

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

ORSERDU 86 mg filmom obalené tablety
ORSERDU 345 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

ORSERDU 86 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje elacestrantium dichlorid, ktorý zodpovedá 86,3 mg elacestrantu.

ORSERDU 345 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje elacestrantium dichlorid, ktorý zodpovedá 345 mg elacestrantu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalené tablety

ORSERDU 86 mg filmom obalené tablety

Modré až svetlomodré, bikonvexné, okrúhle, filmom obalené tablety s vyrazenými písmenami ME na jednej strane a hladkým povrchom na druhej strane. Približný priemer: 8,8 mm.

ORSERDU 345 mg filmom obalené tablety

Modré až svetlomodré, bikonvexné, oválne, filmom obalené tablety s vyrazenými písmenami MH na jednej strane a hladkým povrchom na druhej strane. Približná veľkosť: 19,2 mm (dĺžka), 10,8 mm (šírka).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Monoterapia liekom ORSERDU je indikovaná na liečbu postmenopauzálnych žien a mužov s lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka, ktorý je pozitívny na estrogénový receptor (*estrogen receptor-positive*, ER-pozitívny) a HER2-negatívny, s aktivačnou mutáciou *ESR1*, u ktorých ochorenie progredovalo po najmenej jednej línii endokrinatej terapie zahŕňajúcej inhibítora CDK 4/6.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu liekom ORSERDU má začať lekár so skúsenosťami s používaním protinádorovej terapie.

Pacienti s ER-pozitívnym, HER2-negatívnym pokročilým karcinómom prsníka majú byť vybraní k liečbe liekom ORSERDU na základe prítomnosti aktivačnej mutácie *ESR1* vo vzorkách plazmy,

ktorá sa určí pomocou CE značenej *in vitro* diagnostiky (*in vitro diagnostic, IVD*) s odpovedajúcim účelom použitia. V prípade nedostupnosti CE-značenej IVD sa prítomnosť aktivačnej mutácie *ESR1* vo vzorkách plazmy preukáže alternatívnym validovaným testom.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 345 mg (jedna 345 mg filmom obalená tableta), jedenkrát denne.

Maximálna odporúčaná denná dávka lieku ORSERDU je 345 mg.

Liečba má pokračovať dovtedy, kým je viditeľný klinický prínos liečby alebo kým sa neobjaví neprijateľná toxicita.

Vynechaná dávka

Vynechaná dávka môže byť užitá okamžite do 6 hodín po obvyklom čase jej užívania. Po viac ako 6 hodinách sa má dávka v daný deň vynechať. Nasledujúci deň sa má liek ORSERDU užiť v bežnom čase.

Vracanie

Ak pacient vracia po užití dávky lieku ORSERDU, v ten deň sa neužíva prídavná dávka a ďalší deň sa pokračuje v bežnom dávkovacom režime v bežnom čase.

Úpravy dávky

Odporúčané úpravy dávky elacestrantu pre pacientov s nežiaducimi reakciami (pozri časť 4.8) sú uvedené v tabuľkách 1 a 2:

Tabuľka 1: Zníženie dávky lieku ORSERDU pri nežiaducich reakciách

Úroveň dávky lieku ORSERDU	Dávka a schéma dávkovania	Počet a sila tabliet
Zníženie dávky	258 mg jedenkrát denne	Tri 86 mg tablety

Ak je nutné ďalšie znižovanie dennej dávky pod 258 mg, ukončíte liečbu liekom ORSERDU.

Tabuľka 2: Pokyny pre úpravu dávky lieku ORSERDU pri nežiaducich reakciách

Závažnosť	Úprava dávky
2. stupeň	Zvážte prerušenie užívania lieku ORSERDU pokiaľ nenastane úprava na ≤ 1 . stupeň alebo východiskovú hodnotu. Následne pokračujte v liečbe liekom ORSERDU v rovnakej dávke.
3. stupeň	Prerušite užívanie lieku ORSERDU pokiaľ nenastane úprava na ≤ 1 . stupeň alebo východiskovú hodnotu. Pri pokračovaní terapie má byť dávka znížená na 258 mg. Ak nastane toxicita 3. stupňa, prerušite užívanie lieku ORSERDU pokiaľ nenastane úprava na ≤ 1 . stupeň alebo východiskovú hodnotu. Znížená dávka 258 mg sa môže obnoviť podľa uváženia ošetrojúceho lekára, ak má pacient z liečby prospech. Ak sa opäť vyskytne vedľajší účinok 3. stupňa alebo neprijateľný vedľajší účinok, natrvalo ukončíte liečbu liekom ORSERDU.
4. stupeň	Prerušite užívanie lieku ORSERDU pokiaľ nenastane úprava na ≤ 1 . stupeň alebo východiskovú hodnotu. Pri pokračovaní terapie má byť dávka znížená na 258 mg. Natrvalo ukončíte liečbu liekom ORSERDU pri 4. stupni alebo netolerovateľných nežiaducich reakciách.

Používanie lieku ORSERDU s inhibítormi CYP3A4

Je potrebné sa vyhnúť súbežnému používaniu silných alebo stredne silných inhibítorov CYP3A4 a majú sa zvážiť alternatívne súbežne užívané lieky so žiadnym alebo minimálnym potenciálom inhibovať CYP3A4.

Pokiaľ je nutné použiť silný inhibítor CYP3A4, je potrebné znížiť dávku elacestrantu na 86 mg jedenkrát denne a dôkladne monitorovať znášateľnosť. Pokiaľ je nutné použiť stredne silný inhibítor CYP3A4, je potrebné znížiť dávku elacestrantu na 172 mg jedenkrát denne a dôkladne monitorovať znášateľnosť. Podľa znášateľnosti je pri použití stredne silných inhibítorov CYP3A4 možné zvážiť ďalšie zníženie dávky na 86 mg jedenkrát denne.

Ak sa ukončí podávanie inhibítora CYP3A4, má sa navýšiť dávka elacestrantu na dávku pôvodnú pred začatím podávania inhibítora CYP3A4 (po 5 polčasoch inhibítora CYP3A4) (pozri časti 4.4, 4.5 a 5.2).

Pri súbežnom podaní lieku ORSERDU s miernymi inhibítormi CYP3A4 nie je nutná úprava dávky (pozri časť 4.5).

Používanie lieku ORSERDU s induktormi CYP3A4

Je potrebné sa vyhnúť súbežnému používaniu silných alebo stredne silných induktorov CYP3A4 a majú sa zvážiť alternatívne súbežne užívané lieky so žiadnym alebo minimálnym potenciálom indukovať CYP3A4.

Pokiaľ je nutné použiť silný alebo stredne silný induktor CYP3A4 krátkodobu (napr. ≤ 3 dni) alebo prerušovane (napr. liečebné intervaly ≤ 3 dni oddelené aspoň 2 týždňami alebo 1 týždňom + 5 polčasmi induktora CYP3A4, podľa toho, čo je dlhšie), pokračujte bez navýšenia dávky elacestrantu.

Nie je nutná úprava dávky pri súbežnom podávaní lieku ORSERDU s miernymi induktormi CYP3A4 (pozri časti 4.4, 4.5 a 5.2).

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

Na základe veku pacienta nie je potrebná žiadna úprava dávky. U pacientov vo veku ≥ 75 rokov sú dostupné obmedzené údaje (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (*Child-Pugh A*) nie je potrebná žiadna úprava dávky. U pacientov so stredne závažnou poruchou pečene (*Child-Pugh B*) sa má dávka lieku ORSERDU znížiť na 258 mg. Elacestrant nebol skúmaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (*Child Pugh C*) a preto nie je možné odporučiť dávku pre pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek

U jedincov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky. Elacestrant sa neskúmal u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek a preto nie je možné odporučiť dávku pre pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku ORSERDU neboli u detí vo veku od narodenia po 18 rokov stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Liek ORSERDU je určený na perorálne použitie.

Tablety sa majú prehltnúť vcelku. Pred prehltnutím sa nemajú žuvať, drviť ani deliť. Pacienti majú užívať svoju dávku lieku ORSERDU v približne rovnaký čas každý deň. Liek ORSERDU sa má užívať s ľahkým jedlom. Užívanie s jedlom môže tiež znížiť riziko nauzey a vracania (pozri časť 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Porucha funkcie pečene

Metabolizmus lieku ORSERDU prebieha v pečeni a porucha funkcie pečene môže zvýšiť riziko nežiaducich reakcií. Preto je nutná opatrnosť pri používaní lieku ORSERDU u pacientov s poruchou funkcie pečene a pacienti majú byť pravidelne a dôsledne sledovaní kvôli nežiaducim reakciám. Pacientom so stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa má elacestrant podávať s opatnosťou, v dávke 258 mg jedenkrát denne (pozri časť 4.2). Vzhľadom na chýbajúce klinické údaje sa užívanie elacestrantu neodporúča pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh C) (pozri časť 4.2).

Súbežné používanie s inhibítormi CYP3A4

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu lieku ORSERDU so silnými inhibítormi CYP3A4 ako sú napr.: klaritromycín, indinavir, itraconazol, ketokonazol, lopinavir/ritonavir, nefazodón, nelfinavir, posakonazol, saquinavir, telaprevir, telitromycín, vorikonazol a grep alebo grepová šťava. Majú sa zvážiť alternatívne súbežne užívané lieky so žiadnym alebo minimálnym potenciálom inhibovať CYP3A4. Pokiaľ je nutné použiť silný inhibítor CYP3A4, je potrebné upraviť dávku lieku ORSERDU (pozri časti 4.2 a 4.5).

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu lieku ORSERDU so stredne silnými inhibítormi CYP3A4 ako sú napr.: aprepitant, ciprofloxacín, konivaptan, krizotinib, cyklosporín, diltiazem, dronedarón, erytromycín, flukonazol, fluvoxamín, grepová šťava, imatinib, isavukonazol, tofisopam a verapamil. Majú sa zvážiť alternatívne súbežne užívané lieky so žiadnym alebo minimálnym potenciálom inhibovať CYP3A4. Pokiaľ je nutné použiť stredne silný inhibítor CYP3A4, je potrebné upraviť dávku lieku ORSERDU (pozri časti 4.2 a 4.5).

Súbežné používanie s induktormi CYP3A4

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu lieku ORSERDU so silnými induktormi CYP3A4 ako sú napr.: fenytoín, rifampicín, karbamazepín a ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*). Majú sa zvážiť alternatívne súbežne užívané lieky so žiadnym alebo minimálnym potenciálom indukovať CYP3A4. Pokiaľ je nutné použiť silný induktor CYP3A4, je potrebné upraviť dávku lieku ORSERDU (pozri časti 4.2 a 4.5).

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu lieku ORSERDU so stredne silnými induktormi CYP3A4 ako sú napr.: bosentan, cenobamát, dabrafenib, efavirenz, etravirín, lorlatinib, fenobarbital, primidón a sotosarib. Majú sa zvážiť alternatívne súbežne užívané lieky so žiadnym alebo minimálnym potenciálom indukovať CYP3A4. Pokiaľ je nutné použiť stredne silný induktor CYP3A4, je potrebné upraviť dávku lieku ORSERDU (pozri časti 4.2 a 4.5).

Trombembolické príhody

Trombembolické príhody sa u pacientov s pokročilým karcinómom prsníka vyskytujú často a boli pozorované v klinických štúdiách s liekom ORSERDU (pozri časť 4.8). Je nutné to zvážiť pri predpisovaní lieku ORSERDU rizikovým pacientom.

4.5 Liekové a iné interakcie

Liek ORSERDU je primárne metabolizovaný CYP3A4 a je substrátom organického anion-transportujúceho polypeptidu 2B1 (*Organic Anion Transporting Polypeptide 2B1*, OATP2B1). Liek ORSERDU je inhibítor P-glykoproteínu (P-gp) a efluxných transportérov proteínu rezistencie karcinómu prsníka (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP).

Vplyv ostatných liekov na liek ORSERDU

Inhibitory CYP3A4

Súbežné podávanie silného inhibítora CYP3A4 itrakonazolu (200 mg jedenkrát denne počas 7 dní) s liekom ORSERDU (172 mg jedenkrát denne počas 7 dní) zvýšilo expozíciu elacestrantu v plazme (AUC_{inf}) a maximálnu koncentráciu (C_{max}) u zdravých jedincov 5,3-násobne a 4,4-násobne, v uvedenom poradí.

Fyziologicky založené farmakokinetické (*physiologically based pharmacokinetic*, PBPK) simulácie u pacientov s nádorovým ochorením naznačili, že súbežné podávanie viacerých denných dávok elacestrantu 345 mg a itrakonazolu 200 mg môže zvýšiť AUC a C_{max} elacestrantu v ustálenom stave 5,5-násobne a 3,9-násobne, v uvedenom poradí, čo môže zvýšiť riziko nežiaducich reakcií.

PBPK simulácie u pacientov s nádorovým ochorením naznačili, že súbežné podávanie viacerých denných dávok elacestrantu 345 mg so stredne silným inhibítorom CYP3A4 môžu zvýšiť AUC a C_{max} elacestrantu v ustálenom stave v prípade flukonazolu (200 mg jedenkrát denne) 2,3-násobne, resp 1,9-násobne a v prípade erytromycínu (500 mg štyrikrát denne) 3,9-násobne, resp. 3,0-násobne, čo môže zvýšiť riziko nežiaducich reakcií.

Induktory CYP3A4

Súbežné podávanie silného induktora CYP3A4 rifampicínu (600 mg jedenkrát denne počas 7 dní) s jednorazovou dávkou ORSERDU 345 mg znížilo expozíciu elacestrantu v plazme (AUC_{inf}) a maximálnu koncentráciu (C_{max}) u zdravých jedincov o 86 % a 73 %, v uvedenom poradí, čo môže znížiť aktivitu elacestrantu.

PBPK simulácie u pacientov s nádorovým ochorením naznačili, že súbežné podávanie viacerých denných dávok elacestrantu 345 mg a rifampicínu 600 mg môže znížiť AUC a C_{max} elacestrantu v ustálenom stave o 84 % a 77 %, v uvedenom poradí, čo môže znížiť aktivitu elacestrantu.

PBPK simulácie u pacientov s nádorovým ochorením naznačili, že súbežné podávanie viacerých denných dávok elacestrantu 345 mg a stredne silného induktora CYP3A4 efavirenu (600 mg), môže znížiť AUC a C_{max} elacestrantu v ustálenom stave o 57 % a 52 %, v uvedenom poradí, čo môže znížiť aktivitu elacestrantu.

Inhibitory OATP2B1

In vitro je elacestrant substrátom OATP2B1. Keďže nie je možné vylúčiť, že súbežné podávanie inhibítorov OATP2B1 môže zvýšiť expozíciu elacestrantu, čo môže zvýšiť riziko nežiaducich reakcií, je pri súbežnom používaní lieku ORSERDU s inhibítormi OATP2B1 nutná opatrnosť.

Vplyv lieku ORSERDU na iné lieky

Substráty P-gp

Súbežné podávanie lieku ORSERDU (345 mg, jednorazová dávka) s digoxínom (0,5 mg, jednorazová dávka) zvýšilo expozíciu digoxínu o 27 % v parametre C_{max} a o 13 % v parametre AUC. Podávanie digoxínu sa má monitorovať a dávka sa má podľa potreby znížiť.

Súbežné používanie lieku ORSERDU s ďalšími substrátmi P-gp môže zvýšiť ich koncentrácie, čo môže zvýšiť nežiaduce reakcie súvisiace so substrátmi P-gp. Dávka súbežne podávaných substrátov P-gp sa má znížiť podľa ich Súhrnu charakteristických vlastností lieku.

Substráty BCRP

Súbežné podávanie lieku ORSERDU (345 mg, jednorazová dávka) s rosuvastatínom (20 mg, jednorazová dávka), zvýšilo účinok rosuvastatínu o 45 % v parametre C_{max} a o 23 % v parametre AUC. Podávanie rosuvastatínu sa má monitorovať a dávka sa má podľa potreby znížiť.

Súbežné používanie lieku ORSERDU s ďalšími substrátmi BCRP môže zvýšiť ich koncentrácie, čo môže zvýšiť nežiaduce účinky súvisiace so substrátmi BCRP. Dávka súbežne podávaných substrátov BCRP sa má znížiť podľa ich Súhrnu charakteristických vlastností lieku.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku / antikoncepcia u mužov a žien

Liek ORSERDU sa nemá používať počas gravidity alebo u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu. Na základe mechanizmu účinku elacestrantu a záverov z reprodukčných štúdií toxicity na zvieratách môže liek ORSERDU pri podávaní gravidnej žene spôsobiť poškodenie plodu. Počas liečby liekom ORSERDU a najmenej 1 týždeň po poslednej dávke majú ženy vo fertilnom veku používať účinnú antikoncepciu.

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití elacestrantu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Liek ORSERDU sa nemá používať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu. U žien, ktoré môžu otehotnieť, má byť pred zahájením liečby liekom ORSERDU overený stav gravidity. Pokiaľ sa gravidita počas liečby liekom ORSERDU vyskytne, pacientka musí byť informovaná o možnom riziku pre plod a možnom riziku potratu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa elacestrant/metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Kvôli možnosti závažných nežiaducich reakcií u dojčiat nemajú počas liečby liekom ORSERDU a najmenej 1 týždeň po poslednej dávke ženy dojčiť.

Fertilita

Na základe záverov zo štúdií na zvieratách (pozri časť 5.3) a mechanizmu účinku môže liek ORSERDU ovplyvniť fertilitu žien a mužov v reprodukčnom veku.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Liek ORSERDU nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Keďže však u niektorých pacientov užívajúcich elacestrant bola hlásené únava, asténia a nespavosť (pozri časť 4.8), je nutná opatrnosť pri vedení vozidiel alebo obsluhovaní strojov u pacientov, ktorí tieto príznaky zaznamenajú.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie ($\geq 10\%$) nežiaduce reakcie lieku ORSERDU boli nauzea, zvýšenie hladín triglyceridov, zvýšenie hladiny cholesterolu, vracanie, únava, dyspepsia, hnačka, zníženie hladiny vápnika, bolesti chrbta, zvýšenie hladiny kreatinínu, artralgia, zníženie hladiny sodíka, zápcha, bolesť hlavy, návaly tepla, bolesť brucha, anémia, zníženie hladiny draslíka a zvýšenie hladiny alanínaminotransferázy. Najčastejšie nežiaduce reakcie ≥ 3 . stupňa ($\geq 2\%$) elacestrantu boli nauzea (2,7%), zvýšenie hladiny AST (2,7%), zvýšenie hladiny ALT (2,3%), anémia (2%), bolesť chrbta (2%) a bolesť kostí (2%).

Závažné nežiaduce reakcie hlásené u ≥ 1 % pacientov boli nauzea, dyspepsia a trombembolické príhody (žilné).

Nežiaduce reakcie, ktoré viedli k ukončeniu liečby u ≥ 1 % pacientov, zahŕňali nauzeu a zníženú chuť do jedla.

Nežiaduce reakcie, ktoré viedli k zníženiu dávky u ≥ 1 % pacientov, zahŕňali nauzeu.

Nežiaduce reakcie, ktoré viedli k prerušeniu podávania lieku u ≥ 1 % pacientov zahŕňali nauzeu, bolesť brucha, zvýšenie hladiny alanínaminotransferázy, vracanie, vyrážku, bolesť kostí, zníženie chuti do jedla, zvýšenie hladiny aspartátaminotransferázy a hnačku.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie opísané v zozname nižšie zohľadňujú expozíciu elacestrantu u 301 pacientov s karcinómom prsníka v troch otvorených štúdiách (RAD1901-105, RAD1901-106 a RAD1901-308), v ktorých pacienti užívali 400 mg elacestrantu jedenkrát denne ako jediný liek. Frekvencie nežiaducich reakcií sú založené na frekvenciách nežiaducich udalostí zo všetkých príčin u pacientov exponovaných elacestrantu v odporúčanej dávke pri cieľovej indikácii, zatiaľ čo frekvencie zmien laboratórných parametrov je založená na zhoršení parametru od pôvodnej hodnoty o minimálne 1 stupeň a posunu na ≥ 3 . stupeň. Medián dĺžky liečby bol 85 dní (rozmedzie od 5 do 288 dní).

Frekvencie nežiaducich reakcií z klinických štúdií sú založené na frekvenciách nežiaducich reakcií zo všetkých príčin a časť nežiaducich udalostí môže mať iné príčiny ako liek, napríklad ochorenie, iné lieky alebo nesúvisiace príčiny.

Nasledujúca konvencia je použitá na klasifikáciu frekvencie nežiaducich reakcií liekov (*adverse drug reaction*, ADR) a je založená na pokynoch Rady pre medzinárodné organizácie lekárskeho vied (*Council for International Organizations of Medical Sciences*, CIOMS): veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) alebo neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 3 Nežiaduce reakcie u pacientov s karcinómom prsníka liečených elacestrantom 345 mg v monoterapii

	Elacestrant N = 301	
Infekcie a nákazy	Časté	Infekcia močových ciest
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté	Anémia
	Časté	Pokles počtu lymfocytov
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	Znížená chuť do jedla
Psychické poruchy	Časté	Nespavosť
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Bolesť hlavy
	Časté	Závrat, synkopa
Poruchy ciev	Veľmi časté	Návaly tepla*
	Menej časté	Trombembolické príhody (žilné)*
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté	Dyspnoe, kašeľ*
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Nevôľnosť, vracanie, hnačka, zápcha, bolesť brucha*, dyspepsia*
	Časté	Stomatitída
Poruchy pečene a žlčových ciest	Menej časté	Akútne zlyhanie pečene

	Elacestrant N = 301	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Vyrážka*
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté	Artralgia, bolesť chrbta
	Časté	Bolesť končatín, muskuloskeletálna bolesť hrudníku*, bolesť kostí
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Únava
	Časté	Asténia
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Veľmi časté	Zvýšenie hladiny aspartátaminotrasferázy, zvýšenie hladiny triglyceridov, zvýšenie hladiny cholesterolu, zvýšenie hladiny alanínaminotrasferázy, zníženie hladiny vápnika, zvýšenie hladiny kreatinínu, zníženie hladiny sodíka, zníženie hladiny draslíka
	Časté	Zvýšenie hladiny alkalickkej fosfatázy v krvi

*Incidencia odpovedá združeniu podobných pojmov.

ADR sú uvedené podľa triedy orgánových systémov a klesajúcej frekvencie.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Nauzea

Nauzea bola hlásená u 35 % pacientov. Nauzea 3.-4. stupne bola hlásená u 2,5 % pacientov. Nauzea bola väčšinou hlásená na začiatku liečby, s mediánom času nástupu prvých príznakov 14 dní (rozmedzie: 1 až 490 dní). Nauzea sa vyskytovala častejšie pri prvom cykle, od 2. cyklu ďalej sa frekvencia nauzey znižovala s každým ďalším cyklom (t.j. v čase). Profylaktická liečba nauzey bola predpísaná 12 (5 %) jedincom v skupine s elacestrantom a 28 (11,8 %) pacientov užívalo antiemetiká na liečbu nauzey v priebehu liečby.

Staršie osoby

V štúdií RAD1901-308 bolo 104 pacientov, ktorí užívali elacestrant, vo veku ≥ 65 rokov a 40 pacientov vo veku ≥ 75 rokov. Poruchy gastrointestinálneho traktu boli hlásené častejšie u pacientov vo veku ≥ 75 rokov. Monitorovanie nežiaducich reakcií vzniknutých pri liečbe zo strany ošetrojúceho lekára má pri výbere individualizovaných intervencií obsahovať zohľadnenie veku pacienta a komorbidity.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Najvyššia podaná dávka lieku ORSERDU v klinických štúdiách bola 1 000 mg na deň. Nežiaduce reakcie hlásené v spojení s dávkou vyššou ako je odporúčaná dávka boli v súlade s predpokladaným bezpečnostným profilom (pozri časť 4.8). Frekvencia a závažnosť porúch gastrointestinálneho traktu (bolesť brucha, nauzea, dyspepsia a vracanie) sú pravdepodobne závislé od dávky. Na predávkovanie liekom ORSERDU nie je známe žiadne antidóto. Pacienti majú byť dôsledne sledovaní a liečba predávkovania má pozostávať z podpornej terapie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Endokrinná terapia, antiestrogény, ATC kód: L02BA04

Mechanizmus účinku

Elacestrant, zlúčenina tetrahydronaftalénu, je účinný, selektívny a perorálne aktívny antagonist a degradátor estrogénového receptu- α (ER α).

Farmakodynamické účinky

Elacestrant inhibuje od estradiolu závislý a nezávislý rast ER α pozitívnych buniek karcinómu prsníka vrátane modelov obsahujúcich génové mutácie estrogénového receptu 1 (*ESR1*). Elacestrant prejavil možnú protinádorovú aktivitu u modelov xenograftov odvodených od pacientov v minulosti podstupujúcich opakovanú endokrinnú terapiu, obsahujúcich génové mutácie divoký typ *ESR1* alebo *ESR1* vo väzbovej doméne ligandu.

U pacientov s ER+ pokročilým karcinómom prsníka s mediánom 2,5 predchádzajúcich endokrinných terapií, ktorým bola podávaná dávka elacestrantium dichloridu 400 mg (345 mg elacestrantu) denne, bol medián zníženia vychytávania ^{18}F -fluoro- $^{17}\beta$ -estradiol (FES) nádorom od východiskovej hodnoty do 14. dňa 88,7 %, čo dokazovalo zníženú dostupnosť ER a protinádorovú aktivitu meranú FES-PET/CT u pacientov s predchádzajúcimi endokrinnými terapiami.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť lieku ORSERDU u pacientov s ER+/HER2- pokročilým karcinómom prsníka po predchádzajúcej endokrinnéj terapii v kombinácii s inhibítormi CDK4/6 boli hodnotené v randomizovanej, otvorenej, aktívne kontrolovanej, multicentrickej štúdií RAD1901-308, ktorá porovnávala liek ORSERDU so štandardnou liečbou (*standard of care*, SOC) (fulvestrant u pacientov, ktorý už v minulosti podstúpili liečbu metastatického ochorenia inhibítormi aromatáz alebo inhibítormi aromatáz u pacientov, ktorí na liečbu metastatického ochorenia užívali fulvestrant). Vhodní pacienti zahŕňali postmenopauzálne ženy a mužov, u ktorých sa choroba vrátila alebo progredovala po minimálne 1 ale nie viac než 2 predchádzajúcich endokrinných terapiách. Všetci pacienti museli mať uvedený stav Onkologickej skupiny východnej spolupráce (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) 0 alebo 1 a hodnotiteľné lézie podľa Dotazníku kritérií pre tumory (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST) verzia 1.1, t.j. zmerateľnú chorobu alebo iba chorobu kostí s hodnotiteľnými léziami. Predchádzajúca endokrinná terapia musela obsahovať kombináciu inhibítora CDK4/6 a nie viac ako jednu predchádzajúcu cytotoxickú chemoterapiu na liečbu metastatického karcinómu prsníka. Pacienti museli byť správnymi kandidátmi pre endokrinnú monoterapiu. Pacienti so symptomatickou metastatickou viscerálnou chorobou, s kardiálnymi komorbiditami a pacienti so závažnou poruchou funkcie pečene boli vyradení.

Celkom 478 pacientov bolo randomizovaných v pomere 1:1 na perorálne podanie 400 mg elacestrantium dichloridu (345 mg elacestrantu) alebo štandardnú liečbu (*standard of care*, SOC) (239 na terapii elacestrantom a 239 na terapii SOC), vrátane celkovo 228 pacientov (47,7 %) s mutáciou *ESR1* na začiatku liečby (115 pacientov na terapii elacestrantom a 113 pacientov na terapii SOC). Z 239 pacientov randomizovaných do SOC skupiny bol 166 podávaný fulvestrant a 73 inhibítormi aromatázy, ktorý obsahoval anastrozol, letrozol alebo exemestan. Randomizácia bola rozdelená podľa stavu mutácie *ESR1* (*ESR1*-mut vs. *ESR1*-mut-nd [bez detekovanej *ESR1* mutácie]), predchádzajúcej liečby fulvestrantom (áno vs. nie) a viscerálnych metastáz (áno vs. nie). Status mutácie *ESR1* bol určený podľa nádorovej deoxyribonukleovej kyseliny cirkulujúcej v krvi (ctDNA = *circulating tumour DNA*) za použitia testu Guardant360 CDx a bol limitovaný na missense mutácie *ESR1* v ligande viazanom na doménu (medzi kodónmi 310 až 547).

Medián veku pacientov (ORSERDU vs. štandardná liečba) bol pri zahájení 63,0 rokov (rozmedzie 24-89) vs. 63,0 roku (rozmedzie 32-83) a 45,0 % pacientov bolo vo veku nad 65 rokov (43,5 vs. 46,4). Väčšina pacientov bola žien (97,5 % vs. 99,6 %) a väčšina pacientov patrila ku kaukazskej rase (88,4 % vs. 87,2 %), ďalší nasledovali asiati (8,4 % vs. 8,2 %), černošská populácia alebo Afroameričania (2,6 % vs. 4,1 %) a ďalší/neurčení (0,5 % vs. 0,5 %). Status výkonnosti ECOG na začiatku liečby bol 0 (59,8 % vs. 56,5 %), 1 (40,2 % vs. 43,1 %) alebo > 1 (0 % vs. 0,4 %).

Demografia pacientov s nádorom s mutáciou *ESR1* bola priemerne zastúpená širokou populáciou štúdie. Medián dĺžky expozície lieku ORSERDU bol 2,8 mesiaca (rozmedzie: 0,4 až 24,8).

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bolo prežitie bez progresie (*progression-free survival*, PFS), hodnotené nezávislým kontrolným výborom (*Independent Review Committee*, IRC) u všetkých pacientov, t. j. vrátane pacientov s mutáciou *ESR1*, a u pacientov s mutáciami *ESR1*. U všetkých pacientov s mediánom PFS 2,79 mesiaca v ramene ORSERDU v porovnaní s 1,91 mesiaca v ramene so štandardnou liečbou (HR = 0,70; 95% CI: 0,55; 0,88) sa zaznamenal štatisticky signifikantný prínos PFS. Výsledky účinnosti u pacientov s mutáciami *ESR1* sú uvedené v tabuľke 4 a na obrázku 1.

Tabuľka 4: Výsledky účinnosti u pacientov s mutáciami *ESR1* (hodnotené výborom zaslepanej kontroly výsledkov zobrazovacích metód)

	ORSERDU	Štandardná liečba
Prežívanie bez progresie (PFS)	N = 115	N = 113
Počet udalostí PFS, n (%)	62 (53,9)	78 (69,0)
Medián mesiacov PFS* (95 % CI)	3,78 (2,17; 7,26)	1,87 (1,87; 2,14)
Pomer rizika** (95 % CI)	0,546 (0,387; 0,768)	
p-hodnota (stratifikovaný log-rank)	0,0005	
Celkové prežívanie (<i>overall survival</i>, OS)	N = 115	N = 113
Počet udalostí OS, n (%)	61 (53)	60 (53,1)
Medián mesiacov OS * (95 % CI)	24,18 (20,53; 28,71)	23,49 (15,64; 29,90)
Pomer rizika** (95 % CI)	0,903 (0,629; 1,298)	

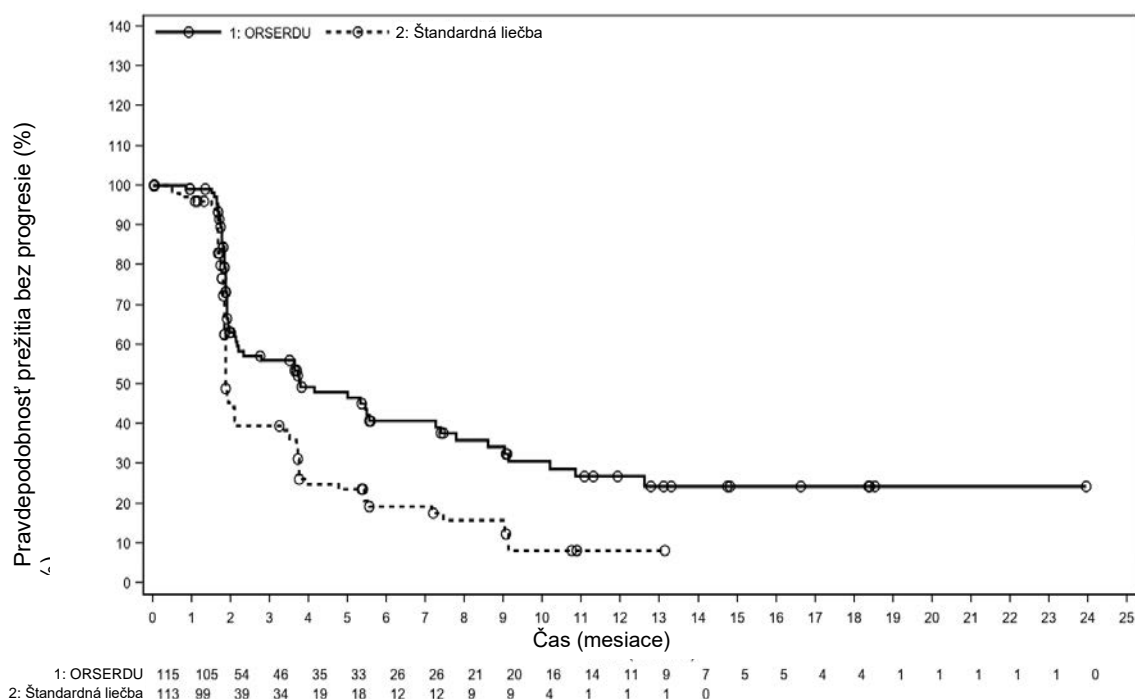
CI = interval spoľahlivosti (*confidence interval*); *ESR1* = estrogénový receptor 1; PFS = prežívanie bez progresie.

*Odhad podľa Kaplan-Meiera; 95 % CI založené na metóde Brookmeyer-Crowleyho, ktorá využíva lineárnu transformáciu.

**Z Coxovho modelu proporcionálneho rizika stratifikovaného podľa predchádzajúcej liečby fulvestrantom (áno vs. nie) a viscerálnych metastáz (áno vs. nie).

Dátum uzávierky údajov pre PFS 6. september 2021 a pre OS 2. september 2022.

Obrázok 1: PFS u pacientov s mutáciou *ESR1* (hodnotený výborom zaslepenej kontroly výsledkov zobrazovacích metód)



Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom ORSERDU vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pri karcinómu prsníka (pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Perorálna biodostupnosť elacestrantu je približne 10 %. Ustálený stav je dosiahnutý 6. deň užívania dávky jedenkrát denne. Mierne zvýšenie C_{max} a AUC v porovnaní so štandardnou dávkou bolo pozorované pri dávkach ≥ 50 mg (forma soli).

Absorpcia

Po perorálnom podaní bol elacestrant rýchlo absorbovaný, za 1-4 hodiny dosiahol C_{max} . Geometrický priemer C_{max} bol 52,86 ng/ml (35,2 % variačný koeficient [CV %]) a AUC_{inf} bola 1 566 ng*h/ml (38,4 % CV) po jednorazovej užitej dávke 345 mg elacestrantu v nasýtenom stave. V ustálenom stave bol predpoklad mediánu [min, max] koncentrácie v plazme 4 hodiny po podaní dávky (C_{4h}) a AUC na hodnotách 108 ng/ml [27,5 – 351] a 2 190 ng*h/ml [461 – 8 470], v uvedenom poradí.

Vplyv jedla

Podávanie tablety elacestrantu 345 mg s tučným a vysokokalorickým jedlom zvýšilo C_{max} a AUC o 40 % a 20 %, v uvedenom poradí, v porovnaní s užívaním nalačno. Pri súbežnom podaní tablety s ľahkým jedlom bolo C_{max} a AUC podobne zvýšené, napr. o 30 % a 20 %, v uvedenom poradí. Užívanie s jedlom môže znížiť gastrointestinálne nežiaduce reakcie.

Distribúcia

Väzba elacestrantu na plazmové proteíny je > 99 % a nezávislá na koncentrácii a stavu poruchy funkcie pečene. Elacestrant prechádza hematoencefalickou bariérou v závislosti od dávky. Po podávaní elacestrantu jedenkrát denne po dobu 7 po sebe nasledujúcich dní bol medián koncentrácie

elacestrantu v cerebrospinálnej tekutine 0,0966 ng/ml a 0,155 ng/ml pri dávkach 200 mg a 500 mg, v uvedenom poradí.

Na základe farmakokinetickej analýzy populácie je elacestrant extenzívne distribuovaný do tkanív so zdanlivým periférnym objemom 5 411 l. Zdanlivý centrálny objem distribúcie elacestrantu v ustálenom stave je 422 l.

Biotransformácia

Elacestrant bol minoritnou (< 10 % rádioaktivity v plazme) zložkou ľudskej plazmy. Glukuronid 4-[2-etylamino)etyl]benzoovej kyseliny (EAEBA) bol hlavným metabolitom v ľudskej plazme (približne 41 % rádioaktivity v plazme). Elacestrant je primárne metabolizovaný CYP3A4 s možným malým príspevkom CYP2A6 a CYP2C9.

Eliminácia

Polčas elacestrantu je predpokladaný na približne 30 hodín. Po jednorazovej dávke bol priemerný (% CV) klírens elacestrantu 220,3 l/hod (38,4 %). V ustálenom stave sa predpokladá priemerný (% CV) klírens elacestrantu 186 l/hod (43,5 %).

Po jednorazovej perorálnej dávke 345 mg rádioaktívne označeného elacestrantu sa 81,5 % (väčšina nezmenená) nachádzala v stolici a 7,53 % (s nezmenenou stopou) v moči. Renálny klírens elacestrantu je veľmi nízky ($\leq 2,3$ ml/min) a bol eliminovaný oxidatívnym metabolizmom a vylučovaním stolice.

Osobitné skupiny pacientov

Vplyv veku, telesnej hmotnosti a pohlavia

Z analýz farmakokinetických údajov populácie u pacientov s nádorovým ochorením vyplynulo, že nie je nutná úprava dávky založená na telesnej hmotnosti, veku a pohlaví.

Porucha funkcie pečene

Po jednorazovej dávke 176 mg elacestrantu boli hodnoty C_{max} a AUC podobné u jedincov v skupine s miernou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh A) a v skupine pacientov s normálnou funkciou pečene. Bolo zaznamenané významné zvýšenie hodnôt AUC_{0-t} (76 %) a $AUC_{0-\infty}$ (83 %) v skupine pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh B) v porovnaní so skupinou pacientov s normálnou funkciou pečene. Hodnoty C_{max} boli podobné v skupinách s normálnou funkciou pečene a stredne závažnou poruchou funkcie pečene.

Geometrický priemer eliminačného polčasu ($t_{1/2}$) mal tendenciu sa zvyšovať so zväčšujúcou sa závažnosťou poruchy funkcie pečene. Elacestrant nebol skúmaný u jedincov so závažnou poruchou funkcie pečene (Child Pugh C).

V modelových simuláciách PBPK s 345 mg elacestrantu sa predpokladalo zvýšenie AUC a C_{max} v ustálenom stave o 2,14- a 1,92-násobok, v uvedenom poradí, u jedincov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene v porovnaní s pacientami s normálnou funkciou pečene.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Elacestrant vykazoval nízku akútnu toxicitu. V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní na potkanoch a opiciach bola antiestrogénna aktivita elacestrantu zodpovedná za pozorované účinky najmä v ženskom reprodukčnom systéme, ale aj v iných orgánoch citlivých na hormóny, ako sú mliečna žľaza, hypofýza a semenníky. U opíc boli zaznamenané ojedinelé vracania a hnačky. V dlhodobých štúdiách (26 týždňov u potkanov a 39 týždňov u makaka jávskeho) bola navyše pozorovaná zvýšená vakuolizácia slizničného epitelu v neglandulárnej časti žalúdka u potkanov a vakuolizované infiltráty makrofágov v tenkom čreve u potkanov aj opíc. U opíc sa tento efekt objavil na úrovni systémovej expozície zodpovedajúcej približne 70 % expozície u človeka.

V Amesovom teste, teste chromozomálnych aberácií v ľudských lymfocytoch a v mikronukleovom teste u potkanov nepreukázal elacestrant žiadny genotoxický potenciál.

Štúdie fertility na zvieratách sa neuskutočnili. V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní boli pozorované účinky na reprodukčné trakty samíc potkanov a opíc spojené s fertilitou. Tieto účinky sa objavili pri dávkach nižších ako je expozícia u človeka pri maximálnej odporúčanej dávke pre človeka (*maximum recommended dose*, MRHD). Bolo pozorované zníženie počtu Leydigových buniek v potkaních semenníkoch pri expozícii na úrovni 2,7-násobne vyššej ako u ľudí.

V štúdiách vývoja embrya a plodu u potkanov vyústilo perorálne podávanie elacestrantu v materskú toxicitu (strata hmotnosti, nízky príjem jedla, červený vulvárny výtok) a došlo k zvýšeniu vstrebávania, zvýšeniu postimplantačnej straty, zníženiu počtu živých plodov a variáciám a malformáciám plodov pod úrovňou expozície u človeka pri MRHD.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza (E460)
silicifikovaná mikrokryštalická celulóza
krospovidón (E1202)
stearát horečnatý (E470b)
koloidný oxid kremičitý (E551)

Filmový obal

Opadry II 85F105080 modrá obsahujúce polyvinylalkohol [E1203], titánum dioxid [E171], makrogol [E1521], mastenec [E553b] a brilantná modrá FCF hlinitý lak [E133]

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Liek ORSERDU sa dodáva v hliníkovo-hliníkových blistroch zabalených v papierovej krabičke.

ORSERDU 86 mg filmom obalené tablety

Balenie obsahuje 28 filmom obalených tabliet: 4 blistre po 7 tabliet

ORSERDU 345 mg filmom obalené tablety

Balenie obsahuje 28 filmom obalených tabliet: 4 blistre po 7 tabliet

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. september 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

Berlin Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Nemecko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4,2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUEKA

1. NÁZOV LIEKU

ORSERDU 86 mg filmom obalené tablety
elacestrant

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje elacestrantium 86,3 mg (ako dichlorid).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta
28 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/23/1757/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

ORSERDU 86 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

ORSERDU 86 mg filmom obalené tablety
elacestrant

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Stemline Therapeutics B.V.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUEKA

1. NÁZOV LIEKU

ORSERDU 345 mg filmom obalené tablety
elacestrant

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje elacestrantium 345 mg (ako dichlorid).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta
28 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/23/1757/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

ORSERDU 345 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

ORSERDU 345 mg filmom obalené tablety
elacestrant

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Stemline Therapeutics B.V.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

ORSERDU 86 mg filmom obalené tablety ORSERDU 345 mg filmom obalené tablety elacestrant

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je ORSERDU a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete ORSERDU
3. Ako užívať ORSERDU
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať liek ORSERDU
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je ORSERDU a na čo sa používa

Čo je ORSERDU

ORSERDU obsahuje liečivo elacestrant, ktorý patrí do skupiny liekov nazývaných selektívne degradátory estrogénových receptorov.

Na čo sa ORSERDU používa

Tento liek sa používa na liečbu postmenopauzálnych žien a dospelých mužov, ktorí majú špecifický typ karcinómu prsníka, ktorý je pokročilý alebo sa rozšíril do ostatných častí tela (metastatický). Môže sa použiť na liečbu karcinómu prsníka, ktorý je pozitívny na estrogénový receptor (*ER-positive*), čo znamená, že nádorové bunky majú na svojom povrchu receptor pre hormón estrogén a ktorý je negatívny na receptor pre ľudský epidermálny rastový faktor 2 (*HER2-negative*), čo znamená, že nádorové bunky na svojom povrchu nemajú žiadne alebo majú malé množstvo týchto receptorov. Liek ORSERDU sa používa ako monoterapia (samostatne) u pacientov, u ktorých nádorové ochorenie nereagovalo alebo pokročilo napriek minimálne jednej línii hormonálnej liečby zahŕňajúcej inhibítor CDK 4/6 a ktorí majú určité zmeny (mutácie) v géne nazývanom *ESR1*.

Lekár vám odoberie vzorku krvi, ktorá bude testovaná na tieto *ESR1* mutácie. Na začatie liečby ORSERDU je potrebný pozitívny výsledok.

Ako liek ORSERDU funguje

Estrogénové receptory sú skupinou proteínov, ktoré sa nachádzajú vnútri buniek. Aktivujú sa pri naviazaní hormónu estrogénu. Naviazaním na tieto receptory môže estrogén niekedy stimulovať nádorové bunky k rastu a množeniu. Liek ORSERDU obsahuje liečivo elacestrant, ktorý sa viaže na

estrogénové receptory nádorových buniek a zamedzuje ich fungovanie. Blokáciou alebo zničením estrogénových receptorov môže liek ORSERDU znížiť rast a šírenie karcinómu prsníka a pomôcť zničiť nádorové bunky.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky ako liek ORSERDU funguje alebo prečo vám bol predpísaný, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete liek ORSERDU

Neužívajte liek ORSERDU:

- ak ste alergický na elacestrant alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať liek ORSERDU, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

- ak máte akékoľvek ochorenie pečene (príklady ochorenia pečene zahŕňajú cirhózu (jazvenie pečene), poruchu funkcie pečene alebo cholestatickú žltáčku (žltnutie pokožky a očí z dôvodu zníženého odtoku žlče z pečene)). Lekár vás bude pravidelne a dôsledne sledovať z dôvodu možného výskytu akýchkoľvek nežiaducich reakcií.

V prípade pokročilého karcinómu prsníka môže byť zvýšené riziko vzniku krvných zrazenín v žilách (typ krvných ciev). Nie je známe, či ORSERDU zvyšuje aj toto riziko.

Deti a dospelí

Liek ORSERDU sa nemá podávať deťom a dospelým mladším ako 18 rokov.

Iné lieky a liek ORSERDU

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Je to preto, lebo liek ORSERDU môže ovplyvniť účinok iných liekov. Aj iné lieky môžu ovplyvniť účinok lieku ORSERDU.

Svojmu lekárovi povedzte najmä, ak užívate ktorékoľvek z nasledujúcich liekov:

- antibiotiká na liečbu bakteriálnych infekcií (ako napr. ciprofloxacín, klaritromycín, erytromycín, rifampicín, telitromycín);
- lieky na znižovanie hladín sodíku (ako napr. konivaptan);
- lieky na liečbu depresie (ako napr. nefazodón alebo fluvoxamín);
- lieky na liečbu úzkosti alebo alkoholového abstinenčného syndrómu (ako napr. tofisopam);
- lieky na liečbu iných nádorových ochorení (ako napr. krizotinib, dabrafenib, imatinib, lorlatinib alebo sotorasib);
- lieky na liečbu vysokého krvného tlaku alebo bolesti na hrudi (ako napr. bosentan, diltiazem alebo verapamil);
- lieky na liečbu mykotických infekcií (ako napr. flukonazol, isavukonazol, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol alebo vorikonazol);
- lieky na liečbu infekcie HIV (ako napr. efavirenz, etravirín, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir alebo telaprevir);
- lieky na liečbu nepravidelnej srdečnej frekvencie (ako napr. digoxín, dronedarón alebo chinidín)
- lieky používané po transplantácii orgánu na zabránenie rejekcie (ako napr. cyklosporín)
- lieky na prevenciu kardiovaskulárnych príhod a na liečbu vysokej hladiny cholesterolu (ako napr. rosuvastatin)
- lieky na prevenciu záchvatov (ako napr. karbamazepín, cenobamát, fenobarbital, fenytoín alebo primidón)
- lieky na liečbu vracania (ako napr. aprepitant)
- bylinné lieky používané na liečbu depresie, ktoré obsahujú ľubovník bodkovaný.

ORSERDU a jedlo a nápoje

Počas liečby ORSERDU nepite grapefruitovú šťavu ani nejedzte grapefruit, pretože to môže zmeniť množstvo ORSERDU vo vašom tele a zvýšiť vedľajšie účinky ORSERDU (pozri časť 3 „Ako užívať liek ORSERDU“).

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Tento liek sa má používať iba u postmenopauzálnych žien a u mužov.

Gravidita

Liek ORSERDU môže poškodiť nenarodené dieťa. Ak ste tehotná, ak si myslíte, že by ste mohli byť tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, nesmiete užívať liek ORSERDU. Ak si myslíte, že by ste mohli byť tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Ak ste žena, ktorá môže otehotnieť, mali by ste používať účinnú antikoncepciu počas liečby liekom ORSERDU a jeden týždeň po ukončení liečby liekom ORSERDU. Opýtajte sa svojho lekára na vhodné možnosti. Ak ste žena, ktorá môže otehotnieť, váš lekár vylúči tehotenstvo pred zahájením liečby liekom ORSERDU. To môže zahrňovať podstúpenie tehotenského testu.

Dojčenie

Počas liečby liekom ORSERDU a jeden týždeň po ukončení liečby nesmiete dojčiť. V priebehu liečby s vami váš lekár preberie možné rizika užívania lieku ORSERDU počas tehotenstva alebo dojčenia.

Fertilita

Liek ORSERDU môže znížiť plodnosť žien a mužov.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Liek ORSERDU nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Keďže však u niektorých pacientov užívajúcich elacestrant bola hlásená únava, slabosť a problémy so spaním, je u pacientov, u ktorých sa tieto nežiaduce reakcie vyskytli, nutná opatrnosť pri vedení vozidiel alebo obsluhovaní strojov.

3. Ako užívať liek ORSERDU

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Liek ORSERDU sa má užívať s jedlom, len sa počas liečby ORSERDU vyhýbajte konzumácii grapefruitov a grapefruitovej šťavy (pozri časť 2 „ORSERDU a jedlo a nápoje“). Užívanie s jedlom môže znížiť riziko nevoľnosti a vracania.

Užívajte svoju dávku tohto lieku v približne rovnaký čas každý deň. To vám pomôže zapamätať si liek užiť.

Tablety lieku ORSERDU sa majú prehltnúť vcelku. Pred prehltnutím sa nemajú žuvať, drviť ani deliť. Neužívajte tablety, ktorá sú porušené, prasknuté alebo inak poškodené.

Odporúčaná dávka lieku ORSERDU je 345 mg (jedna 345 mg filmom obalená tableta) jedenkrát denne. Väš lekár vám povie, koľko tabliet presne máte užívať. V určitých situáciách (napr. v prípade problémov s pečeňou, vedľajších účinkov alebo pokiaľ užívate niektoré ďalšie lieky) vám lekár môže znížiť dávku lieku ORSERDU napr. na 258 mg (3 tablety 86 mg) jedenkrát denne, 172 mg (2 tablety 86 mg) jedenkrát denne alebo 86 mg (1 tableta 86 mg) jedenkrát denne.

Ak užijete viac lieku ORSERDU, ako máte

Ak si myslíte, že ste omylom užili viac lieku ORSERDU, ako ste mali, oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. On alebo ona rozhodnú, aký bude ďalší postup.

Ak zabudnete užiť liek ORSERDU

Ak zabudnete užiť dávku lieku ORSERDU, užite ju hneď, ako si spomeniete. Vynechanú dávku môžete užiť do 6 hodín od pôvodného času užitia. Ak prešlo viac ako 6 hodín, alebo ak ste po dávke vracali, vynechajte dávku toho dňa a užite ďalšiu dávku nasledujúci deň v bežný čas. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú tabletu.

Ak prestanete užívať liek ORSERDU

Neprestaňte používať tento liek bez toho, aby ste sa vopred poradili so svojim lekárom alebo lekárnikom. Ak prerušíte liečbu liekom ORSERDU, vaša choroba sa môže zhoršiť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého. Informujte svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak spozorujete niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí)

- Znížená chuť do jedla
- Pocit na vracanie (nevoľnosť)
- Zvýšené hladiny triglyceridov a cholesterolu v krvi
- Vracanie
- Únava (vyčerpanosť)
- Poruchy trávenia (dyspepsia)
- Hnačka
- Znížené hladiny vápnika v krvi
- Bolesť chrbta
- Zvýšenie hladiny kreatinínu v krvi
- Bolesť v kĺboch (artralgia)
- Zníženie hladiny sodíku v krvi
- Zápcha
- Bolesť hlavy
- Návaly tepla
- Bolesť brucha
- Znížená hladina červených krviniek vyšetrených krvnými testami (anémia)
- Znížené hladiny draslíku v krvi
- Zvýšená funkcia pečene stanovená krvnými testami (zvýšenie hladiny alanínaminotransferázy, zvýšenie hladiny aspartátaminotransferázy)

Časté (môžu postihovať až 1 z 10 osôb):

- Bolesť v rukách alebo nohách (bolesť končatiny)
- Slabosť (asténia)
- Infekcie častí tela, ktoré vytvárajú a odstraňujú moč z tela (močového traktu)
- Kašeľ
- Dýchavičnosť (dyspnoe)
- Problémy so zaspávaním a spaním (insomnia)
- Zvýšená funkcia pečene stanovená krvnými testami (zvýšenie hladiny alkalickéj fosfatázy v krvi)
- Vyrážka
- Nízka hladina lymfocytov (typ bielych krviniek) vyšetrených analýzou krvi (znížená hladina lymfocytov)
- Bolesť kostí

- Závrat
- Bolesť na hrudi, ktorá súvisí so svalmi a kosťami hrudníku (muskuloskeletálna bolesť hrudníku)
- Zápal úst a pier (stomatitída)
- Mdloby (synkopa)

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí)

- Zvýšené riziko vzniku krvných zrazenín (trombembolické príhody)
- Zlyhanie pečene (akútne zlyhanie pečene)

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať liek ORSERDU

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nepoužívajte tento liek, ak zistíte akékoľvek poškodenie obalu alebo ak sú prítomné akékoľvek znaky falšovania.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo liek ORSERDU obsahuje

- Liečivo je elacestrant.
 - * Každá 86 mg filmom obalená tableta ORSERDU obsahuje 86,3 mg elacestrantu.
 - * Každá 345 mg filmom obalená tableta ORSERDU obsahuje 345 mg elacestrantu.

* Ďalšie zložky sú:

Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza (E460)
silicifikovaná mikrokryštalická celulóza
krospovidón (E1202)
stearát horečnatý (E470b)
koloidný oxid kremičitý (E551)

Filmový obal

Opadry II 85F105080 modrá obsahujúce polyvinylalkohol [E1203], titánum dioxid [E171], makrogol [E1521], mastenec [E553b] a brilantná modrá FCF hlinitý lak [E133]

Ako vyzerá liek ORSERDU a obsah balenia

Liek ORSERDU sa dodáva ako filmom obalené tablety v hliníkových blistroch.

ORSERDU 86 mg filmom obalené tablety

Modré až svetlomodré, bikonvexné, okrúhle, filmom obalené tablety s vyrazenými písmenami ME na jednej strane a hladkým povrchom na druhej strane. Približný priemer: 8,8 mm.

ORSERDU 345 mg filmom obalené tablety

Modré až svetlomodré, bikonvexné, oválne, filmom obalené tablety s vyrazenými písmenami MH na jednej strane a hladkým povrchom na druhej strane. Približná veľkosť: 19,2 mm (dĺžka), 10,8 mm (šírka).

Každá škatuľka obsahuje 28 filmom obalených tabliet (4 blistre po 7 tabliet).

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

alebo

Berlin Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Tel: +49 (0)800 0008974

EUmedinfo@menarinistemline.com

España

Menarini Stemline España, S.L.U.

Tel: +34919490327

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

France

Stemline Therapeutics B.V.

Tél: +33 (0)800 991014

EUmedinfo@menarinistemline.com

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.