

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDELTS NAMN

ORSERDU 86 mg filmdragerade tabletter
ORSERDU 345 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

ORSERDU 86 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller elacestrantdihydroklorid motsvarande 86,3 mg elacestrant.

ORSERDU 345 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller elacestrantdihydroklorid motsvarande 345 mg elacestrant.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

ORSERDU 86 mg filmdragerade tabletter

Blå till ljusblå bikonvex, rund filmdragerad tablett präglad med "ME" på ena sidan och slät yta på den andra sidan. Ungefärlig diameter: 8,8 mm.

ORSERDU 345 mg filmdragerade tabletter

Blå till ljusblå bikonvex, oval filmdragerad tablett präglad med "MH" på ena sidan och slät yta på den andra sidan. Ungefärlig storlek: 19,2 mm (längd), 10,8 mm (bredd).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Monoterapi med ORSERDU är indicerad för behandling av postmenopausala kvinnor, och män, med östrogenreceptorpositiv (ER-positiv), HER2-negativ, lokalt framskriden eller metastaserande bröstcancer med en aktiverande ESR1-mutation som har progredierande sjukdom efter minst en typ av endokrin behandling med CDK 4/6-hämmare.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med ORSERDU bör sättas in av en läkare med erfarenhet av att använda cancerbehandlingar.

Patienter med ER-positiv, HER2-negativ framskriden bröstcancer ska väljas ut för behandling med ORSERDU baserat på förekomst av en aktiverande *ESR1*-mutation i plasmaprover, med hjälp av ett CE-märkt in vitro-diagnostiskt test för därtill avsett syfte. Om ett CE-märkt in vitro-diagnostiskt test

inte är tillgängligt ska förekomsten av en aktiverande *ESR1*-mutation i plasmaprover bedömas med ett alternativt validerat test.

Dosering

Den rekommenderade dosen är 345 mg (en 345 mg filmdragerad tablett) en gång dagligen.

Den maximala rekommenderade dagliga dosen av ORSERDU är 345 mg.

Behandlingen bör fortsätta så länge klinisk nytta observeras eller tills oacceptabel toxicitet uppstår.

Glömd dos

Om en dos glöms kan den tas omedelbart inom 6 timmar efter den tid då den vanligtvis tas. Efter mer än 6 timmar ska dosen hoppas över för den dagen. Nästa dag ska ORSERDU tas vid den vanliga tidpunkten.

Kräkningar

Om patienten kräks efter att ha tagit ORSERDU-dosen ska patienten inte ta ytterligare en dos den dagen, utan ska återuppta det vanliga doseringsschemat nästa dag vid den vanliga tidpunkten.

Dosjusteringar

Rekommenderade dosjusteringar för elacestrant för patienter med biverkningar (se avsnitt 4.8) anges i tabell 1 och 2:

Tabell 1: Dosminskningar av ORSERDU vid biverkningar

| Dosnivå av ORSERDU | Dos och schema | Antal tabletter och styrka |
|--------------------|-------------------------|----------------------------|
| Dosminskning | 258 mg en gång dagligen | Tre tabletter à 86 mg |

Om ytterligare dosminskning under 258 mg en gång dagligen krävs ska ORSERDU sättas ut.

Tabell 2: Riktlinjer för dosminskning av ORSERDU vid biverkningar

| Svårighetsgrad | Dosjustering |
|----------------|--|
| Grad 2 | Överväg att avbryta ORSERDU tills återhämtning till grad ≤ 1 eller baslinjen har skett. Återuppta sedan ORSERDU på samma dosnivå. |
| Grad 3 | Avbryt ORSERDU tills återhämtning till grad ≤ 1 eller baslinjen har skett. Dosen ska minskas till 258 mg när behandlingen återupptas. Om toxiciteten av grad 3 återkommer ska ORSERDU avbrytas tills återhämtning till grad ≤ 1 eller baslinjen har skett. Den reducerade dosen på 258 mg kan återupptas om den behandlande läkaren bedömer att patienten har nytta av behandlingen. Om en biverkning av grad 3 eller en oacceptabel biverkning återkommer ska ORSERDU sättas ut permanent. |
| Grad 4 | Avbryt ORSERDU tills återhämtning till grad ≤ 1 eller baslinjen har skett. Dosen ska minskas till 258 mg när behandlingen återupptas. Om en biverkning av grad 4 eller oacceptabel biverkning återkommer ska ORSERDU sättas ut permanent. |

Användning av ORSERDU med CYP3A4-hämmare

Samtidig användning av starka eller måttliga CYP3A4-hämmare bör undvikas och ett alternativt läkemedel för samtidig administrering utan eller med minimal potential att hämma CYP3A4 bör övervägas.

Om en stark CYP3A4-hämmare måste användas ska dosen av elacestrant minskas till 86 mg en gång dagligen, med noggrann övervakning av hur den tolereras. Om en måttlig CYP3A4-hämmare måste användas ska dosen av elacestrant minskas till 172 mg en gång dagligen, med noggrann övervakning av hur den tolereras. Efterföljande dosminskning till 86 mg en gång dagligen kan övervägas med måttliga CYP3A4-hämmare baserat på tolerabilitet.

Om CYP3A4-hämmaren sätts ut ska dosen av elacestrant ökas till den dos som användes innan CYP3A4-hämmaren sattes in (efter 5 halveringstider för CYP3A4-hämmaren) (se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.2).

Inga dosjusteringar krävs för samadministrering av ORSERDU och milda CYP3A4-hämmare (se avsnitt 4.5).

Användning av ORSERDU med CYP3A4-inducerare

Samtidig användning av starka eller måttliga CYP3A4-inducerare bör undvikas och ett alternativt läkemedel för samtidig administrering utan eller med minimal potential att inducera CYP3A4 bör övervägas.

Om en stark eller måttlig CYP3A4-inducerare måste användas under en kort tid (dvs. ≤ 3 dagar) eller upprepade gånger (dvs. behandlingsperioder ≤ 3 dagar som separeras med minst 2 veckor eller 1 vecka + 5 av CYP3A4-inducerarens halveringstider, beroende på vilket som är längst) ska du fortsätta med elacestrant utan att öka dosen.

Inga dosjusteringar krävs för samadministrering av ORSERDU och milda CYP3A4-inducerare (se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.2).

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering krävs baserat på patientens ålder. Det finns begränsat med data tillgängliga för patienter ≥ 75 år (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med lätt nedsatt leverfunktion (*Child-Pugh A*). Hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (*Child-Pugh B*) ska dosen av ORSERDU minskas till 258 mg. Elacestrant har inte studerats hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (*Child-Pugh C*) och därför kan ingen dosrekommendation göras för patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för personer med nedsatt njurfunktion. Elacestrant har inte studerats hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion och därför kan ingen dosrekommendation göras för patienter med svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för ORSERDU för nyfödda och barn upp till 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

ORSERDU är avsett för oral användning.

Tabletterna ska sväljas hela. De får inte tuggas, krossas eller delas innan de sväljs. Patienten ska ta sin dos av ORSERDU vid ungefär samma tid varje dag. ORSERDU ska administreras i samband med en lätt måltid. Administrering med mat kan också minska illamående och kräkningar (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Nedsatt leverfunktion

ORSERDU metaboliseras av levern och nedsatt leverfunktion kan öka risken för biverkningar. Därför ska ORSERDU användas med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion och patienterna ska övervakas regelbundet och noggrant avseende biverkningar. Administrering av elacestrant ska ske med försiktighet vid en dos på 258 mg en gång dagligen hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2). I avsaknad av kliniska data rekommenderas inte elacestrant för patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C) (se avsnitt 4.2).

Samtidig användning med CYP3A4-hämmare

Samtidig administrering av ORSERDU med starka CYP3A4-hämmare, inklusive men inte begränsat till klaritromycin, indinavir, itraconazol, ketokonazol, lopinavir/ritonavir, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, sakvinavir, telaprevir, telitromycin, vorikonazol och grapefrukt eller grapefruktjuice bör undvikas. Ett alternativt läkemedel för samtidig administrering utan eller med minimal potential att hämma CYP3A4 bör övervägas. Om det inte går att undvika den starka CYP3A4-hämmaren ska dosjustering av ORSERDU göras (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Samtidig administrering av ORSERDU med måttliga CYP3A4-hämmare, inklusive men inte begränsat till aprepitant, ciprofloxacin, konivaptan, krizotinib, ciklosporin, diltiazem, dronedaron, erytromycin, flukonazol, fluvoxamin, grapefruktjuice, imatinib, isavukonazol, tofisopam och verapamil bör undvikas. Ett alternativt läkemedel för samtidig administrering utan eller med minimal potential att hämma CYP3A4 bör övervägas. Om det inte går att undvika den måttliga CYP3A4-hämmaren ska dosjustering av ORSERDU göras (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Samtidig användning med CYP3A4-inducerare

Samtidig administrering av ORSERDU med starka CYP3A4-inducerare, inklusive men inte begränsat till fenytoin, rifampicin, karbamazepin och johannesört (*Hypericum perforatum*) bör undvikas. Ett alternativt läkemedel för samtidig administrering utan eller med minimal potential att inducera CYP3A4 bör övervägas. Om det inte går att undvika den starka CYP3A4-induceraren ska dosjustering av ORSERDU göras (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Samtidig administrering av ORSERDU med måttliga CYP3A4-inducerare, inklusive men inte begränsat till bosentan, cenobamat, dabrafenib, efavirenz, etravirin, lorlatinib, fenobarbital, primidon och sotorasib bör undvikas. Ett alternativt läkemedel för samtidig administrering utan eller med minimal potential att inducera CYP3A4 bör övervägas. Om det inte går att undvika den måttliga CYP3A4-induceraren ska dosjustering av ORSERDU göras (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Tromboemboliska händelser

Tromboemboliska händelser observeras ofta hos patienter med framskriden bröstcancer och har observerats i kliniska studier med ORSERDU (se avsnitt 4.8). Detta bör beaktas vid förskrivning av ORSERDU till patienter med ökad risk för tromboemboli.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

ORSERDU metaboliseras främst av CYP3A4 och är ett substrat för den organiska anjontransportpolypeptiden 2B1 (OATP2B1). ORSERDU hämmar effluxtransportörerna P-glykoprotein (P-gp) och bröstcancerresistensprotein (BCRP).

Effekt av andra läkemedel på ORSERDU

CYP3A4-hämmare

Samtidig administrering av den starka CYP3A4-hämmaren itraconazol (200 mg en gång dagligen i 7 dagar) och ORSERDU (172 mg en gång dagligen i 7 dagar) ökade exponeringen av elacestrant i plasma (AUC_{inf}) och maximal koncentration (C_{max}) hos friska försökspersoner 5,3 respektive 4,4 gånger.

Fysiologiskt baserade farmakokinetiska simuleringar (PBPK) hos cancerpatienter tydde på att samtidig administrering av flera dagliga doser av 345 mg elacestrant och 200 mg itraconazol kan öka AUC vid steady state och C_{max} för elacestrant 5,5 respektive 3,9 gånger, vilket kan öka risken för biverkningar.

PBPK-simuleringar hos cancerpatienter tydde på att samtidig administrering av flera dagliga doser av 345 mg elacestrant med måttliga CYP3A4-hämmare kan öka AUC vid steady state och C_{max} för elacestrant 2,3 respektive 1,9 gånger, med flukonazol (200 mg en gång dagligen), och med 3,9 respektive 3,0 gånger, med erytromycin (500 mg fyra gånger dagligen), vilket kan öka risken för biverkningar.

CYP3A4-inducerare

Samtidig administrering av den starka CYP3A4-induceraren rifampicin (600 mg en gång dagligen i 7 dagar) och en engångsdos av ORSERDU 345 mg minskade exponeringen av elacestrant i plasma (AUC_{inf}) och maximal koncentration (C_{max}) hos friska försökspersoner med 86 % respektive 73 %, vilket kan minska verkan av elacestrant.

PBPK-simuleringar hos cancerpatienter tydde på att samtidig administrering av flera dagliga doser av 345 mg elacestrant och 600 mg rifampicin kan minska AUC vid steady state och C_{max} för elacestrant med 84 % respektive 77 %, vilket kan minska verkan av elacestrant.

PBPK-simuleringar hos cancerpatienter tydde på att samtidig administrering av flera dagliga doser av 345 mg elacestrant och den måttliga CYP3A4-induceraren efavirenz (600 mg) kan minska AUC vid steady state och C_{max} för elacestrant med 57 % respektive 52 %, vilket kan minska verkan av elacestrant.

OATP2B1-hämmare

Elacestrant är ett substrat för OATP2B1 *in vitro*. Eftersom det inte kan uteslutas att samtidig administrering av OATP2B1-hämmare eventuellt ökar exponeringen av elacestrant, vilket kan öka risken för biverkningar, rekommenderas försiktighet vid samtidig användning av ORSERDU och OATP2B1-hämmare.

Effekt av ORSERDU på andra läkemedel

P-gp-substrat

Samtidig administrering av ORSERDU (345 mg, engångsdos) och digoxin (0,5 mg, engångsdos) ökade exponeringen av digoxin med 27 % för C_{max} och 13 % för AUC. Administreringen av digoxin ska övervakas och dosen minskas vid behov.

Samtidig användning av ORSERDU och andra P-gp-substrat kan öka deras koncentrationer, vilket kan öka biverkningarna som är förknippade med P-gp-substraten. Dosen av samadministrerade P-gp-substrat ska minskas i enlighet med deras produktresuméer.

BCRP-substrat

Samtidig administrering av ORSERDU (345 mg, engångsdos) och rosuvastatin (20 mg, engångsdos) ökade exponeringen av rosuvastatin med 45 % för C_{max} och 23 % för AUC. Administreringen av rosuvastatin ska övervakas och dosen minskas vid behov.

Samtidig användning av ORSERDU och andra BCRP-substrat kan öka deras koncentrationer, vilket kan öka biverkningarna som är förknippade med BCRP-substraten. Dosen av samadministrerade BCRP-substrat ska minskas i enlighet med deras produktresuméer.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel till män och kvinnor

ORSERDU ska inte användas under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel. Baserat på verkningsmekanismen för elacestrant och fynd från reproduktionstoxikologiska djurstudier kan ORSERDU orsaka fosterskador om det administreras till gravida kvinnor. Fertila kvinnor ska instrueras att använda effektiva preventivmedel under behandling med ORSERDU och upp till en vecka efter den sista dosen.

Graviditet

Det finns inga data från användningen av elacestrant hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). ORSERDU ska inte användas under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel. Fertila kvinnors graviditetsstatus ska verifieras innan behandling med ORSERDU inleds. Om graviditet inträffar medan patienten tar ORSERDU måste patienten informeras om den potentiella risken för fostret och möjlig risk för missfall.

Amning

Det är okänt om elacestrant/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. På grund av risken för allvarliga biverkningar hos det ammade barnet rekommenderas ammande kvinnor att inte amma under behandling med ORSERDU och under en vecka efter den sista dosen av ORSERDU.

Fertilitet

Baserat på fynd från djurstudier (se avsnitt 5.3) och verkningsmekanismen för ORSERDU kan detta läkemedel ha en negativ inverkan på fertiliteten hos kvinnor och män som kan få barn.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

ORSERDU har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Eftersom trötthet, asteni och sömnsvårigheter har rapporterats hos vissa patienter som tar elacestrant (se avsnitt 4.8) ska dock försiktighet iaktas av patienter som upplever dessa biverkningar vid framförande av fordon eller användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste (≥ 10 %) biverkningarna för ORSERDU var illamående, förhöjda triglyceridnivåer, förhöjda kolesterolnivåer, kräkning, trötthet, dyspepsi, diarré, minskade kalciumnivåer, ryggont, ökade kreatininnivåer, artralgi, minskade natriumnivåer, förstoppning, huvudvärk, värmevallningar, buksmärta, anemi, minskade kaliumnivåer och förhöjda nivåer av alaninaminotransferas. De vanligaste biverkningarna av grad ≥ 3 (≥ 2 %) för elacestrant var illamående (2,7 %), förhöjt ASAT-värde (2,7 %), förhöjt ALAT-värde (2,3 %), anemi (2 %), ryggont (2 %) och smärta i skelettet (2 %).

Allvarliga biverkningar som rapporterades hos $\geq 1\%$ av patienterna inkluderade illamående, dyspné och tromboembolism (venös).

Biverkningar som ledde till att läkemedlet sattes ut för $\geq 1\%$ av patienterna inkluderade illamående och minskad aptit.

Biverkningar som ledde till dosminskning för $\geq 1\%$ av patienterna inkluderade illamående.

Biverkningar som ledde till dosavbrott för $\geq 1\%$ av patienterna inkluderade illamående, buksmärta, förhöjda nivåer av alaninaminotransferas, kräkning, hudutslag, smärta i skelettet, minskad aptit, höjda nivåer av aspartataminotransferas och diarré.

Lista i tabellform över biverkningar

Biverkningar som beskrivs i listan nedan återspeglar exponeringen för elacestrant hos 301 patienter med bröstcancer i tre öppna studier (RAD1901-105, RAD1901-106 och RAD1901-308) där patienterna fick 400 mg elacestrant en gång dagligen som monoterapi. Frekvenserna av biverkningar baseras på frekvenserna av alla biverkningar oavsett orsak som identifierats hos patienter som exponerats för elacestrant vid rekommenderad dos enligt avsedd indikation, medan frekvenserna av förändringar av laboratorieparametrar baseras på försämring från baslinjen med minst 1 grad och växlingar till \geq grad 3. Medianvaraktigheten på behandlingen var 85 dagar (intervall: 5–1 288).

Biverkningsfrekvenserna från kliniska prövningar baseras på biverkningar oavsett orsak, där en andel av biverkningsfallen kan ha andra orsaker än läkemedlet, som exempelvis sjukdomen, andra läkemedel eller orelaterade orsaker.

Denna konvention används för klassificering av frekvensen av en läkemedelsbiverkning och baseras på riktlinjerna från Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS): mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 3. Biverkningar hos patienter som behandlats med 345 mg elacestrant som monoterapi för metastaserande bröstcancer

| | Elacestrant N= 301 | |
|--|-------------------------------|---|
| Infektioner och infestationer | Vanliga | Urinvägsinfektion |
| Blodet och lymfsystemet | Mycket vanliga | Anemi |
| | Vanliga | Minskat lymfocytantal |
| Metabolism och nutrition | Mycket vanliga | Minskad aptit |
| Psykiatriska sjukdomar | Vanliga | Sömnsvårigheter |
| Centrala och perifera nervsystemet | Mycket vanliga | Huvudvärk |
| | Vanliga | Yrsel, svimning |
| Vaskulära sjukdomar | Mycket vanliga | Värmevallningar* |
| | Mindre vanliga | Tromboembolism (venös)* |
| Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar | Vanliga | Dyspné, hosta* |
| Magtarmkanalen | Mycket vanliga | Illamående, kräkning, diarré, förstoppning, buksmärta*, dyspepsi* |
| | Vanliga | Stomatit |
| Lever och gallvägar | Mindre vanliga | Akut leversvikt |

| | Elacestrant N= 301 | |
|--|-------------------------------------|---|
| Sjukdomar i hud och subkutan vävnad | Vanliga | Hudutslag* |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv | Mycket vanliga | Artralgi, ryggont |
| | Vanliga | Smärta i extremiteter, muskuloskeletal bröstsmärta*, smärta i skelettet |
| Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe | Mycket vanliga | Trötthet |
| | Vanliga | Asteni |
| Utredningar | Mycket vanliga | Förhöjd nivå av aspartataminotransferas, förhöjda triglyceridnivåer, förhöjda kolesterolnivåer, förhöjda nivåer av alaninaminotransferas, minskade kalciumnivåer, förhöjda kreatininnivåer, minskade natriumnivåer, minskade kaliumnivåer |
| | Vanliga | Förhöjda nivåer av alkaliskt fosfat i blodet |

* Incidensen representerar en grupp av liknande begrepp.

Läkemedelsbiverkningarna är listade efter organsystemklass och fallande frekvens.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Illamående

Illamående rapporterades hos 35 % av patienterna. Illamåendehändelser av grad 3–4 rapporterades hos 2,5 % av patienterna. Illamående rapporterades i allmänhet tidigt, med en mediantid till debut på 14 dagar (intervall: 1–490 dagar). Illamående uppträdde oftare i den första cykeln och från och med cykel 2 var incidensen för illamående i allmänhet lägre i efterföljande cykler (dvs. över tid). Profylaktisk behandling för illamående ordinerades för 12 (5 %) av deltagarna i elacestrantgruppen och 28 (11,8 %) fick antiemetikum för behandling av illamående under behandlingsperioden.

Äldre

I studien RAD1901-308 var 104 patienter som fick elacestrant ≥ 65 år och 40 patienter var ≥ 75 år. Gastrointestinala störningar rapporterades oftare hos patienter i åldern ≥ 75 år. Den behandlande läkarens övervakning av biverkningar som uppkommer under behandlingen bör inkludera beaktande av patientens ålder och komorbiditeter vid val av individanpassade interventioner.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Den högsta dosen av ORSERDU som administrerades i kliniska studier var 1 000 mg per dag. De biverkningar som rapporterades i samband med doser som var högre än den rekommenderade dosen överensstämmer med den fastställda säkerhetsprofilen (se avsnitt 4.8). Frekvensen och svårighetsgraden på gastrointestinala störningar (buksmärta, illamående, dyspepsi och kräkning) verkade vara dosrelaterade. Det finns inget känt motgift vid överdosering av ORSERDU. Patienterna ska övervakas noggrant och behandling av överdosering ska bestå av stödjande behandling.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Endokrinterapi, antiestrogen, ATC-kod: L02BA04

Verkningsmekanism

Elacestrant, en tetrahydronaftalenförening, är en potent, selektiv och oralt aktiv östrogenreceptor- α ($ER\alpha$)-antagonist och -degraderare.

Farmakodynamiska effekter

Elacestrant hämmar estradiolberoende och oberoende tillväxt av $ER\alpha$ -positiva bröstcancer celler, inklusive modeller med genmutationer av östrogenreceptor 1 (*ESR1*). Elacestrant visade en kraftig antitumöraktivitet i patientutvunna xenograftmodeller som tidigare exponerats för flera endokrinterapier, och som hade genmutationer av vildtyp av *ESR1* eller *ESR1* i ligandbindningsdomänen.

Hos patienter med ER -positiv framskriden bröstcancer med ett medianvärde på 2,5 tidigare endokrinbehandlingslinjer, som doserades med 400 mg elacestrantdihydroklorid (345 mg elacestrant) dagligen, var medianreduktionen av tumörupptagning av 16α - $18F$ -fluoro- 17β -estradiol (FES) från baslinjen till dag 14 88,7 %, vilket visade minskad ER -tillgänglighet och antitumöraktivitet uppmätt med FES-PET/DT hos patienter med tidigare endokrinbehandlingar.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekt och säkerhet för ORSERDU hos patienter med framskriden ER +/ $HER2$ --bröstcancer efter tidigare endokrinbehandling i kombination med en $CDK4/6$ -hämmare utvärderades i RAD1901-308, en randomiserad, öppen multicenterstudie med aktiv kontroll som jämförde ORSERDU med standardvård (fulvestrant för patienter som tidigare fått aromatashämmare vid metastas eller aromatashämmare för patienter som fått fulvestrant vid metastas). Lämpliga patienter för studien var postmenopausala kvinnor och män vars sjukdom hade framskridit trots minst 1 och högst 2 tidigare endokrinbehandlingslinjer. Alla patienter var tvungna att ha en ECOG-funktionsstatus (Eastern Cooperative Oncology Group) på 0 eller 1, och utvärderbara lesioner enligt Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) version 1.1, dvs. mätbar sjukdom eller enbart skelettsjukdom med utvärderbara lesioner. Tidigare endokrinbehandling måste ha inkluderat en kombination av behandling med $CDK4/6$ -hämmare och högst 1 tidigare typ av cytotoxisk kemoterapi för metastaserande bröstcancer. Det var nödvändigt att patienterna var lämpliga kandidater för endokrinbehandling som monoterapi. Patienter med symtomatisk metastaserande visceral sjukdom, patienter med komorbiditet i hjärtat och patienter med svårt nedsatt leverfunktion uteslöts.

Totalt randomiserades 478 patienter i förhållandet 1:1 till daglig oral administrering av 400 mg elacestrantdihydroklorid (345 mg elacestrant) eller standardvård (239 på elacestrant och 239 på standardvård), inklusive totalt 228 patienter (47,7 %) med *ESR1*-mutationer vid baslinjen (115 patienter på elacestrant och 113 patienter på standardvård). Bland de 239 patienter som randomiserades till gruppen med standardvård fick 166 fulvestrant och 73 en aromatashämmare som bestod av anastrozol, letrozol eller exemestan. Randomiseringen stratifierades efter *ESR1*-mutationsstatus (*ESR1*-mutation kontra ingen *ESR1*-mutation [inga *ESR1*-mutationer upptäckta]), tidigare behandling med fulvestrant (ja kontra nej) och visceral metastas (ja kontra nej). *ESR1*-mutationsstatus fastställdes av tumördeoxiribonukleinsyra (ctDNA) i blodet med hjälp av Guardant360 CDx-analys och begränsades till *ESR1*-missense-mutationer i ligandbindningsdomänen (mellan kodon 310 och 547).

Medianåldern på patienterna (ORSERDU kontra standardvård) vid baslinjen var 63,0 år (intervall: 24–89) jämfört med 63,0 (intervall: 32–83), och 45,0 % var över 65 (43,5 kontra 46,4). De flesta patienter

var kvinnor (97,5 % jämfört med 99,6 %) och de flesta patienter var vita (88,4 % jämfört med 87,2 %), följt av asiater (8,4 % kontra 8,2 %), svarta eller afroamerikaner (2,6 % mot 4,1 %) och andra/okända (0,5 % jämfört med 0,5 %). ECOG-funktionsstatus vid baslinjen var 0 (59,8 % jämfört med 56,5 %), 1 (40,2 % jämfört med 43,1 %) eller > 1 (0 % jämfört med 0,4 %). Patientdemografiska uppgifter för personer med *ESRI*-muterade tumörer var i allmänhet representativa för den bredare studiepopulationen. Mediantiden för exponering för ORSERDU var 2,8 månader (intervall: 0,4 till 24,8).

Det primära effektmåttet var progressionsfri överlevnad (PFS) enligt bedömning av IRC (oberoende granskningskommitté) hos samtliga patienter, dvs. inklusive patienter med en *ESRI*-mutation, samt hos patienter med *ESRI*-mutationer. En statistiskt signifikant PFS-fördel observerades hos alla patienter med en median-PFS på 2,79 månader i Orserdugruppen jämfört med 1,91 månader i standardbehandlingsgruppen (HR = 0,70; 95 % KI: 0,55; 0,88). Effektrésultatet presenteras i tabell 4 och figur 1 för patienter med *ESRI*-mutationer.

Tabell 4: Effektrésultat för patienter med *ESRI*-mutationer (utvärderade av en blindad kommitté för granskning av bilder)

| | ORSERDU | Standardvård |
|---|----------------------|----------------------|
| Progressionsfri överlevnad (PFS) | N = 115 | N = 113 |
| Antal PFS-händelser, n (%) | 62 (53,9) | 78 (69,0) |
| Median-PFS i månader* (95 % KI) | 3,78 (2,17; 7,26) | 1,87 (1,87; 2,14) |
| Risikkvot** (95 % KI) | 0,546 (0,387; 0,768) | |
| p-värde (stratifierad log-rank) | 0,0005 | |
| Total överlevnad (OS) | N = 115 | N = 113 |
| Antal OS-händelser, n (%) | 61 (53) | 60 (53,1) |
| Median-OS i månader* (95 % KI) | 24,18 (20,53; 28,71) | 23,49 (15,64; 29,90) |
| Risikkvot** (95 % KI) | 0,903 (0,629; 1,298) | |

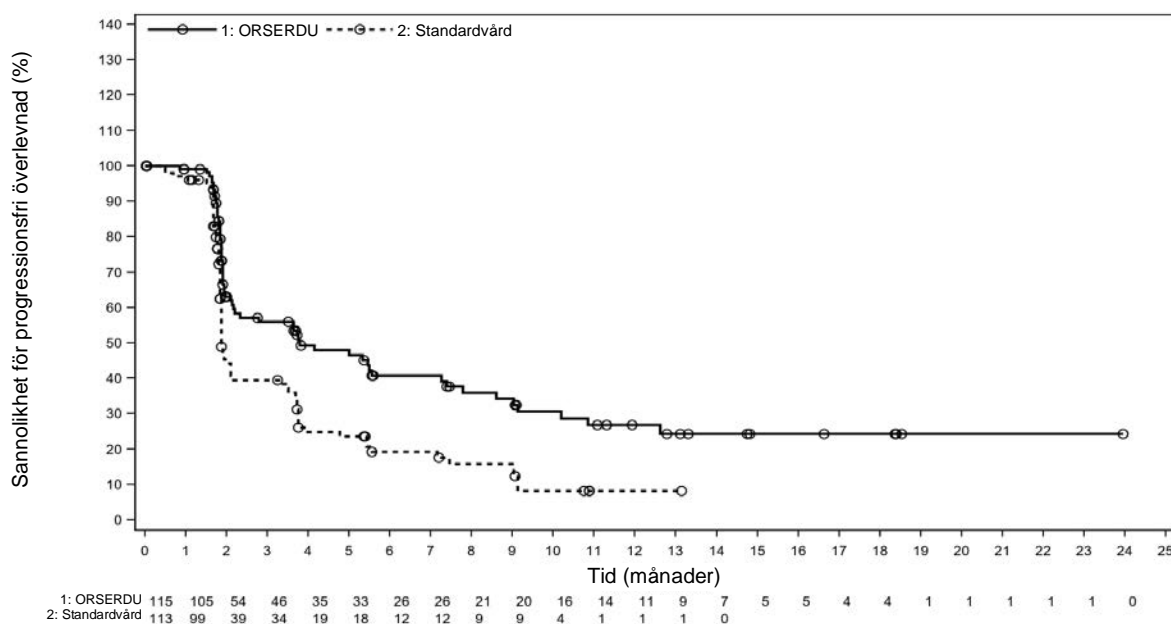
KI = konfidensintervall; *ESRI* = östrogenreceptor 1; PFS = progressionsfri överlevnad.

* Kaplan-Meier-uppskattning, 95 % KI baserat på Brookmeyer-Crowley-metoden med linjär transformation.

** Från en proportionell Cox-riskmodell som stratifierats efter tidigare behandling med fulvestrant (ja kontra nej) och visceral metastas (ja kontra nej).

Brytdatum för data var 6 september 2021 för PFS och 2 september 2022 för OS.

Figur 1: PFS hos patienter med en *ESR1*-mutation (bedömt av en blindad granskningskommitté för bildiagnostik)



Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för ORSERDU för alla grupper av den pediatrika populationen för bröstcancer (se avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Den orala biotillgängligheten för elacestrant är cirka 10 %. Steady state uppnås dag 6 efter dosering en gång dagligen. C_{max} och AUC ökar något mer än proportionellt med dosen för doser ≥ 50 mg (saltform).

Absorption

Efter oral administrering absorberades elacestrant snabbt och nådde C_{max} inom 1–4 timmar. Det geometriska medelvärdet för C_{max} var 52,86 ng/ml (35,2 % variationskoefficient [CV%]) och AUC_{inf} var 1 566 ng*h/ml (38,4 % CV) efter administrering av 345 mg elacestrant som engångsdos på ej fastande mage. Vid steady state förutspås mediankoncentrationen i plasma [min, max] vid 4 timmar efter dosering (C_{4h}) och AUC vara 108 ng/ml [27,5–351] respektive 2 190 ng*h/ml [461–8 470].

Effekt av föda

Administrering av en tablett à 345 mg elacestrant med en kaloririk måltid med hög fetthalt ökade C_{max} och AUC med 40 % respektive 20 %, jämfört med administrering på fastande mage. När tablett administrerades tillsammans med en lätt måltid ökade C_{max} och AUC på liknande sätt, dvs. med 30 % respektive 20 %. Intag tillsammans med föda minskar eventuellt gastrointestinala biverkningar.

Distribution

Plasmaproteinbindningen för elacestrant är > 99 % och oberoende av koncentration och leverstatus. Elacestrant penetrerar blod-hjärnbarriären på ett dosberoende sätt. Efter administrering av elacestrant en gång dagligen i 7 dagar i följd var mediankoncentrationerna av elacestrant i cerebrospinalvätskan 0,0966 ng/ml och 0,155 ng/ml vid doserna 200 respektive 500 mg.

Baserat på populationsfarmakokinetisk analys distribueras elacestrant i stor utsträckning i vävnaderna med en skenbar perifer distributionsvolym på 5 411 liter. Den skenbara centrala distributionsvolymen för elacestrant vid steady state är 422 liter.

Metabolism

Elacestrant var en mindre beståndsdel (< 10 % av plasmaradioaktivitet) i human plasma. 4-[2-(etylamino)etyl]bensoesyra (EAEBA)-glukuronid var en stor metabolit i human plasma (cirka 41 % av plasmaradioaktivitet). Elacestrant metaboliseras främst av CYP3A4 med eventuellt viss delaktighet från CYP2A6 och CYP2C9.

Eliminering

Halveringstiden för elacestrant beräknas vara cirka 30 timmar. Efter en engångsdos var den genomsnittliga (% CV) elimineringen av elacestrant 220,3 l/h (38,4 %). Vid steady state beräknas den genomsnittliga (% CV) elimineringen av elacestrant vara 186 l/h (43,5 %).

Efter en oral engångsdos på 345 mg radiomärkt elacestrant återfanns 81,5 % (majoriteten oförändrat) i faeces och 7,53 % (spår som oförändrat) återfanns i urinen. Njurclearance för elacestrant är mycket låg ($\leq 2,3$ ml/min) och det eliminerades genom oxidativ metabolism och fekal utsöndring.

Särskilda populationer

Effekt av ålder, vikt och kön

Baserat på analyser av populationsfarmakokinetiska data från cancerpatienter motiveras ingen dosjustering utifrån kroppsvikt, ålder eller kön.

Nedsatt leverfunktion

C_{max} - och AUC-värdena var likartade mellan deltagarna i gruppen med lindrigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A) och gruppen med normal leverfunktion vid administrering av 176 mg elacestrant som engångsdos. Det förekom betydande ökning av AUC_{0-t} (76 %) och $AUC_{0-\infty}$ (83 %) hos gruppen med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B) jämfört med gruppen med normal leverfunktion. Värdena för C_{max} var likartade mellan grupperna med normal funktion och måttligt nedsatt funktion.

Det geometriska medelvärdet för elimineringshalveringstiden ($t_{1/2}$) tenderade att öka med stigande svårighetsgrad på nedsatt leverfunktion. Elacestrant har inte studerats hos deltagare med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C).

Vid PBPK-modelleringsmodellering av elacestrant vid 345 mg förväntades AUC och C_{max} vid steady state öka med 2,14 respektive 1,92 gånger hos deltagare med måttligt nedsatt leverfunktion jämfört med patienter med normal leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Elacestrant uppvisade låg akut toxicitet. I dostoxicitetsstudier med upprepad dos hos råttor och apor gav den antiestrogena aktiviteten hos elacestrant upphov till de effekter som sågs, i synnerhet i det kvinnliga fortplantningssystemet, men även i andra organ som är känsliga för hormoner såsom bröstkörtlar, hypofys och testiklar. Sporadiska kräkningar och diarré registrerades hos apor. I långsiktiga studier (26 veckor på råttor och 39 veckor på krabmakaker) observerades dessutom ökad vakuolisering av mukosalt epitel i den icke-glandulära magen hos råttor och vakuolerade makrofaginfiltrat i tunntarmen noterades hos både råttor och apor. Hos apor uppstod denna effekt vid systemisk exponering på cirka 70 % av den humana exponeringen.

Elacestrant visade ingen gentoxisk potential i Ames test, kromosomavvikelse i humana lymfocyter och vid mikronukleusanalys på råttor.

Fertilitetsstudier på djur har inte utförts. I toxicitetsstudier med upprepad dos observerades effekter relaterade till fertiliteten i fortplantningsorganen hos råttor och apor. Dessa effekter uppträdde under mänsklig exponering vid MRHD (maximal rekommenderad dos). Minskad cellularitet hos Leydig-celler i råttestiklar observerades också vid exponeringsnivåer som var 2,7 gånger högre än för människor.

I studier av embryo-/fosterutveckling hos råttor ledde oral administrering av elacestrant till maternell toxicitet (minskad kroppsvikt, lågt födointag, röda flytningar från vulva) och ökade resorptioner, ökade missfall efter implantation och minskat antal levande foster samt fostervariationer och missbildningar under human exponering vid MHRD.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa [E460]
Kiselifierad mikrokristallin cellulosa
Krospovidon [E1202]
Magnesiumstearat [E470b]
Kolloidal kiseldioxid [E551]

Filmdragering

Opadry II 85F105080 Blue innehållande polyvinylalkohol [E1203], titandioxid [E171], makrogol [E1521], talk [E553b] och briljantblått FCF aluminiumlake [E133]

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

ORSERDU är förpackat i aluminium-aluminiumblister förpackade i en kartong.

ORSERDU 86 mg filmdragerade tabletter

Förpackningar med 28 filmdragerade tabletter: 4 blister med 7 tabletter i varje

ORSERDU 345 mg filmdragerade tabletter

Förpackningar med 28 filmdragerade tabletter: 4 blister med 7 tabletter i varje

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15 september 2023

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

Berlin Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Tyskland

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsuppdateringsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDELETS NAMN

ORSERDU 86 mg filmdragerade tabletter
elacestrant

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 86,3 mg elacestrant (som dihydroklorid).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett
28 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utanför syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/23/1757/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

ORSERDU 86 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

ORSERDU 86 mg filmdragerade tabletter
elacestrant

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Stemline Therapeutics B.V.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

ORSERDU 345 mg filmdragerade tabletter
elacestrant

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 345
mg elacestrant (som dihydroklorid).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett
28 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utanför syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/23/1757/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

ORSERDU 345 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

ORSERDU 345 mg filmdragerade tabletter.
elacestrant

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Stemline Therapeutics B.V.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

ORSERDU 86 mg filmdragerade tabletter **ORSERDU 345 mg filmdragerade tabletter** elacestrant

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad ORSERDU är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar ORSERDU
3. Hur du tar ORSERDU
4. Eventuella biverkningar
5. Hur ORSERDU ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad ORSERDU är och vad det används för

Vad ORSERDU är

ORSERDU innehåller den aktiva substansen elacestrant, som tillhör en grupp läkemedel som kallas selektiva östrogenreceptordegraderare.

Vad ORSERDU används för

Detta läkemedel används för att behandla kvinnor som passerat klimakteriet och vuxna män som har en specifik typ av bröstcancer som är framskriden eller har spridit sig till andra delar av kroppen (metastaserande). Det kan användas för att behandla bröstcancer som är östrogenreceptorpositiv (ER-positiv), vilket innebär att cancercellerna har receptorer för hormonet östrogen på sin yta, och som är human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2-negativ (HER2-negativ), vilket innebär att cancercellerna inte har några, eller bara har ett fåtal, av denna receptor på sin yta. ORSERDU används som monoterapi (på egen hand) till patienter vars cancer inte har svarat på eller som har spridit sig efter minst en typ av hormonbehandling med CDK 4/6-hämmare och som har vissa förändringar (mutationer) på en gen som kallas *ESR1*.

Din läkare tar ett blodprov som kommer att testas för dessa *ESR1*-mutationer. Ett positivt resultat krävs för att påbörja behandling med ORSERDU.

Hur ORSERDU verkar

Östrogenreceptorer är en grupp proteiner som finns inuti cellerna. De aktiveras när hormonet östrogen binder till dem. Genom att binda till dessa receptorer kan östrogen i vissa fall stimulera cancerceller till att växa och föröka sig. ORSERDU innehåller den aktiva substansen elacestrant som binder till

östrogenreceptorerna i cancercellerna och hindrar dem från att fungera. Genom att blockera och förstöra östrogenreceptorer kan ORSERDU minska tillväxten och spridningen av bröstcancer och bidra till att döda cancerceller.

Om du har ytterligare frågor om hur ORSERDU verkar eller varför detta läkemedel har skrivits ut till dig kan du kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

2. Vad du behöver veta innan du tar ORSERDU

Använd inte ORSERDU:

- om du är allergisk mot elacestrant eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar ORSERDU:

1. om du har någon leversjukdom (exempel på leversjukdom såsom cirros (ärrbildning i levern), nedsatt leverfunktion eller kolestatisk gulsot (guldfärgning av hud och ögon på grund av minskat gallflöde från levern)). Din läkare övervakar dig regelbundet och noggrant avseende biverkningar.

I och med att du har framskriden bröstcancer kan du ha en ökad risk att utveckla blodproppar i dina vener (en typ av blodkärl). Det är okänt om ORSERDU också ökar denna risk.

Barn och ungdomar

ORSERDU ska inte ges till barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och ORSERDU

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta är viktigt eftersom ORSERDU kan påverka hur vissa andra läkemedel verkar. Omvänt kan vissa läkemedel påverka hur ORSERDU verkar.

Tala om för din läkare om du tar något av följande läkemedel:

- antibiotika för att behandla bakteriella infektioner (t.ex. ciprofloxacin, klaritromycin, erytromycin, rifampicin eller telitromycin)
- läkemedel mot låga natriumhalter i blodet (t.ex. konivaptan)
- läkemedel för behandling av depression (t.ex. nefazodon eller fluvoxamin)
- läkemedel för att behandla ångest och alkoholabstinens (t.ex. tofisopam)
- läkemedelsbehandling av andra cancerformer (t.ex. krizotinib, dabrafenib, imatinib, lorlatinib eller sotorasib)
- läkemedel mot högt blodtryck eller bröstsmärta (t.ex. bosentan, diltiazem eller verapamil)
- läkemedel mot svampinfektioner (t.ex. flukonazol, isavukonazol, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol eller vorikonazol)
- läkemedel mot HIV-infektion (t.ex. efavirenz, etravirin, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir, sakvinavir eller telaprevir)
- läkemedel för att behandla oregelbundna hjärtslag (t.ex. digoxin, dronedaron eller kinidin)
- läkemedel som motverkar avstötning av transplanterade organ (t.ex. ciklosporin)
- läkemedel för att förhindra hjärt- och kärlsjukdomar och för att behandla höga kolesterolnivåer (t.ex. rosuvastatin)
- läkemedel som används för att förhindra krampanfall (t.ex. karbamazepin, cenobamat, fenobarbital, fenytoin eller primidon)
- läkemedel för att behandla kräkning (t.ex. aprepitant)
- växtbaserade läkemedel som används för att behandla lätt nedstämdhet och som innehåller johannesört.

ORSERDU med mat och dryck

Drick inte grapefruktjuice och ät inte grapefrukt under behandlingen med ORSERDU. Det kan ändra mängden ORSERDU i kroppen och öka biverkningarna av ORSERDU (se avsnitt 3 "Hur du tar ORSERDU").

Graviditet, amning och fertilitet

Detta läkemedel ska endast användas av kvinnor som passerat klimakteriet samt av män.

Graviditet

ORSERDU kan skada ett ofött barn. Du får inte ta ORSERDU om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn. Om du tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Om du är en kvinna som kan bli gravid ska du använda effektiva preventivmedel medan du behandlas med ORSERDU och under en vecka efter avslutad behandling med ORSERDU. Fråga din läkare om lämpliga preventivmedel. Om du är en kvinna som kan bli gravid kommer din läkare att kontrollera att du inte är gravid innan du påbörjar behandling med ORSERDU. Detta kan omfatta ett graviditetstest.

Amning

Du får inte amma under behandling med ORSERDU och under en vecka efter den sista dosen av ORSERDU. Under behandlingen kommer läkaren att diskutera de potentiella riskerna med att ta ORSERDU under graviditet eller amning.

Fertilitet

ORSERDU kan ha en negativ inverkan på fertiliteten hos kvinnor och män.

Körförmåga och användning av maskiner

ORSERDU har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Eftersom trötthet, svaghet och sömnsvårigheter har rapporterats hos vissa patienter som tar elacestrant ska försiktighet dock iaktas av patienter som upplever dessa biverkningar vid körning av fordon eller användning av maskiner.

3. Hur du tar ORSERDU

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

ORSERDU ska tas med mat. Undvik bara grapefrukt och grapefruktjuice under behandlingen med ORSERDU (se avsnitt 2 "ORSERDU med mat och dryck"). Om du tar ORSERDU tillsammans med mat kan illamående och kräkningar minska.

Ta dosen av detta läkemedel vid ungefär samma tid varje dag. På så sätt är det lättare att komma ihåg att ta sin medicin.

ORSERDU-tabletterna ska sväljas hela. De får inte tuggas, krossas eller delas innan de sväljs. Ta inte en tablett som är trasig, sprucken eller på annat sätt skadad.

Den rekommenderade dosen av ORSERDU är 345 mg (en 345 mg filmdragerad tablett) en gång dagligen. Din läkare talar om exakt hur många tabletter du ska ta. I vissa situationer (t.ex. vid leverproblem, biverkningar eller om du också använder vissa andra läkemedel) kan din läkare instruera dig att ta en lägre dos av ORSERDU, t.ex. 258 mg (3 tabletter à 86 mg) en gång dagligen, 172 mg (2 tabletter à 86 mg) en gång dagligen eller 86 mg (1 tablett à 86 mg) en gång dagligen.

Om du har tagit för stor mängd av ORSERDU

Om du tror att du har råkat ta för stor mängd av ORSERDU ska du kontakta läkare eller apotekspersonal. Han eller hon bestämmer vad som är bäst att göra.

Om du har glömt att ta ORSERDU

Om du glömmer att ta en dos av ORSERDU ska du ta den så snart du kommer ihåg. Du kan ta en glömd dos upp till 6 timmar efter den tidpunkt då du skulle ha tagit den. Om mer än 6 timmar har gått eller om du kräks efter att ha tagit dosen ska du hoppa över dosen för den dagen och ta nästa dos vid den vanliga tiden nästa dag. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta ORSERDU

Sluta inte använda detta läkemedel utan att tala med läkare eller apotekspersonal. Om behandlingen med ORSERDU avbryts kan ditt tillstånd förvärras.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Tala om för din läkare eller sjuksköterska om du upplever någon av följande biverkningar:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- Nedsatt aptit
- Illamående
- Förhöjda nivåer av triglycerider och kolesterol i blodet
- Kräkningar
- Trötthet (utmattning)
- Matsmältningsbesvär (dyspepsi)
- Diarré
- Minskade kalciumnivåer i blodet
- Ryggont
- Förhöjda kreatininnivåer i blodet
- Ledvärk (artragi)
- Minskade natriumnivåer i blodet
- Förstoppning
- Huvudvärk
- Värmevallningar
- Buksmärta
- Lågt antal röda blodkroppar, uppmätt genom blodprov (blodbrist)
- Minskade kaliumnivåer i blodet
- Förhöjd leverfunktion, uppmätt genom blodprov (förhöjda nivåer av alaninaminotransferas, förhöjda nivåer av aspartataminotransferas)

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- Smärta i händer eller ben (smärta i extremitet)
- Svaghet (asteni)
- Infektion i de delar av kroppen där urin samlas och passerar ut (urinvägsinfektion)
- Hosta
- Andnöd (dyspné)
- Sömnsvårigheter
- Förhöjd leverfunktion, uppmätt genom blodprov (förhöjda nivåer av alkaliskt fosfat i blodet)
- Hudutslag
- Lågt antal lymfocyter (en typ av vita blodkroppar), uppmätt genom blodprov (minskat lymfocytantal)

- Smärta i skelettet
- Yrsel
- Bröstmärta förknippad med musklerna och benen i bröstkorgen (muskuloskeletal bröstsmärta)
- Inflammation i mun och läppar (stomatit)
- Svimning (synkope)

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- Ökad risk för blodproppar (tromboembolism)
- Leversvikt (akut leversvikt)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur ORSERDU ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterförpackningen efter Utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Använd inte detta läkemedel om du upptäcker skador på förpackningen eller om det finns tecken på manipulering.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är elacestrant.
 - * Varje filmdragerad 86 mg ORSERDU-tablett innehåller 86,3 mg elacestrant.
 - * Varje filmdragerad 345 mg ORSERDU-tablett innehåller 345 mg elacestrant.

- * Övriga innehållsämnen är:

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa [E460]
Kiselfierad mikrokristallin cellulosa
Krospovidon [E1202]
Magnesiumstearat [E470b]
Kolloidal kiseldioxid [E551]

Filmdragering

Opadry II 85F105080 Blue innehållande polyvinylalkohol [E1203], titandioxid [E171], makrogol [E1521], talk [E553b] och briljantblått FCF aluminiumlake [E133]

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

ORSERDU tillhandahålls som filmdragerade tabletter i aluminiumblister.

ORSERDU 86 mg filmdragerade tabletter

Blå till ljusblå bikonvex, rund filmdragerad tablett präglad med "ME" på ena sidan och slät yta på den andra sidan. Ungefärlig diameter: 8,8 mm.

ORSERDU 345 mg filmdragerade tabletter

Blå till ljusblå bikonvex, oval filmdragerad tablett präglad med "MH" på ena sidan och slät yta på den andra sidan. Ungefärlig storlek: 19,2 mm (längd), 10,8 mm (bredd).

Varje förpackning innehåller 28 filmdragerade tabletter (4 blister med 7 tabletter i varje).

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

eller

Berlin Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien; България;
Česká republika; Danmark; Eesti;
Ελλάδα; Hrvatska; Ireland; Ísland;
Κύπρος; Latvija; Lietuva;
Luxembourg/Luxemburg;
Magyarország; Malta; Nederland;
Norge; Polska; Portugal; România;
Slovenija; Slovenská republika;
Suomi/Finland; Sverige

Stemline Therapeutics B.V.
Tel: +44 (0)800 047 8675

EUmedinfo@menarinistemline.com

Deutschland

Menarini Stemline Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)800 0008974

EUmedinfo@menarinistemline.com

España

Menarini Stemline España, S.L.U.
Tel: +34919490327

EUmedinfo@menarinistemline.com

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:

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