

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ORSERDU 86 mg kalvopäällysteiset tabletit
ORSERDU 345 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

ORSERDU 86 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää elasestranttidihydrokloridia vastaten 86,3 mg elasestranttia.

ORSERDU 345 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää elasestranttidihydrokloridia vastaten 345 mg elasestranttia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

ORSERDU 86 mg kalvopäällysteiset tabletit

Sininen tai vaaleansininen, kaksoiskupera, pyöreä kalvopäällysteinen tabletti, jonka yhdellä puolella on painanteena ME ja vastakkainen puoli on ilman merkintää. Likimääräinen halkaisija: 8,8 mm.

ORSERDU 345 mg kalvopäällysteiset tabletit

Sininen tai vaaleansininen, kaksoiskupera, soikea kalvopäällysteinen tabletti, jonka yhdellä puolella on painanteena MH ja vastakkainen puoli on ilman merkintää. Likimääräinen koko: 19,2 mm (pituus), 10,8 mm (leveys).

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

ORSERDU-monoterapia on tarkoitettu postmenopausaalisten naisten ja sellaisten miesten hoitoon, joilla on estrogeenireseptori (ER)-positiivinen, HER2-negatiivinen, paikallisesti edennyt tai metastasoitunut rintasyöpä, jossa on aktivoiva *ESR1*-mutaatio, ja joiden tauti on edennyt vähintään yhden endokriinihoitolinjan jälkeen, mukaan lukien CDK 4/6:n estäjä.

4.2 Annostus ja antotapa

ORSERDU-hoidon saa aloittaa vain lääkäri, jolla on kokemusta syöpälääkkeiden käytöstä.

Potilaat, joilla on ER-positiivinen, HER2-negatiivinen pitkälle edennyt rintasyöpä, on valittava ORSERDU-hoitoon perustuen aktivoivan ESR1-mutaation läsnäoloon plasmanäytteissä, käyttäen CE-merkinnän saanutta in vitro -diagnostiikkaa (IVD), jolla on vastaava käyttötarkoitus. Jos CE-merkinnän saanut IVD ei ole saatavilla, aktivoivan ESR1-mutaation läsnäolo plasmanäytteissä on arvioitava vaihtoehtoisella validoidulla testillä.

Annostus

Suosittelun annos on 345 mg (yksi 345 mg kalvopäällysteinen tabletti) kerran vuorokaudessa.

ORSERDU-valmisteen suositeltu enimmäisannos on 345 mg vuorokaudessa.

Hoitoa on jatkettava niin kauan kuin kliinistä hyötyä havaitaan tai kunnes ei-hyväksyttävää toksisuutta ilmenee.

Väliin jäänyt annos

Jos annos jää väliin, se voidaan ottaa heti 6 tunnin kuluessa tavanomaisesta annoksen ottoajasta. Yli 6 tunnin jälkeen annos tulee jättää väliin siltä päivältä. Seuraavana päivänä ORSERDU tulee ottaa tavanomaiseen aikaan.

Oksentelu

Jos potilas oksentaa ORSERDU-annoksen ottamisen jälkeen, potilaan ei pidä ottaa ylimääräistä annosta kyseisenä päivänä ja hänen pitää jatkaa tavanomaisen annosteluajataulun mukaisesti seuraavana päivänä tavanomaiseen aikaan.

Annoksen muuttaminen

Suosittelut elasestrantin annoksen muutokset potilaille, joilla esiintyy haittavaikutuksia (ks. kohta 4.8), on annettu taulukoissa 1 ja 2:

Taulukko 1: ORSERDU-valmisteen annoksen pienentäminen haittavaikutusten ilmetessä

ORSERDU-annostaso	Annos ja aikataulu	Tablettien lukumäärä ja vahvuus
Annoksen pienentäminen	258 mg kerran vuorokaudessa	Kolme 86 mg:n tablettia

Jos annosta on vielä tarpeen pienentää alle 258 mg kerran vuorokaudessa, keskeytä ORSERDU-valmisteen käyttö.

Taulukko 2: ORSERDU-valmisteen muuttamista koskevat ohjeet haittavaikutusten ilmetessä

Vaikeusaste	Annoksen muuttaminen
Aste 2	Harkitse ORSERDU-valmisteen käytön keskeytystä, kunnes potilaan haittavaikutuksen vaikeusaste palautuu arvoon ≤ 1 tai lähtötilanteeseen. Jatka sen jälkeen ORSERDU-valmisteen käyttöä samalla annostasolla.
Aste 3	Keskeytä ORSERDU-valmisteen käyttö, kunnes potilaan haittavaikutuksen vaikeusaste palautuu arvoon ≤ 1 tai lähtötilanteeseen. Annosta pitää pienentää 258 mg:aan hoitoa jatkettaessa. Mikäli asteen 3 toksisuus palaa, keskeytä ORSERDU-valmisteen käyttö, kunnes potilaan haittavaikutuksen vaikeusaste palautuu arvoon ≤ 1 tai lähtötilanteeseen. Pienennettyä 258 mg:n annosta voidaan jatkaa hoitavan lääkärin harkinnan mukaisesti, jos potilas hyötyy hoidosta. Jos asteen 3 tai sietämätön haittavaikutus toistuu, lopeta ORSERDU-valmisteen käyttö pysyvästi.

Vaikeusaste	Annoksen muuttaminen
Aste 4	<p>Keskeytä ORSERDU-valmisteen käyttö, kunnes potilaan haittavaikutuksen vaikeusaste palautuu arvoon ≤ 1 tai lähtötilanteeseen. Annosta pitää pienentää 258 mg:aan verran hoitoa jatkettaessa.</p> <p>Jos asteen 4 tai sietämätön haittavaikutus ilmenee jälleen, lopeta ORSERDU-valmisteen käyttö pysyvästi.</p>

ORSERDU-valmisteen käyttö CYP3A4:n estäjien kanssa

Voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A4:n estäjien samanaikaista käyttöä on vältettävä ja on harkittava vaihtoehtoista samanaikaista lääkevalmistetta, jolla ei ole tai on vain vähän potentiaalia estää CYP3A4:ää.

Jos voimakasta CYP3A4:n estäjää täytyy käyttää, elasestrantin annos pitää pienentää 86 mg:aan kerran vuorokaudessa, ja siedettävyyttä on tarkkailtava huolellisesti. Jos kohtalaista CYP3A4:n estäjää täytyy käyttää, elasestrantin annos pitää pienentää 172 mg:aan kerran vuorokaudessa, ja siedettävyyttä on tarkkailtava huolellisesti. Myöhemmin voidaan harkita annoksen pienentämistä 86 mg:aan kerran vuorokaudessa kohtalaisten CYP3A4:n estäjien siedettävyyden perusteella.

Jos CYP3A4:n estäjän käyttö keskeytetään, elasestrantin annosta on suurennettava annokseen, jota käytettiin ennen CYP3A4:n estäjän käytön aloittamista (CYP3A4:n estäjän 5 puoliintumisajan jälkeen) (ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 5.2).

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos ORSERDU-valmistetta annetaan samanaikaisesti heikkojen CYP3A4:n estäjien kanssa (ks. kohta 4.5).

ORSERDU-valmisteen käyttö CYP3A4:n induktorien kanssa

Voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A4:n induktorien samanaikaista käyttöä on vältettävä ja harkittava vaihtoehtoista samanaikaista lääkevalmistetta, jolla ei ole tai on vähän potentiaalia indusoida CYP3A4:ää.

Jos voimakasta tai kohtalaista CYP3A4:n induktoria on käytettävä lyhyen ajan (ts. ≤ 3 vuorokautta) tai ajoittaisesti (ts. hoitajaksojen pituus on ≤ 3 vuorokautta ja näiden välillä on vähintään 2 viikkoa, tai 1 viikko + 5 CYP3A4:n induktorin puoliintumisaikaa, kumpi tahansa on pitempi), jatka elasestrantin käyttöä suurentamatta annosta.

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos ORSERDU-valmistetta annetaan samanaikaisesti heikkojen CYP3A4:n induktorien kanssa (ks. kohdat 4.4, 4.5 ja 5.2).

Erityiset potilasryhmät

Iäkkäät

Annoksen mukauttaminen potilaan iän perusteella ei ole tarpeen. 75-vuotiaita tai sitä vanhempia potilaita koskevia tietoja on vain vähän (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole suositeltavaa lievää maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (*Child-Pugh A*). ORSERDU-annos on pienennettävä 258 mg:aan, jos potilaalla on kohtalainen maksan vajaatoiminta (*Child-Pugh B*). Elasestrantia ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (*Child-Pugh C*), joten annostusohjeita ei voida antaa vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Elasestrantia ei ole tutkittu vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joten annossuosituksia ei voida antaa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

ORSERDU-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

ORSERDU annetaan suun kautta.

Tabletit tulee niellä kokonaisina. Niitä ei saa pureskella, murskata tai jakaa ennen nielemistä. Potilaiden on otettava ORSERDU-annoksensa suunnilleen samaan aikaan joka päivä. ORSERDU pitää ottaa kevyen aterian yhteydessä. Annostelu ruoan kanssa voi myös vähentää pahoinvointia ja oksentelua (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Maksan vajaatoiminta

ORSERDU-valmiste metaboloituu maksan toiminnan tuloksena ja maksan vajaatoiminta voi suurentaa haittavaikutusten riskiä. Siksi ORSERDU-valmistetta pitää käyttää varovasti potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta, ja potilaita on seurattava säännöllisesti ja huolellisesti haittavaikutusten varalta. Elasestrantin annostelu on aloitettava varovasti, 258 mg:n annoksella kerran vuorokaudessa potilaille, joilla on kohtalainen maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2). Koska kliinisiä tietoja ei ole, elasestranttia ei suositella potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh C) (ks. kohta 4.2).

Samanaikainen käyttö CYP3A4:n estäjien kanssa

ORSERDU-valmisteen samanaikaista annostelua voimakkaiden CYP3A4:n estäjien kanssa, kuten klaritromysiini, indinaviiri, itrakonatsoli, ketokonatsoli, lopinaviiri/ritonaviiri, nefatsodoni, nelfinaviiri, posakonatsoli, sakinaviiri, telapreviiri, telitromysiini, vorikonatsoli, sekä greippien tai greippimehun kanssa on vältettävä. On harkittava vaihtoehtoista samanaikaista lääkevalmistetta, jolla ei ole tai on vähän potentiaalia estää CYP3A4:ää. Jos voimakasta CYP3A4:n estäjää ei voida välttää, ORSERDU-annosta on muutettava (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

ORSERDU-valmisteen samanaikaista annostelua kohtalaisten CYP3A4:n estäjien kanssa, kuten aprepitantti, siprofloksasiini, konivaptaani, kritsotinibi, siklosporiini, diltiatseemi, dronedaroni, erytromysiini, flukonatsoli, fluvoksamiini, greippimehu, imatinibi, isavukonatsoli, tofisopaami ja verapamiili, on vältettävä. On harkittava vaihtoehtoista samanaikaista lääkevalmistetta, jolla ei ole tai on vähän potentiaalia estää CYP3A4:ää. Jos kohtalaista CYP3A4:n estäjää ei voida välttää, ORSERDU-annosta on muutettava (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Samanaikainen käyttö CYP3A4:n induktorien kanssa

ORSERDU-valmisteen samanaikaista annostelua voimakkaiden CYP3A4:n induktorien kanssa, kuten fenytoiini, rifampisiini, karbamatsepiini ja mäkikuisma (*Hypericum perforatum*), on vältettävä. On harkittava vaihtoehtoista samanaikaista lääkevalmistetta, jolla ei ole tai on vähän potentiaalia indusoida CYP3A4:ää. Jos voimakasta CYP3A4:n induktoria ei voida välttää, ORSERDU-annosta on muutettava (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

ORSERDU-valmisteen samanaikaista antoa kohtalaisten CYP3A4:n induktorien kanssa, kuten bosentaani, senobamaatti, dabrafenibi, efavirentsi, etraviriini, lorlatinibi, fenobarbitaali, primidoni ja sotorasibi, on vältettävä. On harkittava vaihtoehtoista samanaikaista lääkevalmistetta, jolla ei ole tai on vähän potentiaalia indusoida CYP3A4:ää. Jos kohtalaista CYP3A4:n induktoria ei voida välttää, ORSERDU-annosta on muutettava (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Tromboemboliset tapahtumat

Tromboembolisia tapahtumia havaitaan usein edennyttä rintasyöpää sairastavilla potilailla ja niitä on esiintynyt ORSERDU-valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 4.8). Tämä tulee ottaa huomioon määrättäessä ORSERDU-valmistetta riskipotilaille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

ORSERDU metaboloituu ensisijaisesti CYP3A4-entsyymin vaikutuksesta ja se on orgaanisia anioneja kuljettavan polypeptidin 2B1 (OATP2B1) substraatti. ORSERDU on P-glykoproteiinin (P-gp) ja rintasyöpäresistenssiproteiinin (BCRP) ulospumppausta tekevien kuljetusproteiinien estäjä.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus ORSERDU-valmisteeseen

CYP3A4:n estäjät

Voimakkaan CYP3A4:n estäjän, itrakonatsolin, samanaikainen anto (200 mg kerran vuorokaudessa 7 vuorokauden ajan) ORSERDU-valmisteen kanssa (172 mg kerran vuorokaudessa 7 vuorokauden ajan) suurensi terveillä tutkittavilla elasestrantin plasma-altistusta (AUC_{inf}) 5,3-kertaisesti ja huippupitoisuutta (C_{max}) 4,4-kertaisesti.

Fysiologiaan perustuvat farmakokinetiikan (PBPK) simulaatiot syöpäpotilailla viittasivat siihen, että useiden päivittäisten elasestrantin 345 mg:n ja itrakonatsolin 200 mg:n annosten anto samanaikaisesti saattaa suurentaa elasestrantin vakaan tilan AUC-arvoa 5,5-kertaisesti ja C_{max} -arvoa 3,9-kertaisesti. Tämä saattaa suurentaa haittavaikutusten riskiä.

PBPK-simulaatiot syöpäpotilailla viittasivat siihen, että useiden päivittäisten elasestrantin 345 mg:n annosten samanaikainen anto kohtalaisten CYP3A4:n estäjien kanssa saattaa suurentaa elasestrantin vakaan tilan AUC-arvoa ja C_{max} -arvoa (flukonatsoli 200 mg kerran vuorokaudessa suurensi AUC-arvoa 2,3-kertaisesti ja C_{max} -arvoa 1,9-kertaisesti), ja erytromysiini (500 mg neljä kertaa vuorokaudessa) suurensi AUC-arvoa 3,9 ja C_{max} -arvoa 3,0-kertaisesti. Tämä saattaa suurentaa haittavaikutusten riskiä.

CYP3A4:n induktorit

Voimakkaan CYP3A4:n induktorin, rifampisiinin, samanaikainen anto (600 mg kerran vuorokaudessa 7 vuorokauden ajan) 345 mg:n ORSERDU-kerta-annoksen kanssa alensi elasestrantin plasma-altistusta (AUC_{inf}) 86 % ja huippupitoisuutta (C_{max}) 73 % terveillä tutkittavilla. Tämä saattaa vähentää elasestrantin aktiivisuutta.

PBPK-simulaatiot syöpäpotilailla viittasivat siihen, että useiden päivittäisten elasestrantin 345 mg:n annosten samanaikainen anto rifampisiinin 600 mg:n annoksen kanssa saattaa alentaa elasestrantin vakaan tilan AUC-arvoa 84 % ja C_{max} -arvoa 77 %. Tämä saattaa heikentää elasestrantin aktiivisuutta.

PBPK-simulaatiot syöpäpotilailla viittasivat siihen, että useiden päivittäisten elasestrantin 345 mg:n annosten samanaikainen anto kohtalaisen CYP3A4- induktorin, efavirentsin (600 mg) kanssa saattaa alentaa elasestrantin vakaan tilan AUC-arvoa 57 % ja C_{max} -arvoa 52 %. Tämä saattaa heikentää elasestrantin aktiivisuutta.

OATP2B1:n estäjät

Elasestranti on OATP2B1:n substraatti *in vitro*. Koska ei voi sulkea pois sitä mahdollisuutta, että samaan aikaan annettavat OATP2B1:n estäjät saattavat suurentaa altistumista elasestrantille, mikä saattaa suurentaa haittavaikutusten riskiä, suositellaan varovaisuutta, mikäli ORSERDU-valmistetta käytetään OATP2B1:n estäjien kanssa.

ORSERDU-valmisteen vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

P-gp:n substraatit

ORSERDU-valmisteen (345 mg:n kerta-annos) samanaikainen anto digoksiinin (0,5 mg:n kerta-annos) kanssa suurensi digoksiinille altistumista 27 % (C_{max}) ja AUC:tä 13 %. Digoksiinin antoa on seurattava ja annosta pienennettävä tarvittaessa.

ORSERDU-valmisteen samanaikainen anto muiden P-gp:n substraattien kanssa saattaa suurentaa niiden pitoisuuksia, mikä saattaa lisätä P-gp-substraatteihin liittyviä haittavaikutuksia. Samaan aikaan annettavien P-gp:n substraattien annosta on pienennettävä niiden valmisteyhteenvedon mukaisesti.

BCRP:n substraatit

ORSERDU-valmisteen (345 mg:n kerta-annos) samanaikainen anto rosuvastatiinin (20 mg:n kerta-annos) kanssa suurensi rosuvastatiinille altistumista 45 % (C_{max}) ja AUC:tä 23 %. Rosuvastatiinin antoa on seurattava ja sen annosta pienennettävä tarvittaessa.

ORSERDU-valmisteen samanaikainen anto muiden BCRP-substraattien kanssa saattaa suurentaa niiden pitoisuuksia, mikä voi lisätä BCRP-substraatteihin liittyviä haittavaikutuksia. Samaan aikaan annettavien BCRP-substraattien annosta on pienennettävä niiden valmisteyhteenvedon mukaisesti.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy miehillä ja naisilla

ORSERDU-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana eikä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, mutta eivät käytä ehkäisyä. Elasestrantin vaikutusmekanismin ja eläimillä tehdyissä lisääntymistoksisuutta koskevissa tutkimuksissa havaittujen löydösten perusteella ORSERDU voi vahingoittaa sikiötä, kun sitä annetaan raskaana oleville naisille. Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on kehoitettava käyttämään tehokasta ehkäisyä ORSERDU-hoidon aikana ja viikon ajan viimeisen annoksen jälkeen.

Raskaus

Elasestrantin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). ORSERDU-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana eikä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi mutta eivät käytä ehkäisyä. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, raskaustila on varmistettava ennen ORSERDU-hoidon aloittamista. Jos potilas tulee raskaaksi ORSERDU-hoidon aikana, on potilaalle kerrottava mahdollisesta sikiölle aiheutuvasta vaarasta ja raskauden keskeytymisriskistä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö elasestranti tai sen metaboliitit äidinmaitoon. Koska imetettävään lapseen kohdistuvat vakavat haittavaikutukset ovat mahdollisia, suositellaan että imettävät naiset eivät imetä ORSERDU-hoidon aikana eivätkä yhden viikon ajan viimeisen ORSERDU-annoksen jälkeen.

Hedelmällisyys

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa havaittujen löydösten (ks. kohta 5.3) ja ORSERDU-valmisteen vaikutusmekanismin perusteella se saattaa heikentää hedelmällisessä iässä olevien naisten ja miesten hedelmällisyyttä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

ORSERDU-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Koska joillakin elasestrantia käyttävillä potilailla on kuitenkin raportoitu uupumusta, voimattomuutta ja

unettomuutta (ks. kohta 4.8), näitä haittavaikutuksia havaitsevien potilaiden on noudatettava varovaisuutta ajaessaan tai käyttäessään koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät ($\geq 10\%$) haittavaikutukset ORSERDU-valmistetta käytettäessä olivat pahoinvointi, kohonnut triglyseridiarvot, kohonnut kolesteroliarvot, oksentelu, uupumus, dyspepsia, ripuli, alentuneet kalsiumarvot, selkäkipu, kohonnut kreatiniiniarvot, nivelkipu, alentuneet natriumarvot, ummetus, päänsärky, kuumat aallot, vatsakipu, anemia, alentuneet kaliumarvot, ja kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvot. Elasestrantin yleisimmät asteen ≥ 3 ($\geq 2\%$) haittavaikutukset olivat pahoinvointi (2,7%), kohonnut ASAT-arvot (2,7%), kohonnut ALAT-arvot (2,3%), anemia (2%), selkäkipu (2%) ja luukipu (2%).

Vakavia haittavaikutuksia, joita raportoitiin $\geq 1\%$:lla potilaista, olivat pahoinvointi, dyspnea ja tromboembolia (laskimon).

Haittavaikutuksia, jotka johtivat käytön keskeyttämiseen $\geq 1\%$:lla potilaista, olivat mm. Pahoinvointi ja vähentynyt ruokahalu.

Annoksen pienentämiseen johtaneita haittavaikutuksia, pahoinvointi mukaan lukien, esiintyi $\geq 1\%$:lla potilaista.

Haittavaikutuksia, jotka johtivat annostelun keskeyttämiseen $\geq 1\%$:lla potilaista, olivat mm. Pahoinvointi, vatsakipu, kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvot, oksentelu, ihottuma, luukipu, ruokahalun heikkeneminen, kohonnut aspartaattiaminotransferaasiarvot, ja ripuli.

Haittavaikutustaulukko

Alla olevassa luettelossa esitetyt haittavaikutukset kuvaavat altistumista elasestrantille 301 rintasyöpöpotilaalla kolmessa avoimessa tutkimuksessa (RAD1901-105, RAD1901-106 ja RAD1901-308), joissa potilaat saivat pelkkää elasestranttia 400 mg kerran vuorokaudessa. Haittavaikutusten esiintyvyydet perustuvat kaikista syistä johtuvien haittatapahtumien esiintyvyyteen, jotka todettiin potilailla, jotka altistuivat elasestrantille suositellulla annoksella kohdeikäikäihteessä, kun taas muutokset laboratorioparametrien esiintyvyydessä perustuvat pahenemiseen lähtötilanteesta vähintään 1 asteella ja siirtymiin \geq asteeseen 3. Hoidon keston mediaani oli 85 vuorokautta (vaihteluväli: 5 – 1 288)

Kliinisissä tutkimuksissa saadut haittavaikutusten esiintymistiheydet perustuvat kaikista syistä aiheutuviin haittatapahtumien esiintymistiheyteen, jossa osalla haittavaikutuksiin liittyvistä tapahtumista voi olla muita syitä kuin lääkkeellä, kuten sairaus, muu lääkitys tai siihen liittymättömät syyt.

Seuraavaa tapaa käytetään haittavaikutuksen (ADR) esiintyvyyden luokitteluun, ja se perustuu Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) -neuvoston suosituksiin: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 3. Haittavaikutukset potilailla, joita hoidettiin elasestranttimonoterapialla 345 mg ja joilla oli metastasoitunut rintasyöpä

	Elasestrantti N= 301	
Infektiot	Yleinen	Virtsatie tulehdus
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Anemia
	Yleinen	Alentunut lymfosyyttimäärä
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleinen	Ruokahalun heikkeneminen
Psyykkiset häiriöt	Yleinen	Unettomuus
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky
	Yleinen	Heitehuimaus, pyörtyminen
Verisuonisto	Hyvin yleinen	Kuumat aallot*
	Melko harvinainen	Tromboembolia (laskimon)*
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Hengenahdistus, yskä*
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ummetus, vatsakipu*, dyspepsia*
	Yleinen	Suutulehdus
Maksa ja sappitiet	Melko harvinainen	Akuutti maksan vajaatoiminta
Iho ja ihonalainen kudos	Yleinen	Ihottuma*
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Nivelkipu, selkäkipu
	Yleinen	Raajan kipu, muskuloskeletaalin rintakipu*, luukipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Uupumus
	Yleinen	Voimattomuus
Tutkimukset	Hyvin yleinen	Kohonneet aspartaattiaminotransferaasiarvot, kohonneet triglyseridiarvot, kohonneet kolesteroliarvot, kohonneet alaniiniaminotransferaasiarvot, alentuneet kalsiumarvot, kohonneet kreatiniiniarvot, alentuneet natriumarvot, alentuneet kaliumarvot
	Yleinen	Kohonneet veren alkalisen fosfaatin arvot

*Ilmaantuvuus edustaa samankaltaisten termien ryhmittelyä

Haittavaikutukset luetellaan elinjärjestelmäluokituksen ja alenevan yleisyyden perusteella.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Pahoinvointi

Pahoinvointia raportoitiin 35 %:lla potilaista. Vaikeusasteen 3–4 pahoinvointia raportoitiin 2,5 %:lla potilaista. Pahoinvointi raportoitiin yleensä varhain, mediaaniaika ensimmäiseen ilmenemiseen oli 14 vuorokautta (vaihteluväli: 1–490 vuorokautta). Pahoinvointi ilmeni useammin ensimmäisen syklin aikana ja syklistä 2 eteenpäin, ja pahoinvoinnin ilmaantuvuus oli yleensä pienempi myöhemmissä sykleissä (eli ajan mittaan). Profylaktista hoitoa pahoinvointiin määrättiin 12 (5 %) tutkittavalle elasestranttihaarassa, ja 28 (11,8 %) sai antiemeettiiä pahoinvoinnin hoitoon hoitojakson aikana.

Iäkkäät

RAD1901-308-tutkimuksessa elasestranttia saaneet 104 potilasta olivat ≥ 65 -vuotiaita, ja 40 potilasta oli ≥ 75 -vuotiaita. Ruoansulatuselimistön häiriöitä raportoitiin yleisemmin potilailla, jotka olivat ≥ 75 -

vuotiaita. Hoidon aikana ilmeneviä haittavaikutuksia seurattaessaan hoitavan lääkärin on otettava huomioon potilaan ikä ja samanaikaiset sairaudet potilaalle mukautettuja hoitoja valittaessa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Suurin kliinisissä tutkimuksissa annettu ORSERDU-annos oli 1 000 mg vuorokaudessa. Haittavaikutukset, joita raportoitiin suositeltua annosta suuremmilla annoksilla, olivat yhdenmukaisia vakiintuneen turvallisuusprofiilin kanssa (ks. kohta 4.8). Ruoansulatuselimistön häiriöiden (vatsakipu, pahoinvointi, dyspepsia ja oksentelu) esiintymistiheys ja vaikeusaste vaikuttivat olevan annosriippuvaisia. ORSERDU-valmisteen yliannostukselle ei ole tunnettua vastalääkettä. Potilaita pitää seurata huolellisesti ja yliannostuksen hoidon tulee koostua tukihoidotoimenpiteistä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Endokrinologiset lääkeaineet, antiestrogeenit, ATC-koodi: L02BA04

Vaikutusmekanismi

Elasestranti, tetrahydronaftaleeniyhdiste, on voimakas, selektiivinen ja suun kautta vaikuttava estrogeenireseptori- α :n (ER α) antagonistit ja hajottaja.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Elasestranti estää estradiolista riippuvaista ja riippumatonta ER α -positiivisten rintasyöpäsolujen kasvua, mukaan lukien mallit, jotka sisältävät estrogeenireseptori 1 (ESR1) -geenimutaatioita. Elasestrantilla ilmeni voimakasta kasvainten kasvua estävää vaikutusta potilailta peräisin olevissa ksenograftimalleissa, jotka oli aikaisemmin altistettu useille endokriinihoidoille, ja jotka sisälsivät villityypin ESR1:n tai ESR1-geenimutaatioita ligandia sitovassa domeenissa.

Potilailla, joilla oli pitkälle edennyt ER+ rintasyöpä, ja joilla oli 2,5 (mediaani) aikaisempaa endokriinihoitolinjaa, ja joille annosteltiin elasestrantidihydrokloridia 400 mg (345 mg elasestrantia) vuorokaudessa, kasvaimen 16 α -18F-fluori-17 β -estradiolin (FES) sisäänotto väheni lähtötilanteesta päivään 14 88,7 % (mediaani). Tämä osoitti, että ER:n saatavuus oli heikentynyt ja että kasvaimen kasvu oli estynyt, mitattuna FES-PET/TT:llä potilailta, joita oli aiemmin hoidettu endokriinihoidolla.

Kliininen teho ja turvallisuus

ORSERDU-valmisteen teho ja turvallisuus potilailla, joilla oli pitkälle edennyt ER+/HER2-rintasyöpä, aikaisemman endokriinihoidon jälkeen yhdistettynä CDK4/6:n estäjään, arvioitiin RAD1901-308-tutkimuksessa. Tämä oli satunnaistettu, avoin, vaikuttavalla lääkkeellä kontrolloitu monikeskustutkimus, jossa vertailtiin ORSERDU-valmistetta käypään hoitoon (fulvestrantti potilaille, jotka saivat aiemmin aromataasin estäjiä metastasoituneeseen tautiin, tai aromataasin estäjiä potilaille, jotka saivat fulvestranttia metastasoituneeseen tautiin). Soveltuvia potilaita olivat postmenopausaaliset naiset ja sellaiset miehet, joiden tauti oli uusiutunut tai edennyt käytettäessä vähintään yhtä ja enintään kahta aikaisempaa endokriinihoitolinjaa. Kaikilla potilailla edellytettiin olevan Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) -toimintakykyluokka 0 tai 1, ja heillä oli arvioitavissa olevia leesioita käytettäessä Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) -versiota 1.1, ts. mitattavissa oleva tauti tai pelkästään luussa oleva tauti, jossa on arvioitavissa olevia leesioita. Aikaisemman

endokriinihoidon oli täytynyt sisältää yhdistelmän CDK4/6:n estäjää käyttävän hoidon kanssa eikä enempää kuin yhden aikaisemman hoitolinjan, jossa käytettiin sytotoksista solunsalpaajahoidoa metastasoituneeseen rintasyöpään. Potilaiden edellytettiin olevan sopivia ehdokkaita endokriiniseen monoterapiaan. Potilaat, joilla ilmeni oireileva metastasoitunut sisäelinsairaus, potilaat, joilla oli samanaikainen sydänsairaus, ja potilaat, joilla oli vaikea maksan vajaatoiminta, suljettiin pois tutkimuksesta.

Yhteensä 478 potilasta satunnaistettiin 1:1 saamaan päivittäin suun kautta 400 mg elasestrantidihydrokloridia (345 mg elasestranttia) tai käypää hoitoa (239 sai elasestranttia ja 239 sai käypää hoitoa), tähän sisältyi 228 potilasta (47,7 %), joilla oli lähtötilanteessa *ESR1*-mutaatioita (115 potilasta sai elasestranttia ja 113 potilasta sai käypää hoitoa). Niiden 239 potilaan joukossa, jotka satunnaistettiin käypä hoito -haaraan, 166 sai fulvestranttia ja 73 sai aromataasin estäjää, johon sisältyi anastrotsoli, letrotsoli tai eksemestaani. Satunnaistaminen ositettiin *ESR1*-mutaatiostatuksen perusteella (*ESR1*-mut vs. *ESR1*-mut-nd [*ESR1*-mutaatioita ei havaittu]), aikaisempi hoito fulvestrantilla (kyllä tai ei), ja sisäelinmetastaasi (kyllä tai ei). *ESR1*-mutaatiostatus määritettiin verenkierrossa olevan kasvaimen deoksiribonukleiinihapon (ctDNA) perusteella käyttämällä Guardant360 CDx -määrittystä, ja se rajoittui *ESR1*-missense-mutaatioihin ligandia sitovassa domeenissa (kodonien 310–547 välissä).

Potilaiden mediaani-ikä (ORSERDU vs. käypä hoito) lähtötilanteessa oli 63,0 vuotta (vaihteluväli 24–89) vs. 63,5 (vaihteluväli 32–83), ja 45,0 % oli yli 65-vuotiaita (43,5 vs. 46,4). Useimmat potilaat olivat naisia (97,5 % vs. 99,6 %) ja useimmat potilaat olivat valkoihoisia (88,4 % vs. 87,2 %), seuraavaksi yleisimpiä potilaita olivat aasialaiset (8,4 % vs. 8,2 %), mustaihoiset tai afroamerikkalaiset (2,6 % vs. 4,1 %) ja muu/tuntematon (0,5 % vs. 0,5 %). Lähtötilanteen ECOG-toimintakykyluokka oli 0 (59,8 % vs. 56,5 %), 1 (40,2 % vs. 43,1 %) tai > 1 (0 % vs. 0,4 %). Niiden potilaiden demografiset tiedot, joilla oli *ESR1*-mutatoituneita kasvaimia, edustivat yleisesti laajempaa tutkimuspopulaatiota. ORSERDU-altistumisen keston mediaani oli 2,8 kuukautta (vaihteluväli: 0,4–24,8).

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli etenemisvapaa elinaika (PFS), jonka arvioi IRC (riippumaton arviointikomitea) kaikissa potilaissa ts. mukaan lukien potilaat, joilla oli *ESR1*-mutaatio, ja potilaissa, joilla oli *ESR1*-mutaatioita. Tilastollisesti merkitsevä PFS-hyöty havaittiin kaikilla potilailla, joiden PFS-mediaani oli 2,79 kuukautta Orserdu-haarassa verrattuna 1,91 kuukauteen käypä hoito -haarassa (HR=0,70, 95 % CI: 0,55, 0,88). Tehoa koskevat tulokset on esitetty taulukossa 4 ja kuvassa 1 potilaille, joilla oli *ESR1*-mutaatioita.

Taulukko 4: Tehoa koskevat tulokset potilailla, joilla oli *ESR1*-mutaatioita (sokkoutetun kuvantamisen arviointikomitean arvioima)

	ORSERDU	Käypä hoito
Etenemisvapaa elinaika (PFS)	N = 115	N = 113
PFS-tapahtumien määrä, n (%)	62 (53,9)	78 (69,0)
PFS-kuukausien mediaani* (95 % CI)	3,78 (2,17, 7,26)	1,87 (1,87, 2,14)
Riskitiheyksien suhde** (95 % CI)	0,546 (0,387, 0,768)	
p-arvo (ositettu log-rank)	0,0005	

	ORSERDU	Käypä hoito
Kokonaiselinaika (OS)	N = 115	N = 113
OS-tapahtumien määrä, n (%)	61 (53)	60 (53,1)
OS-kuukausien mediaani* (95 % CI)	24,18 (20,53, 28,71)	23,49 (15,64, 29,90)
Riskitiheyksien suhde** (95 % CI)	0,903 (0,629, 1,298)	

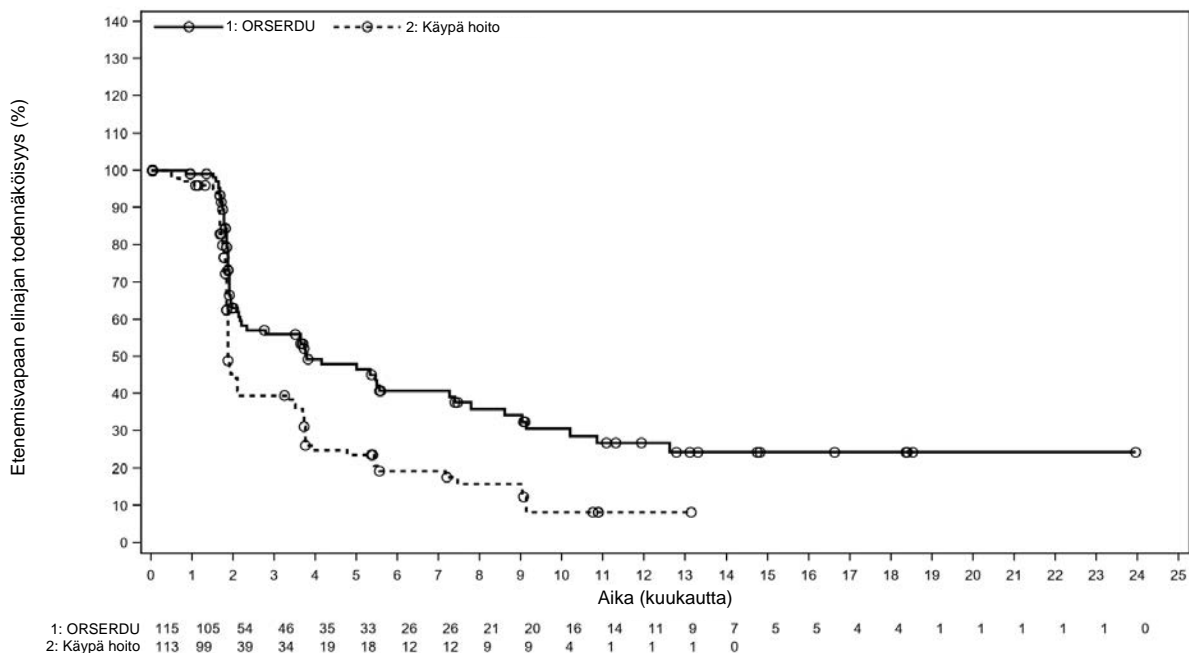
CI=luottamusväli; *ESRI*=estrogenireseptori 1; PFS=etenemisvapaa elinaika.

*Kaplan-Meier-estimaatti; 95 % CI perustuu Brookmeyer-Crowleyn menetelmään käyttämällä lineaarista transformaatiota.

**Saatu Coxin suhteellisten riskitiheyksien mallista, joka on ositettu aikaisemman fulvestranttihoiton (kyllä tai ei) ja sisäelinmetastaasin perusteella (kyllä tai ei).

Tiedon keruun katkaisupäivät ovat 6. syyskuuta 2021 (PFS) ja 2. syyskuuta 2022 (OS).

Kuva 1: PFS potilailla, joilla oli *ESRI*-mutaatio (sokkoutetun kuvantamiskomitean arvioima)



Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset ORSERDU-valmisteen käytöstä rintasyövän hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohta 4.2).

5.2 Farmakokinetiikka

Suun kautta annetun elasestrantin biologinen hyötyosuus on noin 10 %. Vakaa tila saavutetaan päivään 6 mennessä kerran vuorokaudessa tapahtuvan annostelun jälkeen. C_{max} ja AUC suurenevät hieman enemmän kuin suhteessa annokseen, kun annokset ovat ≥ 50 mg (suolamuoto).

Imeytyminen

Suun kautta annettuna elasestrantti imeytyi nopeasti, C_{max} saavutettiin 1–4 tunnin sisällä. $C_{max:n}$ geometrinen keskiarvo oli 52,86 ng/ml (35,2 % variaatiokerroin [CV %]) ja AUC_{inf} oli 1 566 ng*h/ml (38,4 % CV) elasestrantin 345 mg:n kerta-annoksen ja ruokailun jälkeen. Vakaassa tilassa mediaanin

[minimi, maksimi] plasmapitoisuuden 4 tunnin kohdalla annoksen jälkeen (C_{4h}) ja AUC:n ennustetaan olevan 108 ng/ml [27,5 – 351] ja vastaavasti 2 190 ng*h/ml [461 – 8 470].

Ruokailun vaikutus

Elasestrantin 345 mg:n tabletin annostelu runsasrasvaisen, runsaskalorisen aterian kanssa suurensi C_{max} - ja AUC-arvoja 40 %:lla ja vastaavasti 20 %:lla, paastonneille tutkittaville annettuun lääkeaineeseen verrattuna. Kun tabletti annettiin samaan aikaan kevyen aterian kanssa, C_{max} ja AUC suurenvat samalla tavalla, eli C_{max} 30 % ja AUC 20 %. Nieleminen ruoan kanssa saattaa vähentää ruoansulatuselimistöön kohdistuvia haittavaikutuksia.

Jakautuminen

Elasestrantista > 99 % sitoutuu plasman proteiineihin eikä se riipu pitoisuudesta eikä maksan vajaatoimintastatuksesta. Elasestrantti läpäisee veri-aivoesteen annosriippuvaisella tavalla. Kun elasestranttia oli annettu kerran vuorokaudessa 7 peräkkäisen päivän ajan, elasestrantin mediaanipitoisuudet aivo-selkäydinnesteessä olivat 0,0966 ng/ml ja 0,155 ng/ml annoksilla 200 ja vastaavasti 500 mg.

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella elasestrantti jakautuu laajasti kudoksiin ja näennäinen perifeerinen jakautumistilavuus on 5 411 l. Elasestrantin näennäinen keskeinen jakautumistilavuus vakaassa tilassa on 422 l.

Biotransformaatio

Elasestrantti oli vähäinen (< 10 % plasman radioaktiivisuudesta) komponentti ihmisen plasmassa. 4-[2-(etyyliamino)etyyli]bentsoehappo (EAEB) -glukuronidi oli merkittävä metaboliitti ihmisen plasmassa (noin 41 % plasman radioaktiivisuudesta). Elasestrantti metaboloituu pääasiassa CYP3A4:n vaikutuksesta ja mahdollisesti vähäisessä määrin myös CYP2A6:n ja CYP2C9:n myötävaikutuksesta.

Eliminaatio

Elasestrantin puoliintumisajan ennustetaan olevan noin 30 tuntia. Kerta-annoksen jälkeen elasestrantin keskimääräinen (% CV) puhdistuma oli 220,3 l/h (38,4 %). Vakaassa tilassa elasestrantin keskimääräisen (% CV) puhdistuman ennustetaan olevan 186 l/h (43,5 %).

Radioleimatun elasestrantin 345 mg:n oraalisen kerta-annoksen jälkeen 81,5 % (valtaosa muuttumatonta) löydettiin ulosteesta ja 7,53 % (vähäinen määrä muuttumatonta) virtsasta. Elasestrantin munuaispuhdistuma on hyvin vähäistä ($\leq 2,3$ ml/min), ja se eliminoitui oksidatiivisen metabolian ja ulosteeseen erittymisen kautta.

Erityiset potilasryhmät

Iän, painon ja sukupuolen vaikutus

Syöpäpotilaita koskevien populaatiofarmakokineettisten tietojen analyysien perusteella annosta ei tarvitse muuttaa painon, iän tai sukupuolen mukaan.

Maksan vajaatoiminta

Tutkittavien väliset C_{max} - ja AUC-arvot olivat yhdenmukaiset maksan lievän vajaatoiminnan (Child-Pugh A) ja maksan normaalin toiminnan ryhmässä, kun elasestranttia oli annettu 176 mg:n kerta-annos. Merkitseviä nousuja todettiin AUC_{0-t} (76 %) ja $AUC_{0-\infty}$ -arvoissa (83 %) maksan kohtalaisen vajaatoiminnan ryhmässä (Child-Pugh B) verrattuna maksan normaalin toiminnan ryhmään. Normaaliryhmän ja kohtalaisen vajaatoiminnan ryhmän C_{max} -arvot olivat yhdenmukaisia.

Eliminaation puoliintumisajan ($t_{1/2}$) geometrisella keskiarvolla oli taipumusta suurentua maksan vajaatoiminnan vaikeutumisen myötä. Elasestranttia ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh C).

Elasestrantin PBPK-mallinnussimulaatioissa 345 mg:n annoksella vakaan tilan AUC- ja C_{max} -arvojen ennustettiin nousevan 2,14- ja vastaavasti 1,92-kertaisiksi tutkittavilla, joilla on kohtalainen maksan vajaatoiminta, verrattuna potilaisiin, joilla maksan toiminta on normaali.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Elasestrantin akuutti toksisuus on vähäinen. Toksisuustutkimuksissa, joissa valmistetta annettiin toistuvina annoksina rotille ja apinoille, elasestrantin antiestrogenivaikutus oli syynä havaittuihin vaikutuksiin, erityisesti naaraiden sukupuolielimissä, mutta myös muissa hormoneille herkissä elimissä, kuten maitorauhanen, aivolisäke ja kivekset. Apinoilla havaittiin ajoittaista oksentelua ja ripulia. Lisäksi pitkäaikaisissa tutkimuksissa (26 viikkoa rotilla ja 39 viikkoa jaavanmakakeilla) rotilla havaittiin rauhasia sisältämättömän mahan osan limakalvoepiteelin lisääntynyttä vakuolisoitumista, ja vakuolisoituneita makrofagi-infiltraatteja havaittiin ohutsuolessa sekä rotilla että apinoilla. Apinoilla tämä vaikutus ilmeni tasolla, jossa systeeminen altistuminen oli noin 70 % ihmisen altistumisesta.

Elasestrantilla ei todettu genotoksisia ominaisuuksia Amesin testissä eikä kromosomipoikkeavuuksia testeissä ihmisen lymfosyyteillä ja mikrotumamäärityksessä rotilla.

Hedelmällisyyttä koskevia eläinkokeita ei ole tehty. Toistuvien annosten aiheuttamaa toksisuutta koskevissa tutkimuksissa hedelmällisyyteen liittyviä vaikutuksia havaittiin naarasrottien ja -apinoiden sukuelimissä; nämä vaikutukset ilmenivät alle ihmisen altistumisen suurimmalla suositellulla annoksella (MRHD). Leydigin solujen vähentynyttä solukkuutta rottien kiveksissä havaittiin myös altistumistasoilla, jotka olivat 2,7-kertaisia ihmisten altistumistasoihin verrattuna.

Rotilla suoritetuissa alkion ja sikiön kehittymistä koskevissa tutkimuksissa elasestrantin anto suun kautta aiheutti toksisuutta emolle (painon lasku, vähäinen ruoan kulutus, punaista eritettä vulvasta), ja enemmän resorptioita, implantaation jälkeisen sikiökuolleisuuden lisääntymistä, ja elävien sikiöiden pienempiä määriä ja sikiöiden muutoksia ja epämuodostumia annoksilla, jotka olivat pienempiä kuin ihmisen altistumiset suurimmalla suositellulla annoksella.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa [E460]
Silikonoitu mikrokiteinen selluloosa
Krospovidoni [E1202]
Magnesiumstearaatti [E470b]
Kolloidinen piidioksidi [E551]

Kalvopäällyste

Opadry II 85F105080 Blue sisältäen polyvinyylialkoholia [E1203], titaanidioksidia [E171], makrogolia [E1521], talkkia [E553b] ja briljanttisinistä FCF alumiinilakkaa [E133]

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

ORSERDU on pakattu alumiini-alumiini-läpipainopakkausiin, jotka on pakattu pahvirasiaan.

ORSERDU 86 mg kalvopäällysteiset tabletit

Pakkaukset, joissa on 28 kalvopäällysteistä tablettia: 4 läpipainopakkausta, joissa kussakin on 7 tablettia

ORSERDU 345 mg kalvopäällysteiset tabletit

Pakkaukset, joissa on 28 kalvopäällysteistä tablettia: 4 läpipainopakkausta, joissa kussakin on 7 tablettia

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15. syyskuuta 2023

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä valmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimi ja osoite

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

Berlin Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Saksa

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ORSERDU 86 mg kalvopäällysteiset tabletit
elasestrantti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 86,3 mg elasestranttia (dihydrokloridina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti
28 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/23/1757/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

ORSERDU 86 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ORSERDU 86 mg kalvopäällysteiset tabletit
elasestrantti

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Stemline Therapeutics B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ORSERDU 345 mg kalvopäällysteiset tabletit
elasestrantti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 345 mg elasestranttia (dihydrokloridina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti
28 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/23/1757/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

ORSERDU 345 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ORSERDU 345 mg kalvopäällysteiset tabletit.
elasestrantti

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Stemline Therapeutics B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

ORSERDU 86 mg kalvopäällysteiset tabletit ORSERDU 345 mg kalvopäällysteiset tabletit elasestrantti

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä ORSERDU on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat ORSERDU-valmistetta
3. Miten ORSERDU-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. ORSERDU-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä ORSERDU on ja mihin sitä käytetään

Mitä ORSERDU on

Orserdu-valmisteen vaikuttavan aineen nimi on elasestrantti, ja se kuuluu lääkeryhmään nimeltä selektiiviset estrogeenireseptorin hajottajat.

Mihin ORSERDU-valmistetta käytetään

Tätä lääkettä käytetään sellaisten postmenopausaalisten (vaihdevuodet ohittaneiden) naisten ja aikuisten miesten hoidossa, joilla on tietyn tyyppinen rintasyöpä, joka on edennyt pitkälle tai levinnyt muihin kehon osiin eli metastasoitunut. Sitä voidaan käyttää estrogeenireseptori (ER) -positiivisen rintasyövän hoitoon. Se tarkoittaa, että syöpäsolujen pinnalla on reseptoreita estrogeenihormonille ja nämä solut ovat ihmisen epidermaalisen kasvutekijän reseptori 2 (HER2) -negatiivisia, mikä tarkoittaa, että syöpäsolujen pinnalla ei ole tätä reseptoria tai sitä on vain pieni määrä. ORSERDU-valmistetta käytetään monoterapiana (käytetään yksinään) potilaille, joiden syöpä ei ole reagoinut hoitoon ja on jatkanut etenemistä sen jälkeen, kun potilaille on annettu vähintään yksi hormonihoitolinja, joka sisältää CDK 4/6:n estäjän, ja joilla on tiettyjä muutoksia (mutaatioita) geenissä nimeltä *ESR1*.

Lääkäri ottaa sinulta verinäytteen, joka testataan näiden *ESR1*-mutaatioiden varalta. ORSERDU-hoito voidaan aloittaa, jos tulos on positiivinen.

Miten ORSERDU toimii

Estrogeenireseptorit ovat tietty solujen sisällä oleva proteiiniiryhmä. Ne aktivoituvat, kun estrogeenihormoni sitoutuu niihin. Sitoutumalla näihin reseptoreihin estrogeeni voi joissakin

tapauksissa saada syöpäsolut kasvamaan ja lisääntymään. ORSERDU sisältää vaikuttavana aineena elasestranttia, joka sitoutuu estrogeenireseptoreihin syöpäsoluissa ja pysäyttää niiden toiminnan. Tukkimalla ja tuhoamalla estrogeenireseptoreita ORSERDU voi vähentää rintasyövän kasvua ja leviämistä ja auttaa tappamaan syöpäsoluja.

Jos sinulla on kysyttävää ORSERDU-valmisteen vaikutustavasta tai siitä, miksi tätä lääkettä on määrätty sinulle, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat ORSERDU-valmistetta

Älä käytä Orserdu-valmistetta:

- jos olet allerginen elasestrantille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat ORSERDU-valmistetta

- jos sinulla on maksasairaus (esimerkkejä maksasairauksista ovat kirroosi [maksan arpeutuminen], maksan vajaatoiminta tai kolestaattinen ikterus [ihon ja silmien keltaisuus, joka johtuu sappinesteen vähentyneestä virtauksesta maksasta]). Lääkäri seuraa tilaasi säännöllisesti ja huolellisesti haittavaikutusten varalta.

Rintasyöpäpotilailla voi olla kohonnut veritulppien muodostumisriski laskimoissa (verisuonissa). Ei ole tiedossa, lisääkö myös ORSERDU tätä riskiä.

Lapset ja nuoret

ORSERDU-valmistetta ei saa antaa lapsille tai alle 18-vuotiaille nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja ORSERDU

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. ORSERDU voi muuttaa muiden lääkkeiden vaikutustapaa. Muut lääkkeet saattavat myös vaikuttaa ORSERDU-valmisteen toimintaan.

Kerro lääkärille, jos otat mitään seuraavista lääkkeistä:

- antibiootteja bakteeri-infektioiden hoitoon (kuten siprofloksasiini, klaritromysiini, erytromysiini, rifampisiini, telitromysiini)
- lääkettä veren matalan natriumarvon hoitoon (kuten konivaptaani)
- masennuslääkkeitä (kuten nefatsodoni tai fluvoksamiini)
- lääkkeitä ahdistuneisuuden ja alkoholin vieroitusoireiden hoitoon (kuten tofisopaami)
- muiden syöpien hoitoon käytettyjä lääkkeitä (kuten kritsotinibi, dabrafenibi, imatinibi, loratinibi tai sotarasibi)
- korkeaan verenpaineeseen tai rintakipuun käytettäviä lääkkeitä (kuten bosentaani, diltiatseemi tai verapamiili)
- sieni-infektioihin käytettäviä lääkkeitä (kuten flukonatsoli, isavukonatsoli, itrakonatsoli, ketokonatsoli, posakonatsoli tai vorikonatsoli)
- HIV-infektion hoitoon käytettäviä lääkkeitä (kuten efavirentsi, etraviriini, indinaviiri, lopinaviiri, ritonaviiri, nelfinaviiri, sakinaviiri tai telapreviiri)
- epäsäännöllisen sykkeen hoitoon käytettäviä lääkkeitä (kuten digoksiini, dronedaroni tai kinidiini)
- elinsiirrossa käytettävät lääkkeet hylkimisen estämiseksi (kuten siklosporiini)
- lääkkeet, joilla ehkäistään sydän- ja verisuonitapahtumia ja hoidetaan korkeita kolesteroliarvoja (kuten rosuvastatiini)
- lääkkeet, joilla ehkäistään kouristuskohtauksia (kuten karbamatsepiini, senobamaatti, fenobarbitaali, fenytoiini tai primidoni)
- oksentelun hoitamiseen käytettävät lääkkeet (kuten aprepitantti)
- masennuksen hoitoon käytettävät rohdosvalmisteet, jotka sisältävät mäkikuismaa.

ORSERDU-valmisteen käyttö ruuan ja juoman kanssa

Älä juo greippimehua tai syö greippiä ORSERDU-hoidon aikana, koska se voi muuttaa elimistössäsi olevan ORSERDU-valmisteen määrää ja lisätä ORSERDU-valmisteen haittavaikutuksia (katso kohta 3, Miten ORSERDU-valmistettä otetaan).

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Tätä lääkettä saa käyttää vain postmenopausaalisille naisille ja aikuisille miehille.

Raskaus

ORSERDU voi aiheuttaa sikiövaurioita. Sinun ei pidä ottaa ORSERDU-valmistettä, jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista. Jos epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Jos olet nainen, joka voi tulla raskaaksi, sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä ORSERDU-hoidon aikana ja yhden viikon ajan ORSERDU-hoidon lopettamisen jälkeen. Kysy lääkäriltä sopivista menetelmistä. Jos olet nainen, joka voi tulla raskaaksi, lääkäri sulkee pois nykyisen raskauden mahdollisuuden ennen ORSERDU-hoidon aloittamista. Tämä saattaa sisältää raskaustestin.

Imetys

Et saa imettää ORSERDU-hoidon aikana ja viikkoon viimeisen ORSERDU-annoksen jälkeen. Hoidon aikana lääkäri keskustelee kanssasi mahdollisista riskeistä, jotka liittyvät ORSERDU-valmisteen käyttöön raskauden ja imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

ORSERDU voi heikentää hedelmällisyyttä naisilla ja miehillä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

ORSERDU-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Koska joillakin elästrantia käyttävillä potilailla on kuitenkin raportoitu uupumusta, heikkoutta ja univaikeuksia, näitä haittavaikutuksia kokevien potilaiden on noudatettava varovaisuutta ajaessa ja koneiden käytössä.

3. Miten ORSERDU-valmistettä otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

ORSERDU on otettava ruoan kanssa. Vältä kuitenkin greippejä ja greippimehua ORSERDU-hoidon aikana (katso kohta 2, ORSERDU-valmisteen käyttö ruuan ja juoman kanssa). ORSERDU-valmisteen ottaminen ruoan kanssa saattaa vähentää pahoinvointia ja oksentelua.

Ota lääkeannoksesi suunnilleen samaan aikaan joka päivä. Tämä auttaa muistamaan lääkkeen oton.

ORSERDU-tabletit on nieltävä kokonaisina. Niitä ei saa pureskella, murskata tai jakaa ennen nielemistä. Älä ota tablettia, joka on rikki, murtunut tai muuten vaurioitunut.

Suositteltu ORSERDU-annos on yksi 345 mg (yksi 345 mg:n kalvopäällysteinen tabletti) kerran vuorokaudessa. Lääkäri kertoo sinulle otettavien tablettien tarkan määrän. Tietyissä tilanteissa (esim. jos sinulla on maksavaivoja, haittavaikutuksia tai jos käytät myös tiettyjä muita lääkkeitä, lääkäri voi neuvoa sinua ottamaan pienemmän ORSERDU-annoksen, esim. 258 mg (kolme 86 mg:n tablettia) kerran vuorokaudessa, 172 mg (kaksi 86 mg:n tablettia) kerran vuorokaudessa, tai 86 mg (yksi 86 mg:n tabletti) kerran vuorokaudessa.

Jos otat enemmän ORSERDU-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut ORSERDU-valmistetta epähuomiossa enemmän kuin pitäisi, ota yhteyttä lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan. He päättävät jatkotoimista.

Jos unohdat ottaa ORSERDU-annoksen

Jos unohdat ottaa ORSERDU-annoksen, ota se heti kun muistat. Voit silti ottaa unohtetun annoksen, jos sen oton määräajasta on kulunut enintään 6 tuntia. Jos on kulunut yli 6 tuntia tai oksennat annoksen ottamisen jälkeen, jätä annos väliin siltä päivältä ja ota seuraava annos tavalliseen aikaan seuraavana päivänä. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat ORSERDU-valmisteen käytön

Älä lopeta tämän lääkkeen käyttöä keskustelematta siitä ensin lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa. Jos ORSERDU-hoito lopetetaan, sairautesi voi pahentua.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos sinulla esiintyy seuraavia haittavaikutuksia:

Hyvin yleinen (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä ihmisellä 10:stä)

- Huono ruokahalu
- Pahoinvointi (kuvotus)
- Veren triglyseridi- ja kolesteroliarvot ovat koholla
- Oksentelu
- Väsymys (uupumus)
- Ruoansulatushäiriö
- Ripuli
- Veren kalsiumarvot ovat alentuneet
- Selkäkipu
- Kohonneet veren kreatiniiniarvot
- Nivelkipu
- Alentuneet veren natriumarvot
- Ummetus
- Päänsärky
- Kuumat aallot
- Vatsakipu
- Punasolujen vähäisyys, tämä mitataan verikokeiden avulla (anemia)
- Alentuneet veren kaliumarvot
- Kohonneet maksa-arvot, mikä mitataan verikokeiden avulla (alaniiniaminotransferaasi koholla, aspartaattiaminotransferaasi koholla)

Yleinen (saattaa esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 10:stä)

- Käsien tai jalkojen kipu (kipu raajassa)
- Heikkous (voimattomuus)
- Infektio kehon osissa, jotka keräävät ja poistavat virtsaa (virtsatieinfektio)
- Yskä
- Hengenahdistus (hengästyminen)
- Vaikeus nukahtaa ja pysyä unessa (unettomuus)
- Kohonneet maksa-arvot, tämä mitataan verikokeiden avulla (veren alkalinen fosfataasi koholla)
- Ihottuma

- Lymfosyyttien (yksi valkosolutyyppeistä) vähäisyys, mitattuna verikokeissa (lymfosyyttimäärä alentunut)
- Luukipu
- Huimaus
- Rintakipu, joka liittyy rinnan lihaksiin ja luihin (muskuloskeletaalinen rintakipu)
- Suun ja huulten tulehdus (stomatiitti)
- Pyörtyminen

Melko harvinainen (saattaa esiintyä enintään yhdellä ihmisellä 100:sta)

- Suurentunut veritulppien riski
- Maksan vajaatoiminta (maksan toiminnan äkillinen heikkeneminen)

* Sisältää haittavaikutukset, joiden osalta ORSERDU-valmisteen tarkkaa roolia ei voida arvioida taustalla olevan taudin vuoksi.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. ORSERDU-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän {EXP} jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat vaurioita pakkauksessa tai jos siinä on merkkejä avaamisesta.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä ORSERDU sisältää

- Vaikuttava aine on elasestrantti.
 - * Yksi kalvopäällysteinen 86 mg:n ORSERDU-tabletti sisältää 86,3 mg elasestranttia.
 - * Yksi kalvopäällysteinen 345 mg:n ORSERDU-tabletti sisältää 345 mg elasestranttia.
- * Muut aineet ovat:

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa [E460]
 Silikonoitu mikrokiteinen selluloosa
 Krospondoni [E1202]
 Magnesiumstearaatti [E470b]
 Kolloidinen piidioksidi [E551]

Kalvopäällyste

Opadry II 85F105080 Blue, sisältää polyvinyylialkoholia [E1203], titaanidioksidia [E171], makrogolia [E1521], talkkia [E553b] ja briljanttisinisistä FCF alumiinilakkaa [E133]

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

ORSERDU toimitetaan kalvopäällysteisinä tabletteina alumiiniläpipainopakkauksissa.

ORSERDU 86 mg kalvopäällysteiset tabletit

Sininen tai vaaleansininen, kaksoiskupera, pyöreä kalvopäällysteinen tabletti, jonka yhdellä puolella on painanteena ”ME” ja vastakkainen puoli on ilman merkintää. Likimääräinen halkaisija: 8,8 mm.

ORSERDU 345 mg kalvopäällysteiset tabletit

Sininen tai vaaleansininen, kaksoiskupera, soikea kalvopäällysteinen tabletti, jonka yhdellä puolella on painanteena ”MH” ja vastakkainen puoli on ilman merkintää. Likimääräinen koko: 19,2 mm (pituus), 10,8 mm (leveys).

Yksi pakkaus sisältää 28 kalvopäällysteistä tablettia (4 läpipainopakkausta, joissa kussakin on 7 tablettia).

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

tai

Berlin Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

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

España

Menarini Stemline España, S.L.U.

Tel: +34919490327

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

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