESR1*-mutatie die ziekteprogressie vertonen na ten minste één endocriene-therapielijn, waaronder een CDK 4/6-remmer.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met ORSERDU dient te worden ingesteld door een arts met ervaring in het gebruik van behandelingen tegen kanker.

Patiënten met ER-positieve, HER2-negatieve gevorderde borstkanker dienen te worden geselecteerd voor behandeling met ORSERDU op basis van de aanwezigheid van een activerende *ESR1*-mutatie in plasmamonsters, met behulp van een CE-gemarkeerd hulpmiddel voor *in-vitro* diagnostiek (*in vitro diagnostic*, IVD) met het overeenkomende beoogde doel. Indien het CE-gemarkeerde IVD niet

beschikbaar is, dient de aanwezigheid van een activerende *ESR1*-mutatie in plasmamonsters te worden beoordeeld met een andere gevalideerde test.

Dosering

De aanbevolen dosis is 345 mg (één filmomhulde tablet van 345 mg), eenmaal daags.

De maximale aanbevolen dagelijkse dosis ORSERDU is 345 mg.

De behandeling dient te worden voortgezet zolang er klinisch voordeel wordt waargenomen of totdat er onaanvaardbare toxiciteit optreedt.

Overgeslagen dosis

Indien er een dosis is overgeslagen, kan deze onmiddellijk worden ingenomen binnen 6 uur na het tijdstip dat deze gewoonlijk wordt ingenomen. Na meer dan 6 uur dient de dosis die dag te worden overgeslagen. Op de volgende dag dient ORSERDU op het gebruikelijke tijdstip te worden ingenomen.

Braken

Indien de patiënt na het innemen van de dosis ORSERDU braakt, dient de patiënt die dag geen extra dosis in te nemen en dient hij/zij het gebruikelijke toedieningsschema de volgende dag op het gebruikelijke tijdstip te hervatten.

Dosiswijzigingen

De aanbevolen wijzigingen in de dosis elacestrant voor patiënten met bijwerkingen (zie rubriek 4.8) worden weergegeven in tabel 1 en 2:

Tabel 1: Dosisverlaging van ORSERDU voor bijwerkingen

Dosisniveau ORSERDU	Dosis en schema	Aantal en sterkte van de tabletten
Dosisverlaging	258 mg eenmaal daags	Drie tabletten van 86 mg

Indien een verdere dosisverlaging naar minder dan 258 mg eenmaal daags nodig is, dient het gebruik van ORSERDU te worden gestaakt.

Tabel 2: Richtlijnen voor wijziging van de dosis ORSERDU voor bijwerkingen

Ernst	Dosiswijziging
Graad 2	Overweeg onderbreking van het gebruik van ORSERDU tot herstel naar graad ≤ 1 of de Ausgangssituatie. Hervat daarna het gebruik van ORSERDU op hetzelfde dosisniveau.
Graad 3	Onderbreek het gebruik van ORSERDU tot herstel naar graad ≤ 1 of de Ausgangssituatie. Wanneer de behandeling wordt hervat, dient de dosis naar 258 mg te worden verlaagd. Indien de toxiciteit van graad 3 terugkeert, onderbreek dan het gebruik van ORSERDU tot herstel naar graad ≤ 1 of de Ausgangssituatie. De verlaagde dosis van 258 mg kan worden hervat als de patiënt naar het oordeel van de behandelend arts baat heeft bij de behandeling. Indien een bijwerking van graad 3 of een onverdraagbare bijwerking optreedt, staak het gebruik van ORSERDU dan definitief.
Graad 4	Onderbreek het gebruik van ORSERDU tot herstel naar graad ≤ 1 of de Ausgangssituatie. Wanneer de behandeling wordt hervat, dient de dosis naar 258 mg te worden verlaagd. Indien een bijwerking van graad 4 of een onverdraagbare bijwerking optreedt, staak het gebruik van ORSERDU dan definitief.

Gebruik van ORSERDU in combinatie met CYP3A4-remmers

Gelijktijdig gebruik van krachtige of matige CYP3A4-remmers dient te worden vermeden en er dient een ander gelijktijdig geneesmiddel zonder of met een minimale kans op remming van CYP3A4 te worden overwogen.

Indien een krachtige CYP3A4-remmer moet worden gebruikt, dient de dosis elacestrant te worden verlaagd naar 86 mg eenmaal daags met zorgvuldige controle van de verdraagbaarheid. Indien een matige CYP3A4-remmer moet worden gebruikt, dient de dosis elacestrant te worden verlaagd naar 172 mg eenmaal daags met zorgvuldige controle van de verdraagbaarheid. In combinatie met matige CYP3A4-remmers kan op basis van de verdraagbaarheid een volgende dosisverlaging naar 86 mg eenmaal daags worden overwogen.

Indien het gebruik van de CYP3A4-remmer wordt stopgezet, dient de dosis elacestrant te worden verhoogd naar de dosis die werd gebruikt vóór aanvang van het gebruik van de CYP3A4-remmer (na 5 halfwaardetijden van de CYP3A4-remmer) (zie rubriek 4.4, 4.5 en 5.2).

Er zijn geen dosisaanpassingen nodig bij gelijktijdige toediening van ORSERDU met lichte CYP3A4-remmers (zie rubriek 4.5).

Gebruik van ORSERDU in combinatie met CYP3A4-inductoren

Gelijktijdig gebruik van krachtige of matige CYP3A4-inductoren dient te worden vermeden en er dient een ander gelijktijdig geneesmiddel zonder of met een minimale kans op inductie van CYP3A4 te worden overwogen.

Indien een krachtige of matige CYP3A4-inductor gedurende een korte periode (d.w.z. ≤ 3 dagen) of intermitterend (d.w.z. behandelingsperioden ≤ 3 dagen met ten minste 2 weken of 1 week + 5 halfwaardetijden van de CYP3A4-inductor ertussen, wat het langst duurt) moet worden gebruikt, dient het gebruik van elacestrant te worden voortgezet zonder de dosis te verhogen.

Er zijn geen dosisaanpassingen nodig bij gelijktijdige toediening van ORSERDU met lichte CYP3A4-inductoren (zie rubriek 4.4, 4.5 en 5.2).

Bijzondere populaties

Ouderen

Er is geen aanpassing van de dosis nodig op basis van de leeftijd van de patiënt. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar bij patiënten van ≥ 75 jaar (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Een aanpassing van de dosis wordt niet aanbevolen bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (*Child-Pugh A*). Bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis (*Child-Pugh B*) dient de dosis ORSERDU te worden verlaagd naar 258 mg. Elacestrant is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (*Child-Pugh C*); daarom kan er geen dosisaanbeveling worden gedaan voor patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.4).

Nierfunctiestoornis

Er is geen aanpassing van de dosis nodig bij personen met een nierfunctiestoornis. Elacestrant is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis; daarom kan er geen dosisaanbeveling worden gedaan voor patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van ORSERDU bij kinderen vanaf de geboorte tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

ORSERDU is bestemd voor oraal gebruik.

De tabletten dienen in hun geheel te worden doorgeslikt. Ze mogen vóór het doorslikken niet worden gekauwd, geplet of gesplitst. De patiënten dienen hun dosis ORSERDU elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip in te nemen. ORSERDU dient te worden toegediend met een lichte maaltijd. Toediening met voedsel kan ook nausea en braken verminderen (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Leverfunctiestoornis

ORSERDU wordt gemetaboliseerd door de lever, en een leverfunctiestoornis kan het risico op bijwerkingen verhogen. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van ORSERDU bij patiënten met een leverfunctiestoornis en dienen de patiënten regelmatig en nauwlettend te worden gecontroleerd op bijwerkingen. Voorzichtigheid is geboden bij toediening van elacestrant in een dosis van 258 mg eenmaal daags bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2). Vanwege een gebrek aan klinische gegevens wordt elacestrant niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C) (zie rubriek 4.2).

Gelijktijdig gebruik met CYP3A4-remmers

Gelijktijdige toediening van ORSERDU met krachtige CYP3A4-remmers, zoals claritromycine, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir/ritonavir, nefazodon, nelfinavir, posaconazol, saquinavir, telaprevir, telitromycine, voriconazol en grapefruit of grapefruitsap, dient te worden vermeden. Er dient een ander gelijktijdig geneesmiddel zonder of met een minimale kans op remming van CYP3A4 te worden overwogen. Indien de krachtige CYP3A4-remmer niet kan worden vermeden, dient de dosis ORSERDU te worden aangepast (zie rubriek 4.2 en 4.5).

Gelijktijdige toediening van ORSERDU met matige CYP3A4-remmers, zoals aprepitant, ciprofloxacin, conivaptan, crizotinib, ciclosporine, diltiazem, dronedaron, erytromycine, fluconazol, fluvoxamine, grapefruitsap, imatinib, isavuconazol, tofisopam en verapamil, dient te worden vermeden. Er dient een ander gelijktijdig geneesmiddel zonder of met een minimale kans op remming van CYP3A4 te worden overwogen. Indien de matige CYP3A4-remmer niet kan worden vermeden, dient de dosis ORSERDU te worden aangepast (zie rubriek 4.2 en 4.5).

Gelijktijdig gebruik met CYP3A4-inductoren

Gelijktijdige toediening van ORSERDU met krachtige CYP3A4-inductoren, zoals fenytoïne, rifampicine, carbamazepine en sint-janskruid (*Hypericum perforatum*), dient te worden vermeden. Er dient een ander gelijktijdig geneesmiddel zonder of met een minimale kans op inductie van CYP3A4 te worden overwogen. Indien de krachtige CYP3A4-inductor niet kan worden vermeden, dient de dosis ORSERDU te worden aangepast (zie rubriek 4.2 en 4.5).

Gelijktijdige toediening van ORSERDU met matige CYP3A4-inductoren, zoals bosentan, cenobamaat, dabrafenib, efavirenz, etravirine, lorlatinib, fenobarbital, primidon en sotorasib, dient te worden vermeden. Er dient een ander gelijktijdig geneesmiddel zonder of met een minimale kans op inductie van CYP3A4 te worden overwogen. Indien de matige CYP3A4-inductor niet kan worden vermeden, dient de dosis ORSERDU te worden aangepast (zie rubriek 4.2 en 4.5).

Trombo-embolische voorvallen

Trombo-embolische voorvallen worden vaak waargenomen bij patiënten met gevorderde borstkanker en zijn waargenomen in klinische onderzoeken met ORSERDU (zie rubriek 4.8). Hiermee dient rekening te worden gehouden indien ORSERDU aan risicopatiënten wordt voorgeschreven.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

ORSERDU wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A4 en is een substraat van de organische aniontransporterende polypeptide 2B1 (OATP2B1). ORSERDU is een remmer van P-glycoproteïne (P-gp) en *Breast Cancer Resistance Protein* (BCRP)-effluxtransporteiwitten.

Effect van andere geneesmiddelen op ORSERDU

CYP3A4-remmers

Gelijktijdige toediening van de krachtige CYP3A4-remmer itraconazol (200 mg eenmaal daags gedurende 7 dagen) met ORSERDU (172 mg eenmaal daags gedurende 7 dagen) verhoogde de plasmablootstelling (AUC_{inf}) en de piekconcentratie (C_{max}) van elacestrant bij gezonde proefpersonen met respectievelijk een factor 5,3 en 4,4.

Op fysiologie gebaseerde farmacokinetische (*physiologically based pharmacokinetic*, PBPK) simulaties bij kankerpatiënten duiden erop dat gelijktijdige toediening van meerdere dagelijkse doses elacestrant van 345 mg en itraconazol 200 mg de *steady state* AUC en C_{max} van elacestrant kan verhogen met respectievelijk een factor 5,5 en 3,9, wat het risico op bijwerkingen kan verhogen.

PBPK-simulaties bij kankerpatiënten duiden erop dat gelijktijdige toediening van meerdere dagelijkse doses elacestrant van 345 mg met matige CYP3A4-remmers de *steady state* AUC en C_{max} van elacestrant kan verhogen met respectievelijk een factor 2,3 en 1,9 met fluconazol (200 mg eenmaal daags), en met respectievelijk een factor 3,9 en 3,0 met erytromycine (500 mg viermaal daags), wat het risico op bijwerkingen kan verhogen.

CYP3A4-inductoren

Gelijktijdige toediening van de krachtige CYP3A4-inductor rifampicine (600 mg eenmaal daags gedurende 7 dagen) met een enkelvoudige dosis ORSERDU van 345 mg verlaagde de plasmablootstelling (AUC_{inf}) en piekconcentratie (C_{max}) bij gezonde proefpersonen met respectievelijk 86% en 73%, wat de activiteit van elacestrant kan verminderen.

PBPK-simulaties bij kankerpatiënten duiden erop dat gelijktijdige toediening van meerdere dagelijkse doses elacestrant van 345 mg en rifampicine 600 mg de *steady state* AUC en C_{max} van elacestrant kan verlagen met respectievelijk 84% en 77%, wat de activiteit van elacestrant kan verminderen.

PBPK-simulaties bij kankerpatiënten duiden erop dat gelijktijdige toediening van meerdere dagelijkse doses elacestrant van 345 mg en de matige CYP3A4-inductor efavirenz (600 mg) de *steady state* AUC en C_{max} van elacestrant kan verlagen met respectievelijk 57% en 52%, wat de activiteit van elacestrant kan verminderen.

OATP2B1-remmers

Elacestrant is *in vitro* een substraat van OATP2B1. Aangezien niet kan worden uitgesloten dat gelijktijdige toediening van OATP2B1-remmers de blootstelling aan elacestrant kan verhogen, wat het risico op bijwerkingen kan verhogen, is voorzichtigheid geboden in het geval van gelijktijdig gebruik van ORSERDU met OATP2B1-remmers.

Effect van ORSERDU op andere geneesmiddelen

P-gp-substraten

Gelijktijdige toediening van ORSERDU (345 mg, enkelvoudige dosis) met digoxine (0,5 mg, enkelvoudige dosis) verhoogde de blootstelling aan digoxine met 27% voor de C_{max} en 13% voor de AUC. De toediening van digoxine moet worden gecontroleerd en zo nodig moet de dosis ervan worden verlaagd.

Gelijktijdig gebruik van ORSERDU met andere P-gp-substraten kan de concentraties ervan verhogen, wat de bijwerkingen in verband met P-gp-substraten kan doen toenemen. De dosis van gelijktijdig

toegediende P-gp-substraten moet worden verlaagd in overeenstemming met de betreffende Samenvatting van de productkenmerken.

BCRP-substraten

Gelijktijdige toediening van ORSERDU (345 mg, enkelvoudige dosis) met rosuvastatine (20 mg, enkelvoudige dosis) verhoogde de blootstelling aan rosuvastatine met 45% voor de C_{max} en 23% voor de AUC. De toediening van rosuvastatine moet worden gecontroleerd en zo nodig moet de dosis ervan worden verlaagd.

Gelijktijdig gebruik van ORSERDU met andere BCRP-substraten kan de concentraties ervan verhogen, wat de bijwerkingen in verband met de BCRP-substraten kan doen toenemen. De dosis van gelijktijdig toegediende BCRP-substraten moet worden verlaagd in overeenstemming met de betreffende Samenvatting van de productkenmerken.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij mannen en vrouwen

ORSERDU mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap of bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen. Gebaseerd op het werkingsmechanisme van elacestrant en bevindingen uit onderzoeken naar reproductietoxiciteit bij dieren, kan ORSERDU schadelijk zijn voor de foetus wanneer het wordt toegediend aan zwangere vrouwen. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met ORSERDU en gedurende één week na de laatste dosis.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van elacestrant bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). ORSERDU mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap of bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen. Vóór aanvang van de behandeling met ORSERDU dient de zwangerschapsstatus van vrouwen die zwanger kunnen worden, te worden gecontroleerd. Indien zich tijdens het gebruik van ORSERDU een zwangerschap voordoet, moet de patiënt worden geïnformeerd over het mogelijke risico voor de foetus en de mogelijke kans op een miskraam.

Borstvoeding

Het is niet bekend of elacestrant/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Vanwege de kans op ernstige bijwerkingen bij de met moedermelk gevoede zuigeling, wordt aanbevolen dat vrouwen die borstvoeding geven geen borstvoeding geven tijdens de behandeling met ORSERDU en gedurende één week na de laatste dosis ORSERDU.

Vruchtbaarheid

Op basis van bevindingen uit dieronderzoek (zie rubriek 5.3) en het werkingsmechanisme kan ORSERDU de vruchtbaarheid verminderen bij vrouwen die zwanger kunnen worden en bij mannen die een kind kunnen verwekken.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

ORSERDU heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Aangezien vermoeidheid, asthenie en insomnia zijn gemeld bij sommige patiënten die elacestrant innemen (zie rubriek 4.8), is echter voorzichtigheid geboden bij patiënten die deze bijwerkingen hebben wanneer ze een voertuig besturen of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst voorkomende ($\geq 10\%$) bijwerkingen met ORSERDU waren nausea, triglyceriden verhoogd, cholesterol verhoogd, braken, vermoeidheid, dyspepsie, diarree, calcium verlaagd, rugpijn, creatinine verhoogd, artralgie, natrium verlaagd, constipatie, hoofdpijn, opvlieger, buikpijn, anemie, kalium verlaagd en alanineaminotransferase verhoogd. De vaakst voorkomende bijwerkingen van graad ≥ 3 ($\geq 2\%$) van elacestrant waren nausea (2,7%), ASAT verhoogd (2,7%), ALAT verhoogd (2,3%), anemie (2%), rugpijn (2%) en botpijn (2%).

Ernstige bijwerkingen die werden gemeld bij $\geq 1\%$ van de patiënten waren nausea, dyspneu en trombo-embolie (veneus).

Bijwerkingen die leidden tot stopzetting bij $\geq 1\%$ van de patiënten waren nausea en verminderde eetlust.

Bijwerkingen die leidden tot een dosisverlaging bij $\geq 1\%$ van de patiënten waren nausea.

Bijwerkingen die leidden tot dosisonderbreking bij $\geq 1\%$ van de patiënten waren nausea, buikpijn, alanineaminotransferase verhoogd, braken, rash, botpijn, verminderde eetlust, aspartaataminotransferase verhoogd en diarree.

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen die worden beschreven in de onderstaande lijst weerspiegelen de blootstelling aan elacestrant bij 301 patiënten met borstkanker in drie *open-label* onderzoeken (RAD1901-105, RAD1901-106 en RAD1901-308), waarin patiënten 400 mg elacestrant eenmaal daags als monotherapie kregen. De frequenties van de bijwerkingen zijn gebaseerd op de frequenties van bijwerkingen, ongeacht de oorzaak, die werden vastgesteld bij patiënten die werden blootgesteld aan elacestrant in de aanbevolen dosis bij de doelindicatie, terwijl de frequenties van veranderingen in laboratoriumparameters zijn gebaseerd op een verslechtering ten opzichte van de uitgangswaarde van ten minste 1 graad en verschuivingen naar \geq graad 3. De mediane duur van de behandeling was 85 dagen (spreiding 5 tot 1.288).

De frequenties van bijwerkingen in klinische onderzoeken zijn gebaseerd op de frequenties van bijwerkingen, ongeacht de oorzaak, waarbij een aantal voorvallen die worden gerekend als een bijwerking mogelijk een andere oorzaak dan het geneesmiddel heeft, bijvoorbeeld de ziekte, andere medicatie of niet-gerelateerde oorzaken.

De volgende conventie wordt gebruikt voor de classificatie van de frequentie van een bijwerking en is gebaseerd op de richtlijnen van de *Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS): zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 3. Bijwerkingen bij patiënten behandeld met 345 mg elacestrant als monotherapie bij gemetastaseerde borstkanker

	Elacestrant N=301	
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Urineweginfectie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Anemie
	Vaak	Lymfocytentelling verlaagd
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	Verminderde eetlust

	Elacestrant N=301	
Psychische stoornissen	Vaak	Insomnia
Zenuwstelsel-aandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn
	Vaak	Duizeligheid, syncope
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	Opvlieger*
	Soms	Trombo-embolie (veneus)*
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Vaak	Dyspneu, hoesten*
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Zeer vaak	Nausea, braken, diarree, constipatie, buikpijn*, dyspepsie*
	Vaak	Stomatitis
Lever- en galaandoeningen	Soms	Acuut leverfalen
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Rash*
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer vaak	Artralgie, rugpijn
	Vaak	Pijn in extremiteit, skeletspierstelsel borstpijn*, botpijn
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	Zeer vaak	Vermoeidheid
	Vaak	Asthenie
Onderzoeken	Zeer vaak	Aspartaataminotransferase verhoogd, triglyceriden verhoogd, cholesterol verhoogd, alanineaminotransferase verhoogd, calcium verlaagd, creatinine verhoogd, natrium verlaagd, kalium verlaagd
	Vaak	Bloed alkalische fosfatase verhoogd

*Incidentie vertegenwoordigt een groepering van vergelijkbare termen.

Bijwerkingen vermeld per systeem/orgaanklasse en in volgorde van afnemende frequentie.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Nausea

Nausea werd gemeld bij 35% van de patiënten. Voorvallen van nausea van graad 3-4 werden gemeld bij 2,5% van de patiënten. Nausea werd over het algemeen vroeg gemeld, met een mediane tijd tot eerste optreden van 14 dagen (spreiding: 1 tot 490 dagen). Nausea trad vaker op in de eerste cyclus en vanaf cyclus 2 was de incidentie van nausea over het algemeen lager in volgende cycli (d.w.z. na verloop van tijd). Profylactische behandeling voor nausea werd voorgeschreven bij 12 proefpersonen (5%) in de groep met elacestrant en 28 proefpersonen (11,8%) kregen een anti-emeticum voor de behandeling van nausea tijdens de behandelingsperiode.

Ouderen

In het RAD1901-308-onderzoek waren 104 patiënten die elacestrant kregen ≥ 65 jaar en waren 40 patiënten ≥ 75 jaar. Maagdarmstelselaandoeningen werden vaker gemeld bij patiënten ≥ 75 jaar. Wanneer individueel aangepaste interventies worden gekozen, dient de opvolging van tijdens de behandeling optredende bijwerkingen door de behandelende arts de leeftijd en comorbiditeiten van de patiënt te omvatten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

De hoogste dosis ORSERDU die in klinische onderzoeken werd toegediend, was 1.000 mg per dag. De bijwerkingen die werden gemeld bij doses hoger dan de aanbevolen dosis kwamen overeen met het vastgestelde veiligheidsprofiel (zie rubriek 4.8). De frequentie en ernst van maagdarmsstelselaandoeningen (buikpijn, nausea, dyspepsie en braken) bleken dosisgerelateerd te zijn. Er is geen bekend antidotum voor overdosering van ORSERDU. Patiënten dienen nauwlettend te worden gevolgd en de behandeling van overdosering dient te bestaan uit een ondersteunende behandeling.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: endocriene therapie, anti-oestrogeen, ATC-code: L02BA04

Werkingsmechanisme

Elacestrant, een tetrahydronaftaleenverbinding, is een krachtige, selectieve en oraal werkzame oestrogeenreceptor- α -antagonist en -afbreker (ER α -antagonist en -afbreker).

Farmacodynamische effecten

Elacestrant remt de oestradiolafhankelijke en -onafhankelijke groei van ER α -positieve borstkankercellen, waaronder modellen met oestrogeenreceptor 1 (*ESR1*)-genmutaties. Elacestrant vertoonde een krachtige antitumoractiviteit in van patiënten verkregen xenograftmodellen die eerder waren blootgesteld aan meerdere endocriene therapieën, met wildtype *ESR1*- of *ESR1*-genmutaties in het ligandbindende domein.

Bij patiënten met ER+ gevorderde borstkanker met een mediaan van 2,5 eerdere endocriene-therapielijnen, die 400 mg elacestrantdihydrochloride (345 mg elacestrant) per dag toegediend kregen, was de mediane reductie van de 16 α -18F-fluor-17 β -oestradiol (FES)-opname door de tumor vanaf de uitgangssituatie tot dag 14 88,7%, wat een verminderde ER-beschikbaarheid en antitumoractiviteit gemeten met FES-PET/CT aantoonde bij patiënten met eerdere endocriene therapieën.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van ORSERDU bij patiënten met ER+/HER2- gevorderde borstkanker na eerdere endocriene therapie in combinatie met een CDK4/6-remmer werden geëvalueerd in RAD1901-308, een gerandomiseerd, *open-label* multicenteronderzoek met werkzaam controlemiddel waarin ORSERDU werd vergeleken met de zorgstandaard (fulvestrant voor patiënten die eerdere aromataseremmers kregen bij metastasen of aromataseremmers voor patiënten die fulvestrant kregen bij metastasen). Patiënten die in aanmerking kwamen, waren postmenopauzale vrouwen en mannen bij wie de ziekte was teruggekeerd of progressie had vertoond bij ten minste 1 en niet meer dan 2 eerdere endocriene-therapielijnen. Alle patiënten moesten een *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)-prestatiestatus van 0 of 1 hebben, en evalueerbare laesies volgens de *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) versie 1.1, d.w.z. meetbare ziekte of alleen botziekte met evalueerbare laesies. Eerdere endocriene therapie moest een combinatie van behandeling met een CDK4/6-remmer en niet meer dan 1 eerdere cytotoxische chemotherapielijnen voor gemetastaseerde borstkanker hebben omvat. De patiënten moesten geschikte kandidaten voor endocriene monotherapie zijn. Patiënten met aanwezigheid van symptomatische gemetastaseerde viscerale ziekte, patiënten met cardiale comorbiditeit en patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis werden uitgesloten.

In totaal 478 patiënten werden in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd naar dagelijkse orale toediening van 400 mg elacestrantdihydrochloride (345 mg elacestrant) of zorgstandaard (239 met elacestrant en 239 met zorgstandaard), onder wie in totaal 228 patiënten (47,7%) met *ESR1*-mutaties

bij de uitgangssituatie (115 patiënten met elacestrant en 113 patiënten met zorgstandaard). Van de 239 patiënten die werden gerandomiseerd naar de zorgstandaardgroep, kregen er 166 fulvestrant en kregen er 73 een aromataseremmer die anastrozol, letrozol of exemestaan omvatte. De randomisatie was gestratificeerd naar *ESR1*-mutatiestatus (*ESR1*-mut *versus* *ESR1*-mut-nd [geen *ESR1*-mutaties gedetecteerd]), eerdere behandeling met fulvestrant (ja *versus* nee) en viscerale metastase (ja *versus* nee). *ESR1*-mutatiestatus werd bepaald aan de hand van in het bloed circulerend tumordesoxyribonucleïnezuur (ctDNA) met behulp van de Guardant360 CDx-test en werd beperkt tot *ESR1*-missense-mutaties in het ligandbindende domein (tussen codon 310 tot 547).

De mediane leeftijd van de patiënten (ORSERDU *versus* zorgstandaard) bij de uitgangssituatie was 63,0 jaar (spreiding van 24-89) *versus* 63,0 (spreiding van 32-83) en 45,0% was ouder dan 65 jaar (43,5 *versus* 46,4). De meeste patiënten waren vrouwen (97,5% *versus* 99,6%) en de meeste patiënten waren wit (88,4% *versus* 87,2%), gevolgd door Aziatisch (8,4% *versus* 8,2%), zwart of Afrikaans-Amerikaans (2,6% *versus* 4,1%) en overige/onbekend (0,5% *versus* 0,5%). De ECOG-prestatiestatus bij de uitgangssituatie was 0 (59,8% *versus* 56,5%), 1 (40,2% *versus* 43,1%) of > 1 (0% *versus* 0,4%). De demografische kenmerken van de patiënten met *ESR1*-gemuteerde tumoren waren over het algemeen representatief voor de bredere onderzoekspopulatie. De mediane duur van blootstelling aan ORSERDU was 2,8 maanden (spreiding: 0,4 tot 24,8).

Het primaire werkzaamheidseindpunt was progressievrije overleving (*progression-free survival*, PFS) zoals beoordeeld door de IRC (*Independent Review Committee*, onafhankelijke beoordelingscommissie) bij alle patiënten, d.w.z. met inbegrip van patiënten met een *ESR1*-mutatie, en bij patiënten met *ESR1*-mutaties. Bij alle patiënten werd een statistisch significant voordeel wat betreft de PFS waargenomen, met een mediane PFS van 2,79 maanden in de groep met ORSERDU, vergeleken met 1,91 maanden in de groep met zorgstandaard (HR = 0,70; 95%-BI: 0,55; 0,88). De werkzaamheidsgegevens worden weergegeven in tabel 4 en figuur 1 voor patiënten met *ESR1*-mutaties.

Tabel 4: Werkzaamheidsresultaten bij patiënten met *ESR1*-mutaties (geëvalueerd door een geblindeerde commissie voor beoordeling van beeldvorming)

	ORSERDU	Zorgstandaard
Progressievrije overleving (PFS)	N=115	N=113
Aantal voorvallen van PFS, n (%)	62 (53,9)	78 (69,0)
Mediaan aantal maanden met PFS* (95%-BI)	3,78 (2,17; 7,26)	1,87 (1,87; 2,14)
Hazardratio** (95%-BI)	0,546 (0,387; 0,768)	
p-waarde (gestratificeerde log-rank)	0,0005	
Algehele overleving (<i>overall survival</i>, OS)	N=115	N=113
Aantal voorvallen van OS, n (%)	61 (53)	60 (53,1)
Mediaan aantal maanden met OS* (95%-BI)	24,18 (20,53; 28,71)	23,49 (15,64; 29,90)
Hazardratio** (95%-BI)	0,903 (0,629; 1,298)	

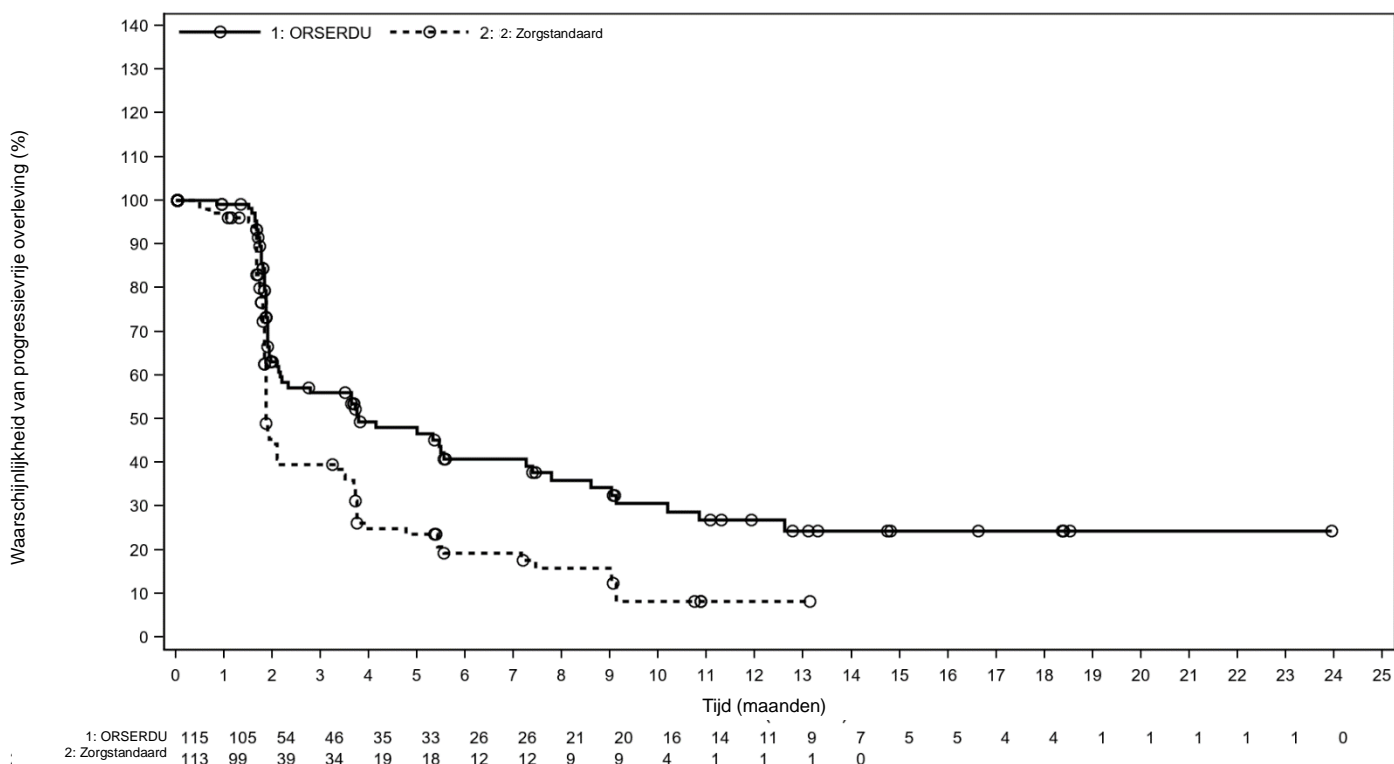
BI = betrouwbaarheidsinterval; *ESR1* = oestrogeenreceptor 1; PFS = *progression-free survival* (progressievrije overleving).

*Kaplan-Meier-schatting; 95%-BI gebaseerd op de Brookmeyer-Crowley-methode met gebruikmaking van een lineaire transformatie.

**Van een Cox proportioneel hazard model gestratificeerd naar eerdere behandeling met fulvestrant (ja *versus* nee) en viscerale metastase (ja *versus* nee).

De afsluitende datum van de gegevens is 6 september 2021 voor de PFS en 2 september 2022 voor de OS.

Figuur 1: PFS bij patiënten met een *ESR1*-mutatie (geëvalueerd door een geblindeerde commissie voor beoordeling van beeldvorming)



Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met ORSERDU in alle subgroepen van pediatrische patiënten met borstkanker (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De orale biologische beschikbaarheid van elacestrant is ongeveer 10%. De *steady state* wordt bereikt op dag 6 na eenmaal daagse toediening. De C_{max} en AUC stijgen iets meer dan dosisproportioneel voor doses ≥ 50 mg (zoutvorm).

Absorptie

Na orale toediening werd elacestrant snel geabsorbeerd en werd de C_{max} binnen 1-4 uur bereikt. De geometrisch gemiddelde C_{max} bedroeg 52,86 ng/ml (35,2% variatiecoëfficiënt [CV%]) en de AUC_{inf} bedroeg 1.566 ng*u/ml (38,4% CV) na toediening van een enkelvoudige dosis van 345 mg elacestrant in gevoede toestand. Bij *steady state* zijn de mediane [min., max.] plasmaconcentratie 4 uur na de dosis (C_{4u}) en de AUC volgens de voorspelling respectievelijk 108 ng/ml [27,5 – 351] en 2.190 ng*u/ml [461 – 8.470].

Effect van voedsel

Toediening van een tablet van 345 mg elacestrant met een vetrijke, calorierijke maaltijd verhoogde de C_{max} en vergrootte de AUC met respectievelijk 40% en 20%, vergeleken met toediening in nuchtere toestand. Wanneer de tablet gelijktijdig werd toegediend met een lichte maaltijd, stegen de C_{max} en de AUC op een vergelijkbare manier, d.w.z. met respectievelijk 30% en 20%. Inname met voedsel kan de gastro-intestinale bijwerkingen verminderen.

Distributie

De plasma-eiwitbinding van elacestrant is > 99% en onafhankelijk van de concentratie en leverfunctiestoornisstatus. Elacestrant dringt op een dosisafhankelijke manier door de bloed-hersenbarrière. Na eenmaal daagse toediening van elacestrant gedurende 7 opeenvolgende dagen waren de mediane concentraties van elacestrant in de cerebrospinale vloeistof 0,0966 ng/ml en 0,155 ng/ml bij de doses van respectievelijk 200 en 500 mg.

Gebaseerd op een farmacokinetische populatieanalyse wordt elacestrant uitgebreid verdeeld in de weefsels met een schijnbaar perifeer distributievolume van 5.411 l. Het schijnbare centrale distributievolume van elacestrant bij *steady state* is 422 l.

Biotransformatie

Elacestrant was een geringe (< 10% van de radioactiviteit in het plasma) component in humaan plasma. 4-[2-(ethylamino)ethyl]benzoëzuur (EAEBA) glucuronide was een belangrijke metaboliet in humaan plasma (ongeveer 41% van de radioactiviteit in het plasma). Elacestrant wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A4 met een mogelijke kleine bijdrage door CYP2A6 en CYP2C9.

Eliminatie

De halfwaardetijd van elacestrant is volgens de voorspelling ongeveer 30 uur. Na een enkelvoudige dosis was de gemiddelde (% CV) klaring van elacestrant 220,3 l/u (38,4%). Bij *steady state* is de gemiddelde (% CV) klaring van elacestrant volgens de voorspelling 186 l/u (43,5%).

Na een enkelvoudige orale dosis van 345 mg met radioactiviteit gelabelde elacestrant werd 81,5% (het grootste deel onveranderd) teruggevonden in de feces en werd 7,53% (een hele kleine hoeveelheid onveranderd) teruggevonden in de urine. De renale klaring van elacestrant is zeer laag ($\leq 2,3$ ml/min) en het werd geëlimineerd door oxidatief metabolisme en fecale excretie.

Bijzondere populaties

Effect van leeftijd, gewicht en geslacht

Naar aanleiding van analyses van farmacokinetische populatiegegevens over kankerpatiënten is dosisaanpassing op basis van lichaamsgewicht, leeftijd en geslacht niet nodig.

Leverfunctiestoornis

De C_{max} - en de AUC-waarden waren vergelijkbaar bij proefpersonen uit de groep met een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh A) en uit de groep met een normale leverfunctie na toediening van een enkelvoudige dosis elacestrant van 176 mg. Er waren significante stijgingen in de AUC_{0-t} (76%) en de $AUC_{0-\infty}$ (83%) in de groep met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh B) vergeleken met de groep met een normale leverfunctie. In de groep met een normale leverfunctie en de groep met een matige leverfunctiestoornis waren de C_{max} -waarden vergelijkbaar.

De geometrisch gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) vertoonde een stijging bij een toenemende ernst van de leverfunctiestoornis. Elacestrant is niet onderzocht bij proefpersonen met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C).

In PBPK-simulatiemodellen van elacestrant bij 345 mg namen de *steady state* AUC en C_{max} volgens de voorspelling toe met respectievelijk een factor 2,14 en 1,92 bij proefpersonen met een matige leverfunctiestoornis vergeleken met patiënten met een normale leverfunctie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Elacestrant vertoonde een lage acute toxiciteit. In onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde dosering bij ratten en apen was de anti-oestrogenactiviteit van elacestrant verantwoordelijk voor de waargenomen effecten, vooral bij het vrouwelijke voortplantingsstelsel, maar ook bij andere organen

die gevoelig zijn voor hormonen zoals de borstklier, hypofyse en testes. Bij apen werd sporadisch(e) braken en diarree genoteerd. Daarnaast werd in langdurige onderzoeken (26 weken bij ratten en 39 weken bij cynomolgusapen) een toegenomen vacuolisatie van het slijmvliesepitheel van de niet-glandulaire maag waargenomen bij ratten en werden gevacuoliseerde macrofageninfiltraten in de dunne darm genoteerd bij zowel ratten als apen. Bij apen trad dit effect op bij een niveau van systemische blootstelling van ongeveer 70% van de blootstelling bij de mens.

Elacestrant vertoonde geen genotoxisch potentieel in de Ames-test, chromosoomafwijkingen in humane lymfocyten en in de micronucleustest bij ratten.

Vruchtbaarheidsonderzoek bij dieren is niet uitgevoerd. In onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde dosering werden effecten op de vruchtbaarheid waargenomen in het vrouwelijke voortplantingsstelsel van ratten en apen; deze effecten traden op beneden de blootstellingen bij de mens bij de MRHD (*maximum recommended human dose*, maximale aanbevolen dosis bij de mens). Bij blootstellingsniveaus 2,7 keer hoger dan bij de mens werd ook een verminderde cellulariteit van Leydig-cellen in de testes van ratten waargenomen.

In onderzoeken naar embryofetale ontwikkeling bij ratten leidde orale toediening van elacestrant tot maternale toxiciteit (verlies van lichaamsgewicht, lage voedselconsumptie, rode vulvaire afscheiding) en toegenomen resorpties, toegenomen verlies na innesteling, en een verlaagd aantal levende foetussen en foetale variaties en misvormingen beneden de blootstellingen bij de mens bij de MHRD.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose [E460]
Gesilificeerde microkristallijne cellulose
Crospovidon [E1202]
Magnesiumstearaat [E470b]
Colloïdaal siliciumdioxide [E551]

Filmomhulling

Opadry II 85F105080 blauw dat polyvinylalcohol [E1203], titaandioxide [E171], macrogol [E1521], talk [E553b] en briljantblauw FCF aluminiumlak [E133] bevat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

ORSERDU is verpakt in aluminium-aluminium blisterverpakkingen verpakt in een kartonnen doos.

ORSERDU 86 mg filmomhulde tabletten

Verpakkingen met 28 filmomhulde tabletten: 4 blisterverpakkingen met elk 7 tabletten

ORSERDU 345 mg filmomhulde tabletten

Verpakkingen met 28 filmomhulde tabletten: 4 blisterverpakkingen met elk 7 tabletten

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 september 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu/>

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

Berlin Chemie AG
Glienicker Weg 125
12489 Berlijn
Duitsland

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ORSERDU 86 mg filmomhulde tabletten
elacestrant

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 86,3 mg elacestrant (als dihydrochloride).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet
28 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/23/1757/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

ORSERDU 86 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ORSERDU 86 mg filmomhulde tabletten
elacestrant

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Stemline Therapeutics B.V.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ORSERDU 345 mg filmomhulde tabletten
elacestrant

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 345 mg elacestrant (als dihydrochloride).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet
28 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/23/1757/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

ORSERDU 345 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ORSERDU 345 mg filmomhulde tabletten.
elacestrant

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Stemline Therapeutics B.V.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

ORSERDU 86 mg filmomhulde tabletten ORSERDU 345 mg filmomhulde tabletten elacestrant

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is ORSERDU en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is ORSERDU en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is ORSERDU?

ORSERDU bevat de werkzame stof elacestrant die behoort tot een groep van geneesmiddelen die selectieve oestrogenreceptorafbrekers worden genoemd.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Dit geneesmiddel wordt gebruikt om postmenopauzale vrouwen en volwassen mannen te behandelen die een specifiek type borstkanker hebben die is gevorderd of uitgezaaid naar andere delen van het lichaam (gemetastaseerd). Het kan worden gebruikt voor de behandeling van borstkanker die oestrogenreceptor (ER)-positief is, wat betekent dat de kankercellen receptoren voor het hormoon oestrogeen op hun oppervlak hebben. Deze vorm van borstkanker is ook negatief voor de humane epidermale groeifactorreceptor 2 (HER2-negatief), wat betekent dat de kankercellen geen of slechts een kleine hoeveelheid van deze receptor op hun oppervlak hebben. ORSERDU wordt gebruikt als monotherapie (gebruikt als enige middel) bij patiënten bij wie de kanker niet heeft gereageerd op of nog is verergerd na ten minste één hormonale behandelingslijn waaronder een CDK4/6-remmer, en die bepaalde veranderingen (mutaties) hebben in een gen dat *ESR1* wordt genoemd.

Uw arts zal bloed bij u afnemen dat wordt getest op deze *ESR1*-mutaties. Een positief resultaat is noodzakelijk om met een behandeling met ORSERDU te kunnen starten.

Hoe werkt ORSERDU?

Oestrogenreceptoren zijn een groep eiwitten die in cellen aanwezig zijn. Ze worden geactiveerd wanneer het hormoon oestrogeen aan hen bindt. Door aan deze receptoren te binden, kan oestrogeen in sommige gevallen kankercellen stimuleren om te groeien en zich te vermenigvuldigen. ORSERDU

bevat de werkzame stof elacestrant die aan de oestrogeenreceptoren in de kankercellen bindt, wat ervoor zorgt dat ze stoppen met werken. Door oestrogeenreceptoren te blokkeren en te vernietigen, kan ORSERDU de groei en verspreiding van borstkanker verminderen en helpen kankercellen te doden.

Heeft u nog vragen over hoe ORSERDU werkt of waarom dit geneesmiddel aan u is voorgeschreven? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt

- als u een leverziekte heeft (voorbeelden van leverziekten zijn cirrose (littekenvorming van de lever), leverfunctiestoornis of cholestatische geelzucht (geelverkleuring van de huid en ogen als gevolg van een verminderde galstroom uit de lever)). Uw arts zal u regelmatig en nauwlettend controleren op bijwerkingen.

Wanneer u gevorderde borstkanker heeft, is het mogelijk dat u een groter risico loopt op bloedpropjes in uw aders (een type bloedvat). Het is niet bekend of het risico ook groter is door ORSERDU.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

ORSERDU mag niet worden gegeven aan kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?

Neemt u naast ORSERDU nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit is omdat ORSERDU invloed kan hebben op de manier waarop sommige andere geneesmiddelen werken. Bovendien kunnen sommige andere geneesmiddelen invloed hebben op de manier waarop ORSERDU werkt.

Vertel het uw arts als u een van de volgende geneesmiddelen inneemt:

- antibiotica om bacteriële infecties te behandelen (zoals ciprofloxacine, claritromycine, erytromycine, rifampicine, telitromycine)
- geneesmiddel voor een laag natriumgehalte in het bloed (zoals conivaptan)
- geneesmiddelen om depressie te behandelen (zoals nefazodon of fluvoxamine)
- geneesmiddel om angst en alcoholontwenningverschijnselen te behandelen (zoals tofisopam).
- geneesmiddelen voor de behandeling van andere vormen van kanker (zoals crizotinib, dabrafenib, imatinib, lorlatinib of sotorasib)
- geneesmiddelen voor hoge bloeddruk of pijn op de borst (zoals bosentan, diltiazem of verapamil)
- geneesmiddelen voor schimmelinfecties (zoals fluconazol, isavuconazol, itraconazol, ketoconazol, posaconazol of voriconazol)
- geneesmiddelen voor hiv-infectie (zoals efavirenz, etravirine, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir of telaprevir)
- geneesmiddelen om onregelmatige hartslag te behandelen (zoals digoxine, dronedaron of kinidine)
- geneesmiddelen die worden gebruikt bij een orgaantransplantatie om afstoting te voorkomen (zoals ciclosporine)
- geneesmiddelen om hart- en vaatproblemen te voorkomen en om hoge cholesterolgehalten te behandelen (zoals rosuvastatine)

- geneesmiddelen om epileptische aanvallen te voorkomen (zoals carbamazepine, cenobamaat, fenobarbital, fenytoïne of primidon)
- geneesmiddelen om braken te behandelen (zoals aprepitant)
- kruidengeneesmiddelen die gebruikt worden om depressie te behandelen en sint-janskruid bevatten

Waarop moet u letten met eten en drinken?

U mag geen grapefruitsap drinken of grapefruit eten tijdens een behandeling met ORSERDU, omdat dit de hoeveelheid ORSERDU in uw lichaam kan veranderen en de bijwerkingen van ORSERDU kan doen toenemen (zie rubriek 3 ‘Hoe neemt u dit middel in?’).

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Dit geneesmiddel mag alleen worden gebruikt bij postmenopauzale vrouwen en bij mannen.

Zwangerschap

ORSERDU kan schadelijk zijn voor een ongeboren baby. U mag ORSERDU niet innemen als u zwanger bent, denkt zwanger te zijn of zwanger wilt worden. Denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Als u een vrouw bent die zwanger kan worden, moet u effectieve anticonceptie toepassen terwijl u met ORSERDU wordt behandeld en gedurende één week nadat u bent gestopt met de behandeling met ORSERDU. Vraag uw arts naar geschikte methoden. Als u een vrouw bent die zwanger kan worden, zal uw arts een bestaande zwangerschap uitsluiten voordat hij/zij de behandeling met ORSERDU bij u start. Dit kan inhouden dat u een zwangerschapstest moet ondergaan.

Borstvoeding

U mag geen borstvoeding geven in de periode dat u met ORSERDU wordt behandeld en gedurende één week na de laatste dosis ORSERDU. Tijdens de behandeling zal uw arts de mogelijke risico's van het innemen van ORSERDU tijdens de zwangerschap of het geven van borstvoeding met u bespreken.

Vruchtbaarheid

ORSERDU kan de vruchtbaarheid bij vrouwen en mannen verminderen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

ORSERDU heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Aangezien vermoeidheid, zwakte en moeilijk slapen zijn gemeld bij sommige patiënten die elacestrant innamen, is echter voorzichtigheid geboden bij patiënten die deze bijwerkingen hebben wanneer ze een voertuig besturen of machines bedienen.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

ORSERDU moet met voedsel worden ingenomen, maar vermijd grapefruit en grapefruitsap tijdens de behandeling met ORSERDU (zie rubriek 2 ‘Waarop moet u letten met eten en drinken?’). ORSERDU innemen met voedsel kan misselijkheid en braken verminderen.

Neem uw dosis van dit geneesmiddel elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip in. Dit zal u helpen herinneren om uw geneesmiddel in te nemen.

ORSERDU tabletten moeten in hun geheel worden doorgeslikt. Ze mogen vóór het doorslikken niet worden gekauwd, geplet of gesplitst. Neem geen tablet in die gebroken, gebarsten of op een andere manier beschadigd is.

De aanbevolen dosering van ORSERDU is 345 mg (één filmomhulde tablet van 345 mg) eenmaal per dag. Uw arts zal u vertellen hoeveel tabletten u precies moet innemen. In bepaalde situaties (d.w.z. in het geval van leverproblemen, bijwerkingen of als u ook bepaalde andere geneesmiddelen gebruikt) kan uw arts u de instructie geven om een lagere dosis ORSERDU in te nemen, bijvoorbeeld 258 mg (3 tabletten van 86 mg) eenmaal per dag, 172 mg (2 tabletten van 86 mg) eenmaal per dag of 86 mg (1 tablet van 86 mg) eenmaal per dag.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Neem contact op met uw arts of apotheker als u denkt dat u per ongeluk te veel ORSERDU heeft ingenomen. Hij of zij zal beslissen wat er moet gebeuren.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u een dosis ORSERDU bent vergeten in te nemen, neem deze dan nog in zodra u eraan denkt. U kunt een vergeten dosis nog innemen tot 6 uur na het tijdstip waarop u de dosis had moeten innemen. Als er meer dan 6 uur verstreken is of als u braakt nadat u de dosis heeft ingenomen, sla de dosis die dag dan over en neem de volgende dosis de volgende dag op uw gebruikelijke tijdstip in. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het gebruik van dit geneesmiddel zonder eerst contact met uw arts of apotheker op te nemen. Als de behandeling met ORSERDU wordt stopgezet, kan uw aandoening verergeren.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Vertel het uw arts of verpleegkundige als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- Minder eetlust
- Misselijkheid
- Verhoogde triglyceriden- en cholesterolgehalten in uw bloed
- Braken
- Vermoeidheid
- Verstoorde spijsvertering (dyspepsie)
- Diarree
- Verlaagde calciumgehalten in uw bloed
- Rugpijn
- Verhoogde creatininegehalten in uw bloed
- Gewrichtspijn (artralgie)
- Verlaagde natriumgehalten in uw bloed
- Verstopping (constipatie)
- Hoofdpijn
- Opvliegers
- Buikpijn
- Lage aantallen rode bloedcellen (anemie), zoals gemeten bij bloedonderzoek
- Verlaagde kaliumgehalten in uw bloed
- Gestegen leverfunctiewaarden, zoals gemeten bij bloedonderzoek (alanineaminotransferase verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd)

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- Pijn in handen of benen (pijn in ledemaat)

- Zwakte (asthenie)
- Infectie van de delen van het lichaam die urine verzamelen en uitscheiden (urine­weginfectie)
- Hoesten
- Kortademigheid (dyspneu)
- Moeilijk in slaap vallen en blijven (insomnia)
- Gestegen leverfunctiewaarden, zoals gemeten bij bloedonderzoek (alkalische fosfatase in het bloed verhoogd)
- Huiduitslag
- Lage aantallen lymfocyten (een type witte bloedcel), zoals gemeten bij bloedonderzoek (lymfocytentelling verlaagd)
- Botpijn
- Duizeligheid
- Borstkaspijn met betrekking tot de spieren en botten in de borstkas (skeletspierstelsel borstpijn)
- Ontsteking van de mond en lippen (stomatitis)
- Flauwvallen (syncope)

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- Verhoogd risico op bloedpropjes (trombo-embolie)
- Leverfalen (acuut leverfalen)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u schade aan de verpakking opmerkt of als er zichtbaar mee geknoeid is.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is elacestrant.
 - * Elke 86 mg ORSERDU filmomhulde tablet bevat 86,3 mg elacestrant.
 - * Elke 345 mg ORSERDU filmomhulde tablet bevat 345 mg elacestrant.

* De andere stoffen in dit middel zijn:

Tabletkern

Microkristallijne cellulose [E460]
Gesilificeerde microkristallijne cellulose
Crospovidon [E1202]
Magnesiumstearaat [E470b]
Colloïdaal siliciumdioxide [E551]

Filmomhulling

Opadry II 85F105080 blauw dat polyvinylalcohol [E1203], titaandioxide [E171],
macrogol [E1521], talk [E553b] en briljantblauw FCF aluminiumlak [E133] bevat.

Hoe ziet ORSERDU eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

ORSERDU wordt geleverd als filmomhulde tabletten in aluminium blisterverpakkingen.

ORSERDU 86 mg filmomhulde tabletten

Blauwe tot lichtblauwe, ronde (bolronde) filmomhulde tablet met de inscriptie 'ME' aan de ene zijde en glad aan de andere zijde. Diameter bij benadering: 8,8 mm.

ORSERDU 345 mg filmomhulde tabletten

Blauwe tot lichtblauwe, ovale (bolronde) filmomhulde tablet met de inscriptie 'MH' aan de ene zijde en glad aan de andere zijde. Afmetingen bij benadering: 19,2 mm (lang); 10,8 mm (breed).

Elke verpakking bevat 28 filmomhulde tabletten (4 blisterverpakkingen met elk 7 tabletten).

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

of

Berlin Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlijn
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien; България;
Česká republika; Danmark; Eesti;
Ελλάδα; Hrvatska; Ireland; Ísland;
Κόσπος; 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

United Kingdom (Northern Ireland)
Stemline Therapeutics B.V.
Tel: +44 (0)800 047 8675
EUmedinfo@menarinistemline.com

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu/>.