

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## 1. IME ZDRAVILA

ORSERDU 86 mg filmsko obložene tablete  
ORSERDU 345 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

ORSERDU 86 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje elacestrant dihidroklorid, ki ustreza 86,3 mg elacestranta.

ORSERDU 345 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje elacestrant dihidroklorid, ki ustreza 345 mg elacestranta.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

ORSERDU 86 mg filmsko obložene tablete

Modra do svetlo modra bikonveksna okrogla filmsko obložena tableta z vtisnjenim napisom ME na eni strani in brez napisa na drugi strani. Približen premer: 8,8 mm.

ORSERDU 345 mg filmsko obložene tablete

Modra do svetlo modra bikonveksna ovalna filmsko obložena tableta z vtisnjenim napisom MH na eni strani in brez napisa na drugi strani. Približna velikost: 19,2 mm (dolžina), 10,8 mm (širina).

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Monoterapija z zdravilom ORSERDU je indicirana za zdravljenje žensk po menopavzi in moških z lokalno napreduvalim ali metastatičnim rakom dojke, pozitivnim na estrogenske receptorje (ER), negativnim na HER2, z aktivirajočo mutacijo *ESR1*, pri katerih bolezen napreduje po vsaj eni liniji endokrine terapije, vključno z inhibitorjem CDK 4/6.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom ORSERDU mora uvesti zdravnik, izkušen v uporabi zdravil proti raku.

Bolnike z ER-pozitivnim, HER2-negativnim napreduvalim rakom dojke je treba izbrati za zdravljenje z zdravilom ORSERDU na podlagi prisotnosti aktivirajoče mutacije *ESR1* v vzorcih plazme z uporabo in vitro diagnostičnega (IVD) testa, označenega s CE za ustrezni namen. Če IVD, označen s CE, ni na voljo, je treba prisotnost aktivirajoče mutacije *ESR1* v vzorcih plazme oceniti z drugim validiranim testom.

## Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 345 mg (ena 345-mg filmsko obložena tableta) enkrat na dan.

Največji priporočeni dnevni odmerek zdravila ORSERDU je 345 mg.

Zdravljenje se mora nadaljevati, dokler ugotavljamo klinično korist ali dokler se ne pojavi nesprejemljiva toksičnost.

### *Izpuščen odmerek*

Če bolnik izpusti odmerek, ga lahko vzame takoj v 6 urah od časa, ko ga navadno vzame. Po več kot 6 urah odmerka tistega dne ne sme vzeti. Naslednjega dne naj vzame zdravilo ORSERDU ob običajnem času.

### *Bruhanje*

Če bolnik bruha, potem ko vzame odmerek zdravila ORSERDU, tistega dne ne sme vzeti dodatnega odmerka in mora spet začeti običajni urnik odmerjanja naslednji dan ob običajnem času.

## Spremembe odmerka

Priporočene spremembe odmerkov elacestranta za bolnike z neželenimi učinki (glejte poglavje 4.8) so navedene v preglednicah 1 in 2:

### **Preglednica 1: Zmanjšanje odmerkov zdravila ORSERDU zaradi neželenih učinkov**

Raven odmerka zdravila ORSERDU	Odmerek in urnik	Število in jakost tablet
Zmanjšanje odmerka	258 mg enkrat na dan	tri 86-mg tablete

Če je potrebno nadaljnje zmanjšanje odmerka na manj kot 258 mg enkrat na dan, zdravilo ORSERDU ukinite.

### **Preglednica 2: Smernice za spreminjanje odmerka zdravila ORSERDU zaradi neželenih učinkov**

Resnost	Sprememba odmerka
Stopnja 2	Razmislite o ukinitvi zdravila ORSERDU do okrevanja na stopnjo $\leq 1$ ali izhodiščno vrednost. Nato spet začnete z zdravilom ORSERDU na isti ravni odmerka.
Stopnja 3	Prekinite zdravljenje z zdravilom ORSERDU do okrevanja na stopnjo $\leq 1$ ali izhodiščno vrednost. Ko spet začnete zdravljenje, morate odmerek zmanjšati na 258 mg.  Če se ponovi toksičnost stopnje 3, prekinite zdravljenje z zdravilom ORSERDU do okrevanja na stopnjo $\leq 1$ ali izhodiščno vrednost. Zmanjšani odmerek 258 mg lahko spet začnete dajati, če po presoji lečečega zdravnika bolniku zdravljenje koristi. Če se ponovi neželeni učinek stopnje 3 ali tak, ki ga bolnik ne more prenašati, zdravilo ORSERDU trajno ukinite .
Stopnja 4	Prekinite zdravljenje z zdravilom ORSERDU do okrevanja na stopnjo $\leq 1$ ali izhodiščno vrednost. Ko spet začnete zdravljenje, morate odmerek zmanjšati na 258 mg.  Če se ponovi neželeni učinek stopnje 4 ali neželeni učinek, ki ga bolnik ne more prenašati, trajno ukinite zdravilo ORSERDU.

#### *Uporaba zdravila ORSERDU z inhibitorji CYP3A4*

Sočasni uporabi močnih ali zmernih inhibitorjev CYP3A4 se je treba izogniti in razmisliti o drugem sočasnem zdravilu brez potenciala ali z minimalnim potencialom za inhibicijo CYP3A4.

Če morate uporabiti močan inhibitor CYP3A4, morate zmanjšati odmerek elacestranta na 86 mg enkrat na dan ob natančnem spremljanju prenašanja zdravila. Če morate uporabiti zmernen inhibitor CYP3A4, morate zmanjšati odmerek elacestranta na 172 mg enkrat na dan s skrbnim spremljanjem prenašanja zdravila. Poznejše zmanjšanje odmerka na 86 mg enkrat na dan lahko pride v poštev pri zmernih inhibitorjih CYP3A4 na podlagi prenašanja zdravila.

Če ukinete inhibitor CYP3A4, morate zvečati odmerek elacestranta na odmerek, ki ga je bolnik jemal, preden je začel jemati inhibitor CYP3A4 (po 5 razpolovnih časih inhibitorja CYP3A4) (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.2).

Pri sočasnem jemanju zdravila ORSERDU z blagimi inhibitorji CYP3A4 prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 4.5).

#### *Uporaba zdravila ORSERDU z induktorji CYP3A4*

Sočasni uporabi močnih ali zmernih induktorjev CYP3A4 se je treba izogibati in razmisliti o drugem sočasnem zdravilu brez potenciala ali z minimalnim potencialom za indukcijo CYP3A4.

Če se mora močan ali zmernen induktor CYP3A4 uporabljati krajši čas (tj.  $\leq 3$  dni) ali s prekinitvami (tj. obdobja zdravljenja  $\leq 3$  dni, ki jih ločita vsaj 2 tedna ali 1 teden + 5 razpolovnih časov induktorja CYP3A4, kar je daljše), nadaljujte z elacestrantom brez zvečevanja odmerka.

Pri sočasnem jemanju zdravila ORSERDU z blagimi induktorji CYP3A4 prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.2).

#### Posebne populacije

##### *Starejši*

Na podlagi bolnikove starosti prilagoditve odmerka niso potrebne. Pri bolnikih, starih  $\geq 75$  let, so na voljo omejeni podatki (glejte poglavje 5.2).

##### *Okvara jeter*

Pri bolnikih z blago okvaro jeter se prilagajanje odmerka ne priporoča (*Child-Pugh A*). Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (*Child-Pugh B*) je treba zmanjšati odmerek zdravila ORSERDU na 258 mg. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (*Child-Pugh C*) učinka elacestranta niso proučevali, zato priporočil za odmerjanje pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni mogoče dati (glejte poglavje 4.4).

##### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih z okvaro ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic učinkov elacestranta niso proučevali, zato priporočil za odmerjanje pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ni mogoče dati (glejte poglavje 5.2).

##### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila ORSERDU pri otrocih od rojstva do starosti 18 let nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

#### Način uporabe

Zdravilo ORSERDU je za peroralno uporabo.

Tablete je treba pogoltniti cele. Preden jih bolnik pogoltne, jih ne sme žvečiti, zdrobiti ali prelomiti. Bolniki morajo vzeti svoj odmerek zdravila ORSERDU vsak dan ob približno istem času. Zdravilo ORSERDU je treba vzeti z lahkim obrokom. Jemanje s hrano lahko tudi zmanjša navzeo in bruhanje (glejte poglavje 5.2).

### 4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

#### *Okvara jeter*

Zdravilo ORSERDU presnavljajo jetra, in okvarjeno delovanje jeter lahko zveča tveganje neželenih učinkov. Zato je potrebna previdnost pri uporabi zdravila ORSERDU pri bolnikih z okvaro jeter, bolnike pa je treba redno in natančno spremljati glede neželenih učinkov. Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter je treba uporabo elacestranta previdno začeti z odmerkom 258 mg enkrat na dan (glejte poglavje 4.2). V odsotnosti kliničnih podatkov se elacestrant ne priporoča pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh C) (glejte poglavje 4.2).

#### *Sočasna uporaba z inhibitorji CYP3A4*

Sočasni uporabi zdravila ORSERDU z močnimi inhibitorji CYP3A4, vključno z med drugim klaritromicinom, indinavirjem, itraconazolom, ketokonazolom, lopinavirjem/ritonavirjem, nefazodonom, nelfinavirjem, posakonazolom, sakvinavirjem, telaprevirjem, telitromicinom, vorikonazolom in grenivko ali sokom grenivke, se je treba izogibati. Razmisliti je treba o drugem sočasnem zdravilu, ki nima potenciala ali ima samo minimalen potencial za inhibiranje CYP3A4. Če se ni mogoče izogniti močnemu inhibitorju CYP3A4, je treba prilagoditi odmerek zdravila ORSERDU (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Sočasni uporabi zdravila ORSERDU z zmernimi inhibitorji CYP3A4, vključno z med drugim aprepitantom, ciprofloksacinom, konivaptanom, krizotinibom, ciklosporinom, diltiazemom, dronedaronom, eritromicinom, flukonazolom, fluvoksaminom, sokom grenivke, imatinibom, isavukonazolom, tofisopamom in verapamilom, se je treba izogibati. Razmisliti je treba o drugem sočasnem zdravilu, ki nima potenciala ali ima samo minimalen potencial za inhibiranje CYP3A4. Če se ni mogoče izogniti zmernemu inhibitorju CYP3A4, je treba prilagoditi odmerek zdravila ORSERDU (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

#### *Sočasna uporaba z induktorji CYP3A4*

Sočasni uporabi zdravila ORSERDU z močnimi induktorji CYP3A4, vključno z med drugim fenitoinom, rifampicinom, karbamazepinom in šentjanževko (*Hypericum perforatum*), se je treba izogibati. Razmisliti je treba o drugem sočasnem zdravilu, ki nima potenciala ali ima samo minimalen potencial za induciranje CYP3A4. Če se ni mogoče izogniti močnemu induktorju CYP3A4, je treba prilagoditi odmerek zdravila ORSERDU (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Sočasni uporabi zdravila ORSERDU z zmernimi induktorji CYP3A4, vključno z med drugim bosentanom, cenobamatom, dabrafenibom, efavirenzom, etravirinom, lorlatinibom, fenobarbitalom, primidonom in sotorasibom, se je treba izogibati. Razmisliti je treba o drugem sočasnem zdravilu, ki nima potenciala ali ima samo minimalen potencial za induciranje CYP3A4. Če se ni mogoče izogniti zmernemu induktorju CYP3A4, je treba prilagoditi odmerek zdravila ORSERDU (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

#### *Trombembolični dogodki*

Trombembolične dogodke pogosto ugotavljamo pri bolnikih z napredovalim rakom dojke, ugotavljali so jih tudi v kliničnih študijah z zdravilom ORSERDU (glejte poglavje 4.8). To je treba upoštevati pri predpisovanju zdravila ORSERDU bolnikom s tveganjem.

### 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravilo ORSERDU presnavlja predvsem CYP3A4 in je substrat polipeptidnega prenašalca organskih anionov 2B1 (OATP2B1 – Organic Anion Transporting Polypeptide 2B1). Zdravilo ORSERDU je inhibitor izlivnih prenašalcev P-glikoproteina (P-gp) in proteina odpornosti pri raku dojke (BCRP – Breast Cancer Resistance Protein).

## Vpliv drugih zdravil na zdravilo ORSERDU

### *Inhibitorji CYP3A4*

Sočasno dajanje močnega inhibitorja CYP3A4 itrakonazola (200 mg enkrat na dan 7 dni) z zdravilom ORSERDU (172 mg enkrat na dan 7 dni) je zvečalo plazemsko izpostavljenost elacestrantu ( $AUC_{inf}$ ) in največjo koncentracijo ( $C_{max}$ ) pri zdravih preiskovancih 5,3-krat oziroma 4,4-krat.

Farmakokinetične simulacije na podlagi fiziologije (PBPK – physiologically based pharmacokinetic) pri bolnikih z rakom so pokazale, da lahko sočasno dajanje več dnevni odmerkov 345 mg elacestranta in 200 mg itrakonazola zveča AUC in  $C_{max}$  elacestranta v stanju dinamičnega ravnovesja 5,5-krat oziroma 3,9-krat, kar lahko zveča tveganje neželenih učinkov.

PBPK simulacije pri bolnikih z rakom so pokazale, da lahko sočasno dajanje več dnevni odmerkov 345 mg elacestranta z zmernimi inhibitorji CYP3A zveča AUC in  $C_{max}$  elacestranta v stanju dinamičnega ravnovesja, in sicer 2,3-krat oziroma 1,9-krat s flukonazolom (200 mg enkrat na dan) ter 3,9-krat oziroma 3,0-krat z eritromicinom (500 mg štirikrat na dan), kar lahko zveča tveganje neželenega učinka.

### *Induktorji CYP3A4*

Sočasno dajanje močnega induktorja CYP3A4 rifampicina (600 mg enkrat na dan 7 dni) z enkratnim odmerkom 345 mg zdravila ORSERDU je zmanjšalo plazemsko izpostavljenost elacestrantu ( $AUC_{inf}$ ) in najvišjo koncentracijo ( $C_{max}$ ) pri zdravih preiskovancih za 86 % oziroma 73 %, kar lahko zmanjša aktivnost elacestranta.

PBPK simulacije pri bolnikih z rakom so pokazale, da lahko sočasno dajanje večkratnih dnevni odmerkov 345 mg elacestranta in 600 mg rifampicina zmanjša AUC in  $C_{max}$  elacestranta v stanju dinamičnega ravnovesja za 84 % oziroma 77 %, kar lahko zmanjša aktivnost elacestranta.

PBPK simulacije pri bolnikih z rakom so pokazale, da lahko sočasno dajanje večkratnih dnevni odmerkov 345 mg elacestranta in zmerne induktorja CYP3A4 efavirenza (600 mg) zmanjša AUC in  $C_{max}$  elacestranta v stanju dinamičnega ravnovesja za 57 % oziroma 52 %, kar lahko zmanjša aktivnost elacestranta.

### *Inhibitorji OATP2B1*

Elacestrant je substrat OATP2B1 *in vitro*. Ker ni mogoče izključiti, da lahko sočasno dajanje inhibitorjev OATP2B1 zveča izpostavljenost elacestrantu, kar lahko zveča tveganje neželenih učinkov, je v primeru sočasne uporabe zdravila ORSERDU z inhibitorji OATP2B1 priporočljiva previdnost.

## Vpliv zdravila ORSERDU na druga zdravila

### *Substrati P-gp*

Sočasno dajanje zdravila ORSERDU (345 mg, enkratni odmerek) z digoksinom (0,5 mg, enkratni odmerek) je zvečalo izpostavljenost digoksinu za 27 % za  $C_{max}$  in za 13 % za AUC. Dajanje digoksina je treba spremljati in po potrebi zmanjšati njegov odmerek.

Sočasna uporaba zdravila ORSERDU z drugimi substrati P-gp lahko zveča njihove koncentracije, kar lahko zveča neželene učinke, povezane s substrati P-gp. Odmerek sočasno danih substratov P-gp je treba zmanjšati v skladu z njihovimi Povzetki glavnih značilnosti zdravila.

### *Substrati BCRP*

Sočasno dajanje zdravila ORSERDU (345 mg, enkratni odmerek) z rosuvastatinom (20 mg, enkratni odmerek) je zvečalo izpostavljenost rosuvastatinu za 45 % za  $C_{max}$  in za 23 % za AUC. Dajanje rosuvastatina je treba spremljati in po potrebi zmanjšati njegov odmerek.

Sočasna uporaba zdravila ORSERDU z drugimi substrati BCRP lahko zveča njihove koncentracije, kar lahko zveča neželene učinke, povezane s substrati BCRP. Odmerek sočasno danih substratov BCRP je treba zmanjšati v skladu z njihovimi Povzetki glavnih značilnosti zdravila.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Zdravilo ORSERDU se ne sme uporabljati v nosečnosti ali pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije. Na podlagi mehanizma delovanja elacestranta in rezultatov študij reproduktivne toksičnosti pri živalih lahko zdravilo ORSERDU povzroča okvare ploda, če ga dajemo nosečnicam. Ženskam v rodni dobi moramo svetovati, naj uporabljajo učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z zdravilom ORSERDU in še en teden po zadnjem odmerku.

##### Nosečnost

Podatkov o uporabi elacestranta pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Zdravilo ORSERDU se ne sme uporabljati v nosečnosti ali pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije. Stanje žensk v rodni dobi glede nosečnosti je treba preveriti, preden se začnejo zdraviti z zdravilom ORSERDU. Če nosečnost nastopi med jemanjem zdravila ORSERDU, je treba bolnico obvestiti o možnem tveganju za plod in možnem tveganju splava.

##### Dojenje

Ni znano, ali se elacestrant/presnovki izločajo v materino mleko. Zaradi možnosti resnih neželenih učinkov pri dojenem otroku je priporočljivo, da ženske ne dojijo med zdravljenjem z zdravilom ORSERDU in še en teden po zadnjem odmerku zdravila ORSERDU.

##### Plodnost

Na podlagi rezultatov študij na živalih (glejte poglavje 5.3) in njegovega mehanizma delovanja lahko zdravilo ORSERDU zmanjša plodnost pri ženskah in moških, zmožnih razmnoževanja.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo ORSERDU nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Ker pa so nekateri bolniki, ki so jemali elacestrant, poročali o utrujenosti, asteniji in nespečnosti (glejte poglavje 4.8), morajo bolniki, pri katerih so prisotni ti neželeni učinki, biti previdni, kadar vozijo ali upravljajo stroje.

#### **4.8 Neželeni učinki**

##### Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši ( $\geq 10\%$ ) neželeni učinki pri uporabi zdravila ORSERDU so bili navzea, zvišani trigliceridi, zvišan holesterol, bruhanje, utrujenost, dispepsija, driska, znižan kalcij, bolečina v hrbtu, zvišan kreatinin, artralgiya, znižan natrij, zaprtje, glavobol, vročinski oblivi, bolečina v trebuhu, anemija, znižan kalij in zvišana alanin-aminotransferaza. Najpogostejši neželeni učinki stopnje  $\geq 3$  ( $\geq 2\%$ ) elacestranta so bili navzea (2,7%), zvišana AST (2,7%), zvišana ALT (2,3%), anemija (2%), bolečina v hrbtu (2%) in bolečina v kosteh (2%).

Resni neželeni učinki, o katerih je poročalo  $\geq 1\%$  bolnikov, so vključevali navzeo, dispnejo in trombembolijo (vensko).

Neželeni učinki, ki so povzročili trajno ukinitvev jemanja zdravila pri  $\geq 1\%$  bolnikov, so vključevali navzeo in zmanjšan apetit.

Neželeni učinki, ki so povzročili zmanjšanje odmerka pri  $\geq 1\%$  bolnikov, so vključevali navzeo.

Neželeni učinki, ki so povzročili prekinitve odmerjanja pri  $\geq 1\%$  bolnikov, so bili navzea, bolečina v trebuhu, zvišana alanin-aminotransferaza, bruhanje, izpuščaji, bolečina v kosteh, zmanjšan apetit, zvišana aspartat-aminotransferaza in driska.

#### Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Neželeni učinki, opisani v seznamu v nadaljevanju, odsevajo izpostavljenost elacestrantu 301 bolnika z rakom dojke v treh odprtih študijah (RAD1901-105, RAD1901-106 in RAD1901-308), v katerih so bolniki prejeli elacestrant 400 mg enkrat na dan kot edino zdravilo. Pogostnosti neželenih učinkov temeljijo na pogostnostih neželenih učinkov ne glede na vzrok, ugotovljenih pri bolnikih, izpostavljenih elacestrantu v priporočenem odmerku za tarčno indikacijo, medtem ko pogostnosti sprememb laboratorijskih parametrov temeljijo na poslabšanju od izhodiščne vrednosti za vsaj 1 stopnjo in na napredovanju v  $\geq$  stopnjo 3. Mediano trajanje zdravljenja je bilo 85 dni (razpon 5 dni do 1288 dni).

Pogostnosti neželenih učinkov iz kliničnih preskušanj temeljijo na pogostnostih neželenih dogodkov ne glede na vzrok, kjer ima del dogodkov neželenega učinka lahko druge vzroke, ne le zdravilo, na primer bolezen, druga zdravila ali nepovezane vzroke.

Za razvrstitev pogostnosti neželenega učinka zdravila (ADR – adverse drug reaction) se uporablja naslednji dogovor, ki temelji na smernicah Sveta za mednarodne organizacije medicinskih znanosti (CIOMS – Council for International Organizations of Medical Sciences): zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1000$ ); zelo redki ( $< 1/10\,000$ ); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

#### **Preglednica 3. Neželeni učinki pri bolnikih, zdravljenih z monoterapijo z elacestrantom 345 mg zaradi metastatičnega raka dojke**

	<b>Elacestrant N= 301</b>	
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>	pogosti	okužba sečil
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>	zelo pogosti	anemija
	pogosti	zmanjšano število limfocitov
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	zelo pogosti	zmanjšan apetit
<b>Psihiatrične motnje</b>	pogosti	nespečnost
<b>Bolezni živčevja</b>	zelo pogosti	glavobol
	pogosti	omotica, sinkopa
<b>Žilne bolezni</b>	zelo pogosti	vročinski oblivi*
	občasni	trombembolija (venska)
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>	pogosti	dispneja, kašelj*
<b>Bolezni prebavil</b>	zelo pogosti	navzea, bruhanje, driska, zaprtje, bolečina v trebuhu*, dispepsija
	pogosti	stomatitis
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	občasni	akutna odpoved jeter
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	pogosti	izpuščaji*
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	zelo pogosti	artralgija, bolečina v hrbtu
	pogosti	bolečina v okončini, mišično-skeletna bolečina v prsih*, bolečina v kosteh



	<b>Elacestrant</b> <b>N= 301</b>	
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	zelo pogosti	utrujenost
	pogosti	astenija
<b>Preiskave</b>	zelo pogosti	zvišana aspartat-aminotransferaza, zvišani trigliceridi, zvišan holesterol, zvišana alanin-aminotransferaza, znižan kalcij, zvišan kreatinin, znižan natrij, znižan kalij
	pogosti	zvišana alkalna fosfataza v krvi

\*Incidenca predstavlja združitev podobnih izrazov.

Neželeni učinki (ADR) so navedeni po organskih sistemih in padajoči pogostnosti.

#### Opis izbranih neželenih učinkov

##### *Navzea*

O navzei je poročalo 35 % bolnikov. O dogodkih navzee stopnje 3-4 je poročalo 2,5 % bolnikov. O navzei so na splošno poročali zgodaj, z medianim časom do prvega nastopa 14 dni (razpon: 1 dan do 490 dni). Navzea se je pojavila pogosteje v prvem ciklu, od drugega cikla naprej pa je bila incidenca navzee v poznejših ciklih (tj. skozi čas) na splošno manjša. Profilaktično zdravljenje za navzeo so predpisali 12 preiskovancem (5 %) v skupini z elacestrantom in 28 preiskovancev (11,8 %) je prejelo antiemetik za zdravljenje navzee v obdobju zdravljenja.

##### *Starejši*

V študiji RAD1901-308 so bili 104 bolniki, ki so prejeli elacestrant, stari  $\geq 65$  let, 40 bolnikov pa je bilo starih  $\geq 75$  let. O boleznih prebavil so pogosteje poročali bolniki, stari  $\geq 75$  let. Spremljanje neželenih učinkov s strani lečečega zdravnika, ki nastanejo v povezavi z zdravljenjem, naj vključuje obravnavo bolnikove starosti in spremljajočih bolezni pri izbiranju personaliziranih intervencij.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Največji odmerek zdravila ORSERDU, ki so ga uporabili v kliničnih študijah, je bil 1000 mg na dan. Neželeni učinki zdravila, o katerih so poročali v povezavi z odmerki, večjimi od priporočenega odmerka, so se ujemali z uveljavljenim varnostnim profilom (glejte poglavje 4.8). Zdelo se je, da sta pogostnost in izraženost bolezni prebavil (bolečina v trebuhu, navzea, dispepsija in bruhanje) povezana z odmerkom. Za prevelik odmerek zdravila ORSERDU ni znanega antidota. Bolnike je treba natančno spremljati, zdravljenje prevelikega odmerka pa je podporno.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Endokrino zdravljenje, antiestrogeni, oznaka ATC: L02BA04

#### Mehanizem delovanja

Elacestrant, tetrahidronaftalenska spojina, je močan, selektiven in peroralno aktiven antagonist in pospeševalec razgradnje estrogenskih receptorjev  $\alpha$  (ER $\alpha$ ).

## Farmakodinamični učinki

Elacestrant inhibira od estradiola odvisno in neodvisno rast ER $\alpha$ -pozitivnih celic raka dojke, vključno z modeli, ki vsebujejo genske mutacije estrogenskega receptorja 1 (*ESR1*). Elacestrant je pokazal močno protitumorsko aktivnost v modelih ksenopresadkov, ki izvirajo iz bolnikov, ki so bili prej izpostavljeni multiplim endokrinim terapijam, in ki vsebujejo divji tip genskih mutacij *ESR1* ali *ESR1* v domeni, ki veže ligande.

Pri bolnikih z ER+ napredovalim rakom dojke z mediano 2,5 predhodnih linij endokrine terapije, ki so jim dajali 400 mg elacestrant dihidroklorida (345 mg elacestranta) na dan, je bilo mediano zmanjšanje privzema 16 $\alpha$ -18F-fluoro-17 $\beta$ -estradiola (FES) v tumor od izhodišča do 14. dne 88,7-odstotno, kar kaže na zmanjšano razpoložljivost ER in protitumorsko aktivnost, izmerjeno s FES-PET/CT pri bolnikih s predhodnimi endokrinimi terapijami.

## Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost zdravila ORSERDU pri bolnikih z ER+/HER2- napredovalim rakom dojke po predhodni endokrini terapiji v kombinaciji z inhibitorjem CDK4/6, so ocenili v RAD1901-308, randomizirani, odprti, z aktivnim zdravilom nadzorovani multicentrični študiji, v kateri so primerjali zdravilo ORSERDU s standardnim zdravljenjem (SOC – standard of care) (fulvestrant za bolnike, ki so predhodno prejeli inhibitorje aromataze v prisotnosti metastaz, ali inhibitorje aromataz za bolnike, ki so predhodno prejeli fulvestrant v prisotnosti metastaz). Primerni bolniki so vključevali ženske po menopavzi in moške, pri katerih se je bolezen ponovila ali napredovala ob vsaj 1 in ne več kot 2 predhodnih linijah endokrine terapije. Vsi bolniki so morali imeti stanje zmogljivosti po bolezen merilih Vzhodne skupine za sodelovanje v onkologiji (ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group) 0 ali 1 in lezije, ki jih je bilo mogoče ovrednotiti po merilih za ocenjevanje odziva pri čvrstih tumorjih (RECIST - Response Evaluation Criteria In Solid Tumours), verzija 1.1, tj. merljivo bolezen ali bolezen samo v kosteh z lezijami, ki jih je bilo mogoče ovrednotiti. Predhodna endokrini terapija je morala vključevati kombinacijo s terapijo z inhibitorjem CDK4/6 in največ 1 predhodno linijo citotoksične kemoterapije za metastatičnega raka dojke. Bolniki so morali biti primerni kandidati za endokrino monoterapijo. Bolniki s prisotnostjo simptomatske metastatične visceralne bolezni, bolniki s sočasnimi boleznimi srca in bolniki s hudo okvaro jeter so bili izključeni.

Skupno 478 bolnikov so randomizirali v razmerju 1 : 1 na vsakodnevno peroralno dajanje 400 mg elacestrant dihidroklorida (345 mg elacestranta) ali standardnim zdravljenjem (SOC) (239 na elacestrantu in 239 na SOC), ki so vključevali skupno 228 bolnikov (47,7 %) z mutacijami *ESR1* v izhodišču (115 bolnikov na elacestrantu in 113 bolnikov na standardnem zdravljenju (standard of care - SOC). Med 239 bolniki, randomiziranimi v skupino s SOC, je 166 bolnikov prejelo fulvestrant, 73 bolniki pa inhibitor aromataze, ki je vključeval anastrozol, letrozol ali eksemestan. Randomizacija je bila stratificirana po stanju mutacij *ESR1* (*ESR1*-mut v primerjavi z *ESR1*-mut-nd [brez zaznanih mutacij *ESR1*]), pred zdravljenjem s fulvestrantom (da v primerjavi z ne) in visceralnih metastazah (da v primerjavi z ne). Stanje mutacij *ESR1* so določili na podlagi tumorske deoksiribonukleinske kisline (ctDNA) v krvnem obtoku z uporabo testa Guardant360 CDx in je bilo omejeno na mutacije *ESR1* s spremenjenim pomenom v domeni, ki veže ligande (med kodoni 310 do 547).

Mediana starost bolnikov (zdravilo ORSERDU v primerjavi s standardnim zdravljenjem) v izhodišču je bila 63,0 leta (razpon 24-89 let) v primerjavi s 63,0 leta (razpon 32-83 let) in 45,0 % je bilo starejših od 65 let (43,5 % v primerjavi s 46,4 %). Večina bolnikov je bila žensk (97,5 % v primerjavi z 99,6 %) in večina je bila bele rase (88,4 % v primerjavi s 87,2 %), sledili so bolniki azijske rase (8,4 % v primerjavi z 8,2 %), črnci ali Afroameričani (2,6 % v primerjavi s 4,1 %) in drugi/neznano (0,5 % v primerjavi z 0,5 %). Izhodiščno stanje zmogljivosti po ECOG je bilo 0 (59,8 % v primerjavi s 56,5 %), 1 (40,2 % v primerjavi s 43,1 %) ali > 1 (0 % v primerjavi z 0,4 %). Demografski podatki bolnikov s tumorji z *ESR1*-mutacijami so bili na splošno reprezentativni za širšo populacijo študije. Mediano trajanje izpostavljenosti zdravilu ORSERDU je bilo 2,8 meseca (razpon: 0,4 meseca do 24,8 meseca).

Primarni kriterij učinkovitosti je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS – progression-free survival), ki ga je ocenil odbor za neodvisni pregled (IRC – Independent Review Committee), pri vseh

bolnikih, tj. vključno z bolniki z mutacijo *ESRI*. Statistično značilno korist glede PFS so ugotovili pri vseh bolnikih z medianim PFS 2,79 meseca v skupini z zdravilom Orserdu v primerjavi z 1,91 meseca v skupini s standardnim zdravljenjem (HR = 0,70, 95-IZ: 0,55; 0,88). Rezultate učinkovitosti za bolnike z mutacijami *ESRI* kažeta preglednica 4 in slika 1.

**Preglednica 4: Rezultati učinkovitosti pri bolnikih z mutacijami *ESRI* (po slepljeni oceni odbora za pregled slikanj)**

	Zdravilo ORSERDU	Standardno zdravljenje
<b>Preživetje brez napredovanja bolezni (PFS)</b>	<b>N = 115</b>	<b>N = 113</b>
Število dogodkov PFS, n (%)	62 (53,9)	78 (69,0)
Mediano PFS, meseci* (95-IZ)	3,78 (2,17; 7,26)	1,87 (1,87; 2,14)
Razmerje tveganja** (95-% IZ)	0,546 (0,387; 0,768)	
Vrednost p (stratificirani log-rank)	0,0005	
<b>Celokupno preživetje (OS – overall survival)</b>	<b>N = 115</b>	<b>N = 113</b>
Število dogodkov OS, n (%)	61 (53)	60 (53,1)
Mediano OS, meseci* (95-% IZ)	24,18 (20,53; 28,71)	23,49 (15,64; 29,90)
Razmerje tveganja** (95-% IZ)	0,903 (0,629; 1,298)	

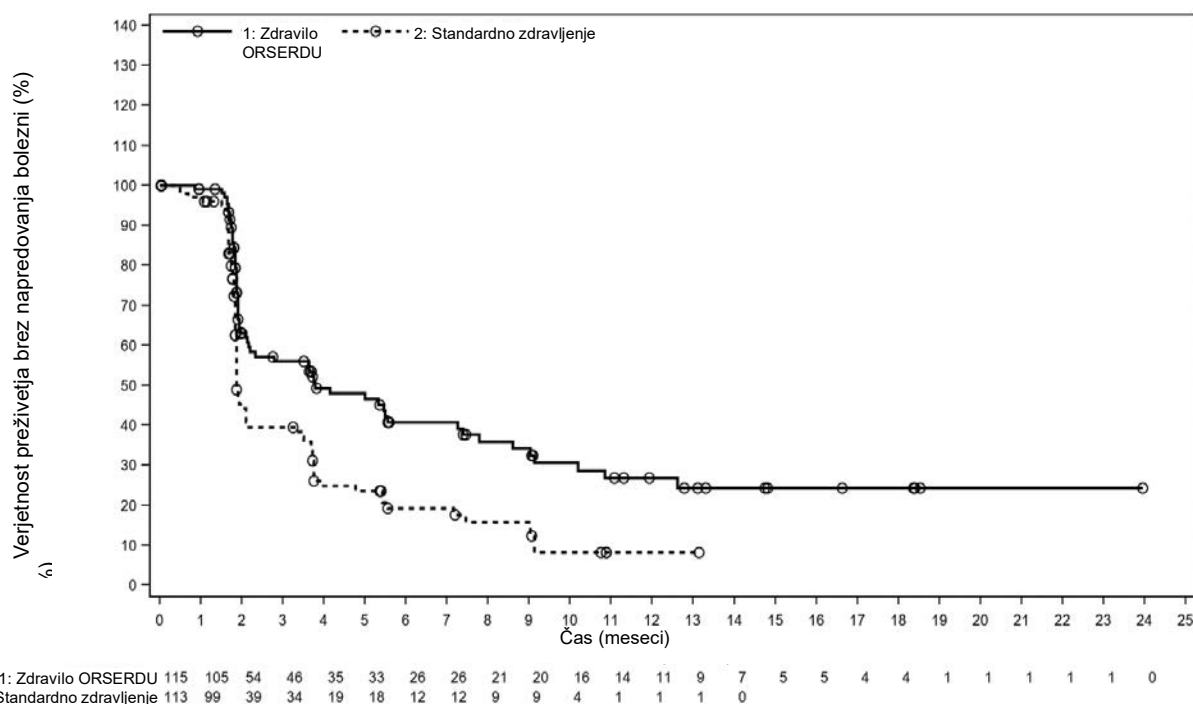
IZ = interval zaupanja; *ESRI* = estrogenski receptor 1; PFS = preživetje brez napredovanja bolezni.

\*Kaplan-Meierjeva ocena; 95-% IZ temelji na Brookmeyer-Crowleyevi metodi z uporabo linearne transformacije.

\*\*Na podlagi Coxovega modela proporcionalnih tveganj, stratificiranega po predhodnem zdravljenju s fulvestrantom (da v primerjavi z ne) in visceralnih metastazah (da v primerjavi z ne).

Datum zaključka zbiranja podatkov je 6. september 2021 za PFS in 2. september 2022 za OS.

**Slika 1: PFS pri bolnikih z mutacijo *ESRI* (po slepljeni oceni odbora za pregled slikanj)**



## Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom ORSERDU za vse podskupine pediatrične populacije pri raku dojke (glejte poglavje 4.2).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Peroralna biološka razpoložljivost elacestranta je približno 10-odstotna. Stanje dinamičnega ravnovesja se pri odmerjanju enkrat na dan doseže do 6. dne.  $C_{max}$  in AUC se zvečata rahlo bolj kot sorazmerno odmerku pri odmerkih  $\geq 50$  mg (oblika soli).

### Absorpcija

Po peroralnem dajanju se je elacestrant hitro absorbiral in dosegel  $C_{max}$  v 1-4 urah. Geometrična sredina  $C_{max}$  je bila 52,86 ng/ml (35,2 % koeficient variacije [CV %]),  $AUC_{inf}$  pa je bila 1566 ng\*h/ml (38,4 % CV) po dajanju enkratnega odmerka 345 mg elacestranta v stanju sitosti. V stanju dinamičnega ravnovesja sta napovedana mediana [min, maks] koncentracija v plazmi 4 ure po odmerku ( $C_{4h}$ ) in AUC 108 ng/ml [27,5; 351] oziroma 2190 ng\*h/ml [461, 8470].

### Vpliv hrane

Ko so dali tableto 345 mg elacestranta skupaj z zelo mastnim in visokokaloričnim obrokom, sta se  $C_{max}$  in AUC zvečali za 40 % oziroma 20 % v primerjavi z dajanjem na tešče. Ko so dali tableto sočasno z lahkim obrokom, sta se  $C_{max}$  in AUC zvečali podobno, tj. za 30 % oziroma 20 %. Zaužitje skupaj s hrano lahko zmanjša neželene učinke na prebavila.

### Porazdelitev

Vezava elacestranta na plazemske beljakovine je  $> 99$ -odstotna in neodvisna od koncentracije in stanja okvare jeter. Elacestrant prodira skozi krvno-možgansko pregrado v odvisnosti od odmerka. Po dajanju elacestranta enkrat na dan 7 zaporednih dni sta bili mediani koncentraciji elacestranta v cerebrospinalni tekočini 0,0966 ng/ml in 0,155 ng/ml pri odmerkih 200 mg oziroma 500 mg.

Na podlagi analize populacijske farmakokinetike se elacestrant obsežno porazdeli po tkivih z navideznim perifernim volumnom porazdelitve 5411 l. Navidezni centralni volumen porazdelitve elacestranta v stanju dinamičnega ravnovesja je 422 l.

### Biotransformacija

Elacestrant je bil v majhni količini prisoten ( $< 10$  % plazemske radioaktivnosti) v človeški plazmi. Glukuronid 4-[2-(etilamino)etil]benzoične kisline (EAEBA) je bil glavni presnovek v človeški plazmi (okrog 41 % plazemske radioaktivnosti). Elacestrant presnavlja predvsem CYP3A4 z možnim majhnim prispevkom CYP2A6 in CYP2C9.

### Izločanje

Predvideni razpolovni čas elacestranta je približno 30 ur. Po enkratnem odmerku je bil srednji (% CV) očistek elacestranta 220,3 l/h (38,4 %). V stanju dinamičnega ravnovesja je predvideni srednji (% CV) očistek elacestranta 186 l/h (43,5 %).

Po enkratnem peroralnem odmerku 345 mg radioaktivno označenega elacestranta so ga 81,5 % (večinoma nespremenjenega) odkrili v blatu, v urinu pa 7,53 % (v sledih v nespremenjeni obliki). Ledvični očistek elacestranta je zelo majhen ( $\leq 2,3$  ml/min). Elacestrant se je odstranjeval z oksidativno presnovo in izločanjem v blatu.

## Posebne skupine bolnikov

### *Vpliv starosti, telesne mase in spola*

Podatki analiz populacijske farmakokinetike pri bolnikih z rakom kažejo, da prilagajanje odmerka na podlagi telesne mase, starosti in spola ni potrebno.

### *Okvara jeter*

Po dajanju enkratnega odmerka elacestranta 176 mg so bile vrednosti  $C_{max}$  in AUC pri preiskovancih v skupini z blago okvaro jeter (Child-Pugh A) in skupini z normalnim delovanjem jeter podobne. Značilno večji sta bili  $AUC_{0-t}$  (76 %) in  $AUC_{0-\infty}$  (83 %) v skupini z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh B) kot v skupini z normalnim delovanjem jeter. Vrednosti  $C_{max}$  so bile v skupini z normalnim delovanjem jeter in skupini z zmerno okvaro jeter podobne.

Geometrična sredina razpolovnega časa izločanja ( $t_{1/2}$ ) se je nagibala k zvečanju z rastočo izraženostjo okvare jeter. Pri preiskovancih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh C) elacestranta niso raziskovali.

V simulaciji PBPK modeliranja elacestranta pri 345 mg sta se predvideni AUC in  $C_{max}$  v stanju dinamičnega ravnovesja zvečali 2,14-krat oziroma 1,92-krat pri preiskovancih z zmerno okvaro jeter v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem jeter.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Elacestrant je kazal majhno akutno toksičnost. V študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih na podganah in opicah je bila antiestrogenska aktivnost elacestranta odgovorna za ugotovljene učinke, posebno v reproduktivnem sistemu samic, pa tudi v drugih za hormone občutljivih organih, kot so mlečne žleze, hipofiza in moda. Pri opicah so zabeležili sporadično bruhanje in drisko. Poleg tega so v dolgoročnih študijah (26 tednov pri podganah in 39 tednov pri opicah cynomolgus) opazili zvečano vakuolacijo sluzničnega epitelija ne-glandularnega želodca pri podganah in vakuolirane makrofagne infiltrate v tankem črevesu tako pri podganah kot pri opicah. Pri opicah je ta učinek nastal pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila okrog 70 % človeške izpostavljenosti.

Elacestrant ni pokazal genotoksičnega potenciala v Amesovem testu, testu kromosomskih aberacij v človeških limfocitih in mikronukleusnem testu pri podganah.

Študij plodnosti pri živalih niso izvedli. V študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih so ugotovili učinke, povezane s plodnostjo, v reproduktivnem traktu samic podgan in opic; ti učinki so se pojavili pri izpostavljenosti, manjši od človeške izpostavljenosti pri največjem priporočenem odmerku za človeka (MRHD – maximum recommended human dose). Pri ravni izpostavljenosti, ki je bila 2,7-krat večja kot pri ljudeh, so ugotovili tudi zmanjšano celularnost Leydigovih celic v podganjih modih.

V študijah razvoja zarodkov in plodov pri podganah je peroralno dajanje elacestranta povzročilo toksičnost za mater (izguba telesne mase, majhno uživanje hrane, rdeč izcedek iz vulve) in zvečane resorpcije, zvečane izgube po ugnezdenju in zmanjšano število živih plodov ter variacije in malformacije plodov pri izpostavljenosti, manjši od človeške izpostavljenosti pri MRHD.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete

mikrokristalna celuloza [E460]  
silicificirana mikrokristalna celuloza  
krospovidon [E1202]  
magnezijev stearat [E470b]

koloidni silicijev dioksid [E551]

#### Filmska obloga

Opadry II 85F105080 modro, ki vsebuje polivinilalkohol [E1203], titanov dioksid [E171], makrogol [E1521], smukec [E553b] in briljantno modro FCF aluminum lake [E133]

#### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

#### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

#### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

#### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Zdravilo ORSERDU je pakirano v pretisnih oмотih iz aluminija-aluminija, ki so pakirani v kartonskih škatlah.

#### ORSERDU 86 mg filmsko obložene tablete

Pakiranja vsebujejo po 28 filmsko obloženih tablet: 4 pretisni omoti, vsak s 7 tabletami

#### ORSERDU 345 mg filmsko obložene tablete

Pakiranja vsebujejo po 28 filmsko obloženih tablet: 4 pretisni omoti, vsak s 7 tabletami

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

### **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALŽANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 15. september 2023

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu/>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**



## **A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**

### Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

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

Berlin Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin  
Nemčija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitve zadevne serije.

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLA**

**1. IME ZDRAVILA**

ORSERDU 86 mg filmsko obložene tablete  
elacestrant

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 86,3 mg elacestranta (v obliki dihidroklorida).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta  
28 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

peroralna uporaba  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH  
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/23/1757/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

ORSERDU 86 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI  
DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOT**

**1. IME ZDRAVILA**

ORSERDU 86 mg filmsko obložene tablete  
elacestrant

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Stemline Therapeutics B.V.

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLA**

**1. IME ZDRAVILA**

ORSERDU 345 mg filmsko obložene tablete  
elacestrant

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 345 mg elacestranta (v obliki dihidroklorida).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta  
28 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

peroralna uporaba  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH  
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/23/1757/002

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

ORSERDU 345 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN



**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI  
DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOT**

**1. IME ZDRAVILA**

ORSERDU 345 mg filmsko obložene tablete  
elacestrant

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Stemline Therapeutics B.V.

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### ORSERDU 86 mg filmsko obložene tablete ORSERDU 345 mg filmsko obložene tablete elacestrant

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

#### **Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo ORSERDU in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo ORSERDU
3. Kako jemati zdravilo ORSERDU
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila ORSERDU
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### **1. Kaj je zdravilo ORSERDU in za kaj ga uporabljamo**

#### **Kaj je zdravilo ORSERDU**

Zdravilo ORSERDU vsebuje učinkovino elacestrant, ki spada v skupino zdravil, ki se imenujejo selektivni pospeševalci razgradnje estrogenskih receptorjev.

#### **Za kaj se zdravilo ORSERDU uporablja**

To zdravilo se uporablja za zdravljenje žensk po menopavzi in odraslih moških, ki imajo posebno vrsto raka dojke, ki je napredoval ali se je razširil v druge dele telesa (metastatski). Lahko se uporablja za zdravljenje raka dojke, ki je pozitiven za estrogenske receptorje (ER), kar pomeni, da imajo rakaste celice na svoji površini receptorje za hormon estrogen, in ki je negativen za receptor 2 človeškega epidermalnega rastnega faktorja (HER2), kar pomeni, da rakaste celice nimajo tega receptorja na svoji površini ali ga imajo samo zelo malo. Zdravilo ORSERDU se uporablja kot monoterapija (uporablja se samostojno) pri bolnikih, katerih rak se ni odzval ali je še napredoval po vsaj eni liniji hormonskega zdravljenja, ki je vključevalo kak inhibitor CDK 4/6, in ki imajo določene spremembe (mutacije) v genu, ki se imenuje *ESR1*.

Zdravnik vam bo odvzel vzorec krvi, ki ga bodo testirali glede teh mutacij *ESR1*. Za uvedbo zdravljenja z zdravilom ORSERDU je potreben pozitiven rezultat.

#### **Kako zdravilo ORSERDU deluje**

Estrogenski receptorji so skupina beljakovin, ki so znotraj celic. Aktivirajo se, ko se nanje veže hormon estrogen. S tem, ko se veže na te receptorje, lahko estrogen v nekaterih primerih spodbudi rakaste celice, da rastejo in se razmnožujejo. Zdravilo ORSERDU vsebuje učinkovino elacestrant, ki

se veže na estrogenske receptorje v rakastih celicah in jim prepreči delovanje. S tem, ko zdravilo ORSERDU blokira in uniči estrogenske receptorje, lahko zmanjša rast in širjenje raka dojke in pomaga ubijati rakaste celice.

Če imate kakšna vprašanja o tem, kako zdravilo ORSERDU deluje ali zakaj so vam predpisali to zdravilo, vprašajte svojega zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.

## **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo ORSERDU**

**Ne uporabljajte zdravila ORSERDU, če:**

- ste alergični na elacestrant ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom jemanja zdravila ORSERDU se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

- Če imate kakšno bolezen jeter (primeri bolezni jeter vključujejo cirozo [brazgotinjenje jeter], okvaro jeter ali holestatično zlatenico [porumenitev kože in oči zaradi zmanjšane odtokanja žolča iz jeter]). Zdravnik vas bo redno in natančno spremljal glede neželenih učinkov.

Ker imate napredovali rak dojke, je lahko pri vas zvečano tveganje nastajanja krvnih strdkov v venah (vrsta krvnih žil). Ni znano, ali tudi zdravilo ORSERDU zvečuje to tveganje.

### **Otroci in mladostniki**

Zdravila ORSERDU ni dovoljeno dajati otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18 let.

### **Druga zdravila in zdravilo ORSERDU**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To je zato, ker zdravilo ORSERDU lahko vpliva na način, na katerega delujejo nekatera druga zdravila. Tudi nekatera druga zdravila lahko vplivajo na način, na katerega deluje zdravilo ORSERDU.

Povejte zdravniku, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

- antibiotiki za zdravljenje bakterijskih okužb (na primer ciprofloksacin, klaritromicin, eritromicin, rifampicin, telitromicin)
- zdravilo za znižan natrij v krvi (na primer konivaptan)
- zdravila za zdravljenje depresije (na primer nefazodon ali fluvoksamin)
- zdravilo za zdravljenje anksioznosti in odtegnitve alkohola (na primer tofisopam).
- zdravila za zdravljenje drugih vrst raka (na primer krizotinib, dabrafenib, imatinib, lorlatinib ali sotorasib)
- zdravila za zvišan krvni tlak ali bolečine v prsih (na primer bosentan, diltiazem ali verapamil)
- zdravila za glivične okužbe (na primer flukonazol, isavukonazol, itraconazol, ketokonazol, posakonazol ali vorikonazol)
- zdravila za okužbo s HIV (na primer efavirenz, etravirin, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, sakvinavir ali telaprevir)
- zdravila za zdravljenje nerednega srčnega utripa (na primer digoksin, dronedaron ali kinidin)
- zdravila, ki se uporabljajo pri presaditvi organov za preprečevanje zavračanja (na primer ciklosporin)
- zdravila za preprečevanje kardiovaskularnih dogodkov in za zdravljenje visokih ravni holesterola (na primer rosuvastatin)
- zdravila za preprečevanje epileptičnih napadov (na primer karbamazepin, cenobamat, fenobarbital, fenitoin ali primidon)
- zdravila za zdravljenje bruhanja (na primer aprepitant)
- zeliščna zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje depresije, ki vsebujejo šentjanževko

## **Zdravilo ORSERDU skupaj s hrano in pijačo**

Ne pijte soka grenivke in ne jejte grenivk, tačas ko se zdravite z zdravilom ORSERDU, ker lahko spremenijo količino zdravila ORSERDU v telesu in zvečajo neželene učinke zdravila ORSERDU (glejte poglavje 3 “Kako jemati zdravilo ORSERDU”).

## **Nosečnost, dojenje in plodnost**

To zdravilo smejo uporabljati samo moški in ženske po menopavzi.

### Nosečnost

Zdravilo ORSERDU lahko škodi nerojenemu otroku. Ne jemljite zdravila ORSERDU, če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev. Če menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Če ste ženska, ki bi lahko zanosila, morate uporabljati učinkovito kontracepcijo, medtem ko se zdravite z zdravilom ORSERDU in še en teden po tistem, ko se prenehate zdraviti z zdravilom ORSERDU. Posvetujte se z zdravnikom o primernih metodah. Če ste ženska, ki bi lahko zanosila, bo zdravnik izključil obstoječo nosečnost, preden se boste začeli zdraviti z zdravilom ORSERDU. To lahko vključuje test nosečnosti.

### Dojenje

Medtem ko se zdravite z zdravilom ORSERDU, in še en teden po zadnjem odmerku zdravila ORSERDU ne smete dojiti. Med zdravljenjem se bo zdravnik pogovoril z vami o možnih nevarnostih jemanja zdravila ORSERDU v nosečnosti ali med dojenjem.

### Plodnost

Zdravilo ORSERDU lahko pri ženskah in moških zmanjša plodnost.

## **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo ORSERDU nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Ker pa so nekateri bolniki, ki so jemali elacestrant, poročali o utrujenosti, šibkosti in nespečnosti, morajo bolniki, pri katerih so prisotni ti neželeni učinki, biti previdni, kadar vozijo ali upravljajo stroje.

## **3. Kako jemati zdravilo ORSERDU**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravilo ORSERDU morate jemati skupaj z obrokom hrane, vendar se med zdravljenjem z zdravilom ORSERDU izogibajte grenivkam in soku grenivke (glejte poglavje 2 “Zdravilo ORSERDU skupaj s hrano in pijačo”). Mogoče bo jemanje zdravila ORSERDU skupaj s hrano zmanjšalo siljenje na bruhanje in bruhanje.

Odmerek tega zdravila vzemite vsak dan približno ob istem času. To vam bo pomagalo, da se boste spomnili vzeti zdravilo.

Tablete zdravila ORSERDU morate pogoltiti cele. Preden jih bolnik pogoltne, jih ne sme žvečiti, zdrobiti ali prelomiti. Ne vzemite tablete, ki je prelomljena, počena ali kako drugače poškodovana.

Priporočeni odmerek zdravila ORSERDU je 345 mg (ena 345-miligramska filmsko obložena tableta) enkrat na dan. Zdravnik vam bo natančno povedal, koliko tablet morate vzeti. V nekaterih situacijah (tj. v primeru težav z jetri, neželenih učinkov, ali če jemljete tudi nekatera druga zdravila) vam lahko zdravnik naroči, da jemljete manjši odmerek zdravila ORSERDU, npr. 258 mg (3 tablete po 86 mg) enkrat na dan, 172 mg (2 tableti po 86 mg) enkrat na dan ali 86 mg (1 tableto po 86 mg) enkrat na dan.

### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila ORSERDU, kot bi smeli**

Povejte zdravniku ali farmacevtu, če mislite, da ste nenamerno vzeli večji odmerek zdravila ORSERDU, kot bi smeli. On ali ona bo odločil/odločila, kaj bo treba storiti.

### **Če ste pozabili vzeti zdravilo ORSERDU**

Če pozabite vzeti odmerek zdravila ORSERDU, ga vzemite, takoj ko se spomnite. Pozabljen odmerek lahko še vedno vzamete do 6 ur po času, ko bi ga morali vzeti. Če je preteklo več kot 6 ur ali če ste bruhal, potem ko ste vzeli odmerek, izpustite odmerek tistega dne in vzemite naslednji odmerek naslednji dan ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

### **Če ste prenehali jemati zdravilo ORSERDU**

Ne prenehajte uporabljati tega zdravila, ne da bi se posvetovali z zdravnikom ali farmacevtom. Če se boste prenehali zdraviti z zdravilom ORSERDU, se vam stanje lahko poslabša.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Povejte zdravniku ali medicinski sestri, če opazite katere(ga) od naslednjih neželenih učinkov:

**Zelo pogosti** (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- zmanjšan apetit
- siljenje na bruhanje (navzea)
- zvišana raven trigliceridov in holesterola v krvi
- bruhanje
- utrujenost
- prebavne motnje (dispepsija)
- driska
- znižana raven kalcija v krvi
- bolečina v hrbtu
- zvišana raven kreatinina v krvi
- bolečina v sklepih (artralgija)
- znižana raven natrija v krvi
- zaprtje
- glavobol
- vročinski oblivi
- bolečina v trebuhu
- majhno število rdečih krvničk, izmerjeno pri preiskavah krvi (anemija)
- znižana raven kalija v krvi
- zvečano delovanje jeter, izmerjeno pri preiskavah krvi (zvišana alanin-aminotransferaza, zvišana aspartat-aminotransferaza)

**Pogosti** (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov)

- bolečina v rokah ali nogah (bolečina v okončini)
- šibkost (astenija)
- okužba tistih delov telesa, ki zbirajo in odvajajo urin (okužba sečil)
- kašelj
- kratka sapa (dispneja)
- težave s spanjem in nočno prebujanje (nespečnost, insomnija)
- zvečano delovanje jeter, izmerjeno pri preiskavah krvi (zvišana alkalna fosfataza v krvi)
- izpuščaji

- nizka raven limfocitov (vrsta belih krvničk), izmerjeno pri preiskavah krvi (zmanjšano število limfocitov)
- bolečina v kosteh
- omotica
- bolečina v prsih, povezana z mišicami in kostmi v prsnem košu (mišično-skeletna bolečina v prsih)
- vnetje ust in ustnic (stomatitis)
- omedlevica (sinkopa)

**Občasni** (lahko se pojavijo pri 1 od 100 bolnikov)

- zvečano tveganje krvnih strdkov (trombembolija)
- odpoved jeter (akutna odpoved jeter)

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila ORSERDU**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je pakiranje poškodovano ali kaže znake odpiranja.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo ORSERDU**

- Učinkovina je elacestrant.
  - \* Ena 86-miligramska filmsko obložena tableta ORSERDU vsebuje 86,3 mg elacestranta.
  - \* Ena 345-miligramska filmsko obložena tableta ORSERDU vsebuje 345 mg elacestranta.
- \* Druge sestavine zdravila so:

#### Jedro tablete

mikrokristalna celuloza [E460]  
silicificirana mikrokristalna celuloza  
krospovidon [E1202]  
magnezijev stearat [E470b]  
koloidni silicijev dioksid [E551]

#### Filmska obloga

Opadry II 85F105080 modro, ki vsebuje polivinilalkohol [E1203], titanov dioksid [E171], makrogol [E1521], smukec [E553b] in briljantno modro FCF aluminum lake [E133]

## Izgled zdravila ORSERDU in vsebina pakiranja

Zdravilo ORSERDU dobavljajo v obliki filmsko obloženih tablet v aluminijastih pretisnih omotih.

### ORSERDU 86 mg filmsko obložene tablete

Modra do svetlo modra bikonveksna okrogla filmsko obložena tableta z vtisnjenim napisom "ME" na eni strani in brez napisa na drugi strani. Približen premer: 8,8 mm.

### ORSERDU 345 mg filmsko obložene tablete

Modra do svetlo modra bikonveksna ovalna filmsko obložena tableta z vtisnjenim napisom "MH" na eni strani in brez napisa na drugi strani. Približna velikost: 19,2 mm (dolžina), 10,8 mm (širina).

Eno pakiranje vsebuje 28 filmsko obloženih tablet (4 pretisni omoti, vsak s 7 tabletami).

## Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

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

### **Proizvajalec**

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

ali

Berlin Chemie AG  
Glienicke Weg 125  
12489 Berlin  
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**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](mailto:EUmedinfo@menarinistemline.com)

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

**Italia**  
Menarini Stemline Italia S.r.l.  
Tel: +39 800776814  
[EUmedinfo@menarinistemline.com](mailto:EUmedinfo@menarinistemline.com)

**Österreich**  
Stemline Therapeutics B.V.  
Tel: +43 (0)800 297 649  
[EUmedinfo@menarinistemline.com](mailto:EUmedinfo@menarinistemline.com)



**España**

Menarini Stemline España, S.L.U.

Tel: +34919490327

[EUmedinfo@menarinistemline.com](mailto:EUmedinfo@menarinistemline.com)

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Stemline Therapeutics B.V.

Tel: +44 (0)800 047 8675

[EUmedinfo@menarinistemline.com](mailto:EUmedinfo@menarinistemline.com)

**France**

Stemline Therapeutics B.V.

Tél: +33 (0)800 991014

[EUmedinfo@menarinistemline.com](mailto:EUmedinfo@menarinistemline.com)

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<http://www.ema.europa.eu>.